Dr. SÂRSAN ADRIANA
COD 958482

PEDIATRIE

TRATAT

Sub redacţia Prof. Dr. EUGEN PASCAL CIOFU
Dr. CARMEN CIOFU

ediţia I

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREŞTI, 2001

Cuprins

Dr. SĂRSAN ADRIANA
COD 956482

PREFAŢĂ 11

PEDIATRIA LA ÎNCEPUTUL MILENIULUI TREI 35
EUGEN PASCAL CIOFU

CAPITOLUL 1 39
PEDIATRIE SOCIALĂ .....
ADRIAN GEORGESCU

CAPITOLUL 2 45
PEDIATRIE PREVENTIVĂ .....
ADRIAN GEORGESCU 45
Profilaxia primară 56
Perspective în vaccinologie 57
Profilaxia secundară şi terţiară .....

CAPITOLUL 3 59
DILEME ETICE ÎN PEDIATRIE .....
CARMEN CIOFU

CAPITOLUL 4 65
CREŞTERE ŞI DEZVOLTARE .....
ADRIAN GEORGESCU

CAPITOLUL 5 87
NUTRIŢIE ŞI ALIMENTAŢIE .....
CARMEN CIOFU 87
Principii de nutriţie la sugar şi copil 87
Necesarul de apă 87
Necesarul de calorii (aportul energetic) 88
Necesarul de proteine 89
Necesarul de hidraţi de carbon 89
Necesarul de lipide 90
Necesarul de electroliţi şi oligoelemente 92
Necesarul de vitamine 93
Alimentaţia sugarului şi copilului mic 93
Compoziţia laptelui uman 96
Compoziţia formulelor de lapte pentru sugari 98
Tipuri de formule pentru sugari 99
Formule de start 99
Formule de continuare 99
Formule speciale 106
Diversificarea alimentaţiei 107
Tehnica alimentaţiei copilului sănătos şi bolnav 107
Alimentaţia la sân 108
Alimentaţia cu biberonul 109
Alimentaţia cu linguriţa 110
Alimentaţia cu sonda nazogastrică 111
Alimentaţia parenterală .....

Nutriţia şi alimentaţia şcolarului şi adolescentului 112
DAN MORARU

CAPITOLUL 6
TULBURĂRI DE NUTRIŢIE ŞI BOLI ASOCIATE 115
Malnutriţia 115
EMIL TOMESCU
Importanţa malnutriţiei în patologia copilului 115
Terminologie. Definirea conceptului 115
Cauze de malnutriţie 116
Aprecierea cantitativă a stării de nutriţie a unui copil 117
Metode 117
Forme clinice de malnutriţie 118
Patogenia malnutriţiei 120
Diagnosticul malnutriţiei 123
Tratamentul malnutriţiei 124
Obezitatea 126
CARMEN CIOFU
Rahitismul şi dezvoltarea osoasă la copil 130
EUGEN PASCAL CIOFU
Rahitismul carenţial (comun) 134

CAPITOLUL 7
BOLILE NOU-NĂSCUTULUI 143
CARMEN CIOFU
Evaluarea nou-născutului la naştere 143
Scorul Apgar 143
Reanimarea nou-născutului în sala de naştere 144
Nou-născutul cu risc 147
Nou-născutul cu greutate mică la naştere 148
Prematuritatea 148
Dismaturitatea 149
Prematurul cu greutate foarte mică la naştere 150
Nou-născutul cu greutate mare la naştere (macrosomia) 152
Sindromul de postmaturitate 153
Asfixia perinatală 153
Hemoragia meningocerebrală la nou-născut (HMC) 155
Hemoragia meningocerebrală la prematuri 156
Hemoragia meningocerebrală la nou-născutul la termen 158
Convulsii neonatale 159
Sindromul de detresă respiratorie idiopatică a nou-născutului (boala membranelor hialine) 161
MIRCEA NANULESCU
Crizele de apnee 163
CARMEN CIOFU
Sindromul aspiraţiei de meconiu 164
Infecţia bacteriană perinatală 165
Infecţia virală perinatală 173
Boala incluziilor citomegalice (BIC) 174
Rubeola congenitală 174
Infecţia HIV 175
Infecţia cu virus herpetic 175
Infecţia cu virusurile hepatitice 175
Alte infecţii transmise vertical 176
Sifilisul congenital 176
Toxoplasmoza congenitală 177

Enterocolita ulceronecrotică (EUN) 178
Şocul neonatal 181
Icterul neonatal 182
Icterul comun al nou-născutului 182
Icterul nou-născutului alimentat cu lapte de femeie 184
Icterul hemolitic prin izoimunizare Rh (boala hemolitică izoimună a nou-născutului, eritroblastoza fetală) 184
Icterul hemolitic prin izoimunizare AB0 188
Retinopatia prin prematuritate (ROP) 189
Probleme hematologice 190
Probleme metabolice 193

CAPITOLUL 8
BOLILE APARATULUI RESPIRATOR 197
Dezvoltarea prenatală şi postnatală a aparatului respirator 197
IOAN CERNĂTESCU
Malformaţiile aparatului respirator 200
CARMEN ZĂPUCIOIU
Infecţii ale căilor respiratorii superioare 206
IOAN MUNTEAN, OANA MĂRGINEAN
Rinofaringita acută (guturaiul, coriza, rinita acută) 206
Rinita alergică 208
Rinita nealergică 209
Sinuzita 210
Angina acută (amigdalita acută, tonsilita, faringita acută) 212
Angina acută streptococică 212
Angina Plaut-Vincent 213
Otite medii 214
Laringite 216
Epiglotita 217
Crupul 217
Pseudocrupul (laringita striduloasă sau crupul spasmodic) 218
Corpi străini intrabronşici 221
CARMEN ZĂPUCIOIU
Pneumonii 222
MIRCEA NANULESCU
Pneumonii bacteriene 226
Pneumonii virale 233
Pneumonia cu Pneumocystis carinii 235
IOAN GHERGHINA
Supuraţii bronhopulmonare 243
CARMEN ZĂPUCIOIU
Bronşiectazia 243
Abcesul pulmonar 245
Gangrena pulmonară 247
Bolile pleurei 249
CARMEN ZĂPUCIOIU
Pleurezii 249
Pleurezia uscată (pleurita) 249
Pleurezia serofibrinoasă 249
Pleurezia purulentă (empiemul pleural) 250
Pneumotoraxul 253
Chilotoraxul 254
Hidrotoraxul 254
Hemotoraxul 255

Bronşiolita acută 255
IOAN CERNĂTESCU
Tusea cronică persistentă la copil 260
IOAN CERNĂTESCU
Wheezingul persistent, recurent la copil 262
IOAN CERNĂTESCU
Astmul bronşic la copil 266
NICOLETA BÂSCĂ
Astmul sugarului 274
IOAN CERNĂTESCU
Dischinezia ciliară primară (DCP) 277
IOAN CERNĂTESCU
Fibroze pulmonare 279
IOAN MUNTEAN, OANA MĂRGINEAN
Fibroza difuză interstiţială idiopatică (sindromul Hamman-Rich) 280
Boala pulmonară cronică (BCP) a prematurului 280
EUGEN PASCAL CIOFU
Hemosideroza pulmonară (HP) 282
EUGEN PASCAL CIOFU
Hemosideroza pulmonară idiopatică (HPI) 283
Hemosideroza pulmonară primitivă cu hipersensibilitate la laptele de vacă (sindromul Heiner) 284
Hemosideroza pulmonară primitivă asociată cu miocardită 285
Hemosideroza pulmonară primitivă asociată cu glomerulonefrită acută (sindromul Goodpasture) 285

CAPITOLUL 9
BOLILE APARATULUI CARDIOVASCULAR 287
Dezvoltarea prenatală a sistemului cardiovascular 287
CARMEN CIOFU
Morfogeneză 287
Dezvoltarea sistemului de conducere intracardiac 291
Gene de morfogeneză şi factori de creştere ai cordului embrionar 291
Circulaţia fetală 292
Circulaţia postnatală 292
Malformaţii congenitale de cord 293
CARMEN CIOFU
Epidemiologia malformaţiilor congenitale de cord 293
A. Comunicarea anormală între circulaţia sistemică şi cea pulmonară (şunt stânga-dreapta) 294
Defectul septal atrial (DSA) 294
Defectul septal ventricular (DSV) 296
Canalul atrioventricular (CAV) (defectul septal atrioventricular) 299
Persistenţa canalului arterial (PCA) 300
B. Anomalii ale tractului de ieşire din ventriculul stâng 302
Stenoza aortică valvulară (SA) 302
Stenoza aortică supravalvulară (SASV) şi sindromul Williams 304
Coarctaţia de aortă (CoA) 306
Sindromul de cord stâng hipoplastic 308
C. Anomalii ale tractului de ieşire din ventriculul drept 309
Stenoza pulmonară valvulară izolată (SP) 309
Stenoza ramurilor arterei pulmonare 310
Atrezia arterei pulmonare 310
Tetralogia Fallot 311
D. Anomalii ale valvelor atrioventriculare 314
Malformaţii congenitale ale valvei mitrale 314
Malformaţii congenitale ale valvei tricuspide 315

E. Originea anormală a marilor vase şi a arterelor coronare 317
Transpoziţia completă a vaselor mari (TGA). D-transpoziţie 317
Transpoziţia corectată a vaselor mari. L-transpoziţie 319
Trunchiul arterial comun (TAC) 320
Originea anormală a arterelor coronare 321
F. Anomalia de întoarcere venoasă pulmonară 322
Anomalia parţială de întoarcere venoasă pulmonară 322
Anomalia totală de întoarcere venoasă pulmonară 323
G. Malpoziţia cordului şi situsul visceral 325
Cardiologia intervenţională în tratamentul malformaţiilor congenitale cardiace ... 327
FLORINA PINTE
Modalităţi evolutive precoce în cordul congenital operat la copil 333
CARMEN CIOFU
Transplantul de cord la copil 338
CARMEN CIOFU
Hipertensiunea arterială pulmonară 339
ALEXANDRU GRIGORE DIMITRIU
Hipertensiunea arterială pulmonară secundară cardiopatiilor congenitale 340
Hipertensiunea arterială pulmonară secundară hipoxiei 343
Hipertensiunea arterială pulmonară prin afectare izolată a patului vascular pulmonar 344
Sindromul de hipertensiune arterială pulmonară persistentă la nou-născut (sindromul persistenţei circulaţiei fetale) 345
Aritmii cardiace 346
NICOLAE IAGĂRU
Aritmii fetale 346
Principalele aritmii cardiace pediatrice simptomatice 347
• Tahicardii supraventriculare 347
• Aritmii ventriculare 356
• Sindroame particulare cu tulburări de ritm şi de conducere 361
• Tulburări de conducere a impulsului (blocurile atrioventriculare) 366
• Aritmii cardiace postoperatorii în boli congenitale de cord 369
Sincopa vasodepresoare (vasovagală) 372
NICOLAE IAGĂRU
Endocardita infecţioasă 376
EUGEN PASCAL CIOFU
Miocardite 382
ALEXANDRU GRIGORE DIMITRIU, TANIA CONDURACHE
Boala Kawasaki 387
CARMEN CIOFU
Pericardite 391
ALEXANDRU GRIGORE DIMITRIU, TANIA CONDURACHE
Pericardite acute 391
Pericardita constrictivă 397
Infecţia HIV şi afectarea cardiacă 398
EUGEN PASCAL CIOFU
Prolapsul de valvă mitrală (PVM) 401
ALEXANDRU GRIGORE DIMITRIU
Cardiomiopatii primitive 405
EUGEN PASCAL CIOFU
Cardiomiopatii hipertrofice (CMH) 405
Cardiomiopatii dilatative (CMD) 408
Cardiomiopatia restrictivă (CMR) 411
Fibroelastoza endocardică (FEE) 412
Displazia aritmogenă a ventriculului drept 414
Şocul în pediatrie 415
EUGEN PASCAL CIOFU

Hipertensiunea arterială sistemică 421
SILVIA MĂTĂSARU
Insuficienţa cardiacă 436
EUGEN PASCAL CIOFU
Tumori cardiace 443
ALEXANDRU GRIGORE DIMITRIU
Tumori cardiace benigne 443
Tumori cardiace maligne 446
Sindromul morţii subite a sugarului 447
GENGHIZ MUSTAFA, MANUELA GROZAVU, ELENA MUSTAFA

CAPITOLUL 10
BOLILE APARATULUI DIGESTIV 453
A. GASTROENTEROLOGIE 453
Dezvoltarea prenatală a aparatului digestiv 453
DAN MORARU
Dezvoltarea funcţiilor digestive 455
DAN MORARU
Malformaţiile tubului digestiv 455
DAN MORARU
Malformaţii congenitale ale esofagului 455
Atrezia esofagiană 456
Fistula esotraheală izolată 457
Stenoza congenitală de esofag 457
Duplicaţia de esofag 457
Malformaţii congenitale ale stomacului 458
Stenoza hipertrofică de pilor 458
Malformaţii congenitale ale duodenului 460
Atrezii duodenale 460
Stenoze duodenale 460
Duplicaţii duodenale 461
Malformaţii congenitale jejunoileale 461
Atrezia intestinului subţire (jejunoileală) 461
Duplicaţiile intestinului subţire 462
Malformaţii congenitale ale colonului 462
Atreziile şi stenozele colonului 462
Atrezii anorectale 463
Boala Hirschprung 463
Patologie orală – Stomatite 465
DAN MORARU
Stomatita albicans 465
Stomatite infecţioase cu piogeni 466
Stomatita şi gingivostomatita acută herpetică şi alte stomatite veziculoase 466
Stomatita aftoasă (stomatita aftoidă) 467
Stomatite buloase 467
Stomatite din hemopatii maligne 468
Stomatite odontiazice 468
Refluxul gastroesofagian 469
DAN MORARU
Gastritele copilului 475
NICOLAE MIU
Ulcerul gastroduodenal 480
NICOLAE MIU
Boala ulceroasă gastroduodenală (ulcerele primare) 481
Ulcerul gastric 482

Ulcerul duodenal 483
Leziuni ulceroase gastroduodenale de altă origine (ulcere secundare) 484
Clinica ulcerelor gastroduodenale 486
Tratamentul ulcerelor gastroduodenale 486
Boli diareice acute 490
IOAN GHERGHINA, DUMITRU MATEI
Introducere 490
Patogenia diareei 491
Mecanismele celulare de secreţie şi absorbţie a apei şi electroliţilor 491
Clasificarea fiziopatologică a diareilor 497
Definiţia şi consecinţele diareei 497
Gastroenterite infecţioase 500
Forme clinicoetiologice de diaree acută 512
• Diarei bacteriene 512
• Diarei virale 531
• Diarei parazitare 533
• Diareea determinată de fungi 533
• Diareea asociată cu infecţii extraintestinale (diareea „parenterală") 533
• Malnutriţia şi diareea 534
• Diareea prin greşeli alimentare 535
• Diareea alergică 536
• Diareea călătorilor 536
Gastroenterocolita acută forma severă şi sindromul de deshidratare acută (SDA) 537
Particularităţile metabolismului apei, electroliţilor şi ale echilibrului acido-bazic la sugarul şi copilul mic 538
Sindromul de deshidratare acută (SDA) 543
Enteropatii cronice 550
NICOLAE MIU
Diarei severe prelungite (DSP) 550
Enteropatii cronice specifice 553
Principii de tratament 556
Alergia alimentară 560
STELA GOŢIA, AURICA RUGINĂ, GEORGE ENACHE
Boala celiacă (BC) 567
GABRIELA LEŞANU
Boala inflamatorie intestinală 572
MARIA STĂNESCU
Colita ulcerativă (CU) 572
Boala Crohn (BC) 576
Sindromul intestinului iritabil 582
MARIA STĂNESCU

B. BOLI ALE FICATULUI ŞI ALE CĂILOR BILIARE 588
Sindromul colestatic 588
NICOLAE MIU
Colestazele nou-născutului şi sugarului 593
MIRCEA STAMATE
Hepatita neonatală infecţioasă 593
Hepatita neonatală idiopatică (hepatita cu celule gigante) 593
Atrezia de căi biliare extrahepatice 594
Perforaţia spontană a căilor biliare 594
Bolile tractului biliar 595
MIRCEA STAMATE
Chistul de coledoc 595
Colecistita acută necalculoasă 596
Colelitiaza 596
Hidropsul acut vezicular 596

Hepatita cronică la copil 597
EVELINA MORARU
Ciroza hepatică la copil 604
EVELINA MORARU
Fibroza hepatică congenitală 611
IOAN GHERGHINA
Hipertensiunea portală (HTP) la copil 615
NICOLAE MIU
Ascita 626
GENGHIZ MUSTAFA, MANUELA GROZAVU, ELENA MUSTAFA
Insuficienţa hepatică 630
FLOREA IORDĂCHESCU, MIHAI IORDĂCHESCU
Sindromul Reye 644
FLOREA IORDĂCHESCU, IOANA MIHALACHE

CAPITOLUL 11
BOLILE APARATULUI RENOURINAR 647
Dezvoltarea prenatală a aparatului renourinar 647
IOAN SABĂU
Displazia şi boala chistică renală 649
MIHAELA BĂLGRĂDEAN
Displazia şi hipoplazia renală 650
Displazia multichistică renală (MDK) 650
Displazia renală obstructivă 651
Displazia difuză chistică şi nonchistică 651
Hipoplazia renală 651
Boala chistică renală 651
Boala polichistică renală autozomal recesivă (ARPKD) 651
Boala polichistică renală autozomal dominantă (ADPKD) 653
Boala glomerulochistică (GCKD) 653
Glomerulonefrite acute 653
IOAN SABĂU
Glomerulonefrita acută difuză poststreptococică 654
Glomerulonefrite acute nestreptococice 660
Glomerulonefrite acute infecţioase nestreptococice 660
Nefrita de şunt 661
CARMEN CIOFU
Glomerulonefrite acute alergice 662
IOAN SABĂU
Forme particulare de glomerulonefrite acute 663
Glomerulonefrita acută malignă 663
Glomerulonefrite acute secundare unor boli generale 664
Glomerulonefrita acută din purpura Schönlein-Henoch 664
Sindromul hemolitic-uremic 665
Sindromul Goodpasture 667
Glomerulonefrite cronice 669
IOAN SABĂU
Sindroame nefrotice 671
IOAN SABĂU
Sindromul nefrotic congenital 680
Boli tubulare renale 684
LENUŢA POPA, PAULA GRIGORESCU-SIDO
Boli tubulare renale selective 685
Glicozuria renală 685
Hipercalciuria idiopatică 685
Rahitismul hipofosfatemic 686
NICOLAE IAGĂRU

Aminoacidurii 687
LENUŢA POPA, PAULA GRIGORESCU-SIDO
Pseudohipoparatiroidismul 687
Acidoze tubulare renale 688
Tubulopatii primare hipokaliemice 689
Diabetul insipid nefrogen 690
Boli tubulare renale complexe 691
Sindromul Fanconi 691
Sindromul Lowe 691
Alte sindroame tubulare complexe 693
Insuficienţa renală acută (IRA) 694
DUMITRU ORĂŞEANU
Insuficienţa renală acută la nou-născut 698
Sindromul hemolitic-uremic (SHU) 698
Principiile generale ale dializei extrarenale 701
Dializa peritoneală 701
Hemodializa 702
Insuficienţa renală cronică (IRC) 703
OVIDIU BRUMARIU
Infecţia tractului urinar 711
OVIDIU BRUMARIU, MIHAELA MUNTEANU, CRISTINA GAVRILOVICI
Urologie pediatrică 718
EUGEN PASCAL CIOFU
Diagnosticul prenatal al uropatiilor fetale 718
Megaureterul 719
Hidronefroza 720
Refluxul vezicoureteral (RVU) 722
Duplicaţia, ureterocelul şi anomaliile de fuziune renourinare 724
Valve ale uretrei posterioare 726
Testicului necoborât în scrot (testicul nepalpabil, scrot gol) 728
Litiaza renourinară 730
Tulburări funcţionale ale vezicii urinare la copil 732
Enurezisul nocturn primar la copil 734
CORIOLAN ULMEANU, EUGEN PASCAL CIOFU

CAPITOLUL 12
SISTEMUL IMUNITAR ŞI SINDROAME IMUNODEFICITARE 739
Dezvoltarea sistemului imunitar 739
MARIA CUCURUZ, MARGIT ŞERBAN
Ontogeneza limfocitului T 739
Ontogeneza limfocitului B 740
Dezvoltarea celulei NK 741
Imunodeficienţe primare 742
MARGIT ŞERBAN, MARIA CUCURUZ
Entităţi reprezentative de imunodeficienţe primitive în pediatrie 747
Imunodeficienţa combinată severă (SCID) 747
Agamaglobulinemia X-linkată 747
Imunodeficienţa comună variabilă (CVID) 748
Deficienţa selectivă de IgA (IgA-D) 749
Hipogamaglobulinemia tranzitorie 749
Sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA) la copil 750
DUMITRU BULUCEA, AUGUSTIN CUPŞA, CRISTIAN GHEONEA

CAPITOLUL 13
BOLI HEMATOLOGICE 763
A. Anemii 763
CONSTANTIN ARION, BOGDAN DINU

Eritropoieza prenatală şi la nou-născut 763
Hematopoieza prenatală 763
Eritronul şi eritropoieza prenatală 764
Statusul eritropoiezei la nou-născut 765
Modificările postnatale ale eritropoiezei 767
Anemia fiziologică a sugarului 767
Diagnosticul unei anemii în practica pediatrică 768
Anemii megaloblastice 773
Anemia prin deficit de folaţi (anemia megaloblastică a sugarului) 776
Malabsorbţia congenitală a acidului folic 777
Anemia prin deficit de vitamină B_{12} 777
Anemii megaloblastice prin defecte ereditare ale metabolismului pirimidinelor.. 778
Anemii prin carenţă de fier 779
Alte anemii microcitare şi hipocrome la sugar şi copil 783
Anemia din inflamaţii cronice, infecţii cronice şi boli neoplazice 783
Anemia din intoxicaţiile cu plumb 784
Atransferinemia congenitală 784
Sindromul Shahidi-Diamond (anomalia congenitală a transferului fierului de pe transferină la nivelul eritroblaştilor) 785
Anemii prin sechestrarea focală (tisulară) a fierului 785
Anemii sideroblastice (anemii sideroacrestice) 785
Anemii normocitare / macrocitare hiporegenerative 786
Anemii eritroblastopenice 786
Eritroblastopenia congenitală (anemia Blackfan-Diamond) 786
Eritroblastopenia tranzitorie a copilului (ETC) 787
Eritroblastopenii câştigate 788
Aplazii medulare 789
Aplazii medulare congenitale 790
Aplazii medulare câştigate 791
Tratamentul aplaziilor medulare 792
Pancitopenii datorate înlocuirii măduvei osoase prin ţesut nehematopoietic sau prin invazia măduvei osoase 793
Sindroame mielodisplazice (SMD) 794
Anemii diseritropoietice 794
Diseritropoieze congenitale 794
Anemii hemolitice 795
Hemoliza fiziologică şi hemolizele patologice 796
Clasificarea etiopatogenică a anemiilor hemolitice 796
Etapele diagnosticului etiologic al unei anemii hemolitice 797
Anemii hemolitice prin anomalii ale membranei eritrocitare 798
Sferocitoza ereditară (boala Minkowski-Chauffard) 798
Alte anemii hemolitice prin anomalii ale membranei eritrocitare 799
Anemii hemolitice prin deficite enzimatice eritrocitare 800
Deficitul de G6PD eritrocitară 800
Deficitul de piruvat kinază (PK) 802
Alte deficite enzimatice eritrocitare ereditare 802
Anemii hemolitice prin anomalii congenitale ale hemoglobinei 803
Sindroame talasemice 803
Persistenţa ereditară a hemoglobinei F (HPFH) 810
Anomalii structurale ale hemoglobinei 810
Anemii hemolitice dobândite 814
Anemii hemolitice corpusculare dobândite 814
Anemii hemolitice extracorpusculare dobândite 814
B. Patologia leucocitelor 818

CONSTANTIN ARION, BOGDAN DINU

Date generale 818
Neutrofilele 818
Eozinofilele 820
Bazofilele 820
Limfocitele 821
Monocitele şi sistemul macrofagelor tisulare fixe 821
Anomalii cantitative ale leucocitelor 821
Anomalii cantitative ale neutrofilelor 822
Neutrofilii 822
Neutropenii 822
Anomalii cantitative ale eozinofilelor 824
Anomalii cantitative ale bazofilelor 824
Anomalii cantitative ale limfocitelor 824
Anomalii cantitative ale monocitelor 825
Anomalii morfologice leucocitare ereditare 825
Anomalii calitative ale leucocitelor 825
Deficitul de adeziune al leucocitelor (DAL) 825
Anomaliile motilităţii şi ale funcţiei chemotactice a leucocitelor 827
Defecte de ingestie (de fagocitoză) ale leucocitelor 827
Anomaliile degranulării leucocitare 827
Deficitul de mieloperoxidază 828
Defectul granulelor specifice 828
Sindromul Chédiak-Higashi 828
Deficite câştigate ale granulelor neutrofilelor 830
Anomaliile activităţii microbicide oxidative 830
Boala granulomatoasă cronică (BGC) 830
Alte anomalii ale metabolismului oxidativ al neutrofilelor 832
Sindromul hiper-IgE (sindromul Job) 832
Disfuncţia neutrofilelor la nou-născut 833
C. Diateze hemoragice 834
Hemostaza fiziologică 834
MARGIT ŞERBAN
Hemostaza patologică 836
Trombofilia 836
Diateze hemoragice de cauză vasculară 837
Purpura anafilactoidă Schönlein-Henoch 838
Boli hemoragice de origine trombocitară 841
Trombocitopenii 842
Trombocitopenii prin deficit de producţie 842
Trombocitopenii prin exces de distrucţie 844
Purpura trombocitopenică imunologică 844
Diateze hemoragice prin tulburarea coagulării sanguine 850
Sindroame hemoragice prin deficit de factori de coagulare 850
Sindroame hemoragice prin deficit de producţie de factori de coagulare 851
Sindroame hemoragice prin exces de consum de factori de coagulare 858
Sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID) 858
Sindroame hemoragice prin anticoagulante circulante..... 860
Sindroame hemoragice prin hiperfibrinoliză primară 861
D. Histiocitoza cu celule Langerhans (LCH) 862
EUGEN PASCAL CIOFU

CAPITOLUL 14
BOLI ONCOLOGICE. LEUCEMII ŞI TUMORI SOLIDE 869
Leucemii acute şi cronice la copil 869
ION DORIN BLEAHU, CAMELIA BLEAHU

Leucemii acute 869
Leucemii cronice 888
Leucemia mieloidă cronică tip adult (LMCA) 888
Leucemia mieloidă cronică tip juvenil (LMCJ) 888
Limfoame 890
CONSTANTIN ARION, BOGDAN DINU
Boala Hodgkin 890
Limfoame maligne non-hodgkiniene 904
Tumori solide 922
CRISTIAN SCURTU
Neuroblastomul 922
Tumora Wilms (nefroblastomul) 925
Sarcoame de ţesuturi moi 927
Rabdomiosarcomul (RMS) 927
Fibrosarcomul 929
Liposarcomul 929
Hemangiopericitomul 929
Leiomiosarcomul 929
Neurofibrosarcomul (sarcomul neurogen, schwannomul malign) 929
Sarcomul sinovial 930
Sarcomul alveolar de părţi moi 930
Tumori osoase 930
Osteosarcomul 930
Sarcomul Ewing 932
Retinoblastomul 933
Tumorile celulei germinative (tumori germinale maligne şi ale organelor genitale) 934
Tumori hepatice maligne 936
Hepatoblastomul şi carcinomul hepatocelular 936
Alte tumori maligne 938
Carcinomul nazofaringian 938
Adenocarcinomul de colon şi de rect 938
Carcinomul tiroidian 938
Tumori corticosuprarenale 939
Melanomul malign 940
Tumori cerebrale 940

CAPITOLUL 15
BOLI REUMATICE ŞI BOLI INFLAMATORII SISTEMICE 941
Reumatismul articular acut (RAA) 941
EUGEN PASCAL CIOFU
Boli inflamatorii sistemice 948
CONSTANTIN ARION, BOGDAN DINU
Artrite juvenile (AJ) 948
Spondilartropatii (SPA) 957
Boli inflamatorii ale ţesutului conjunctiv (colagenoze, conectivite) 958
Lupusul eritematos sistemic (LES) 958
Polimiozita / Dermatomiozita (PM/DM) 962
Sclerodermia (SD) 965
Vasculite 967
Poliarterita nodoasă (PAN) 967
Sindromul Kawasaki (sindromul limfadenomucocutanat) 969
Purpura reumatoidă (purpura Schönlein-Henoch) 970
Sindroame vasculitice rare la copil 972
STELA GOŢIA, ALINA MURGU, GEORGIANA RUSSU
Vasculita hipocomplementemică (urticariană) 972
Angeita de hipersensibilizare 972

Granulomatoza Wegener 973
Arterita Takayasu-Onishi (arterita cu celule gigante) 973
Boala Behçet (BB) 974

CAPITOLUL 16
BOLI NEUROMUSCULARE 975
Date generale 975
DIMITRIE DRAGOMIR, DOINA PLEŞCA
Boli ale neuronului motor din cornul medular anterior 976
Amiotrofii spinale progresive (ASP) 976
Date generale 976
Amiotrofia spinală infantilă tip I (boala Werdnig-Hoffmann) 977
Amiotrofia spinală progresivă tip II 979
Amiotrofia spinală progresivă tip III (boala Kugelberg-Welander) 980
Forme clinice particulare de amiotrofii spinale progresive 980
Alte boli ale neuronului motor 981
Afecţiuni ale nervilor periferici 981
Neuropatii senzitivo-motorii ereditare (NSME) 981
Neuropatia senzitivo-motorie ereditară tip I (boala Charcot-Marie) 981
Neuropatia senzitivo-motorie ereditară tip II (tipul axonal) 983
Neuropatia senzitivo-motorie ereditară tip III (boala Déjerine-Sottas, nevrita interstiţială hipertrofică) 983
Neuropatia congenitală hipomielinizantă 983
Neuropatia cu axoni giganţi 984
Neuropatii senzitive şi autonome ereditare 984
Disautonomia familială (boala Riley-Day) 984
Neuropatii acute difuze 985
Poliradiculonevrita acută (sindromul Guillain-Barré) 985
Neuropatii toxice 987
Afecţiuni ale joncţiunii neuromusculare 988
Miastenia gravis 988
Miastenia tranzitorie neonatală 990
Sindroame miastenice congenitale şi familiale 990
Sindromul Lambert-Eaton 991
Alte cauze de blocaj neuromuscular 991
Boli musculare 991
Distrofii musculare progresive 992
Distrofia musculară Duchenne (DMD) 993
Distrofia musculară Becker (DMB) 998
Distrofia musculară Emery-Dreifuss (DMED) 998
Distrofia musculară facioscapulohumerală (Landouzy-Déjerine) 999
Distrofia musculară a centurilor 999
Distrofii musculare congenitale (DMC) 1000
Distrofii musculare congenitale de tip occidental 1000
Distrofii musculare congenitale de tip oriental 1000
Miopatii congenitale 1001
Distrofii miotonice 1001
Distrofia miotonică (boala Steinert) 1001
Miotonia congenitală 1002
Paramiotonia congenitală (boala Eulenburg) 1002
Miopatii inflamatorii 1003
Miopatii metabolice 1003
Anomalii genetic determinate ale metabolismului hidrocarbonatelor 1003
Tulburările metabolismului lipidic 1004
Miopatii mitocondriale 1004

CAPITOLUL 17
BOLILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL 1007
Dezvoltarea prenatală a sistemului nervos 1007
SANDA MĂGUREANU
Tulburări ale migrării neuronale 1010
EUGEN PASCAL CIOFU
Lichidul cerebrospinal 1012
ALEXANDRU VLADIMIR CIUREA
Introducere 1012
Anatomia spaţiilor lichidiene 1013
Fiziologia lichidului cerebrospinal 1015
Malfomaţii congenitale ale sistemului nervos central şi ale învelişului osos (craniocerebrale şi vertebromedulare) 1019
ALEXANDRU VLADIMIR CIUREA, LIVIU NUTEANU
Clasificarea malformaţiilor sistemului nervos 1019
I. Malformaţii ale axului neural cerebrospinal 1020
A. Malformaţii disrafice 1020
B. Malformaţii congenitale prin intervenţia unor factori asociaţi 1032
C. Malformaţii congenitale datorate unor defecte de dezvoltare în afara tulburărilor de închidere ale tubului neural 1034
II. Malformaţii craniovertebrale 1038
A. Lacune craniene congenitale 1038
B. Malformaţii congenitale ale joncţiunii craniorahidiene 1038
C. Craniostenoze 1040
Facomatoze (sindroame neurocutanate) 1049
NICOLAE IAGĂRU
Neurofibromatoza 1049
Sindromul Sturge-Weber (angiomatoza encefalofacială) 1051
Complexul sclerozei tuberoase 1054
CARMEN CIOFU
Hidrocefalia sugarului şi copilului 1057
ALEXANDRU VLADIMIR CIUREA
Hipertensiunea intracraniană 1067
ALEXANDRU VLADIMIR CIUREA
Edemul cerebral acut 1074
GENGHIZ MUSTAFA, MANUELA GROZAVU, ELENA MUSTAFA
Tumori intracraniene la copil (TIC) 1078
ALEXANDRU VLADIMIR CIUREA
Tumori intracraniene cu incidenţă crescută la copil 1093
Craniofaringiomul (CRF) 1093
Tumorile regiunii pineale 1096
Meduloblastomul (MBL) 1097
Ependimomul 1100
Astrocitomul de emisferă cerebeloasă 1101
Gliomul de trunchi cerebral 1102
CARMEN CIOFU
Particularităţile tumorilor intracraniene la copil 1102
ALEXANDRU VLADIMIR CIUREA
Particularităţi clinice ale tumorilor intracraniene la copil 1102
Particularităţi anatomopatologice ale tumorilor intracraniene la copil 1104
Particularităţile tumorilor intracraniene la sugar şi copilul mic (0-3 ani) 1105
Hemiplegia acută 1108
DIMITRIE DRAGOMIR, DOINA PLEŞCA
Boli neurodegenerative 1113
DIMITRIE DRAGOMIR, DOINA PLEŞCA
Boli neurodegenerative cu interesarea predominantă a substanţei albe 1113
Boli neurodegenerative cu interesarea predominantă a substanţei cenuşii 1114

Boli degenerative cu interesare sistemică 1114
Ataxia Friedreich 1115
Boala Wilson (degenerescenţa hepatolenticulară) 1115
Boli lizozomale 1115
Boli peroxizomale 1117
Encefalopatii mitocondriale 1118
Paralizii cerebrale 1118
DIMITRIE DRAGOMIR, DOINA PLEŞCA
Retardul mental 1126
DIMITRIE DRAGOMIR, DOINA PLEŞCA
Epilepsii 1129
SANDA MĂGUREANU
Convulsii febrile (CF) 1150
SANDA MĂGUREANU

CAPITOLUL 18
PSIHOLOGIA ŞI PSIHIATRIA COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI 1155
CONSTANTIN OANCEA
Introducere. Rolul medicului de familie în menţinerea sănătăţii mintale a copilului şi adolescentului 1155
Psihologia copilului şi adolescentului 1155
Dezvoltarea cognitivă 1156
Dezvoltarea limbajului 1157
Dezvoltarea psihosexuală 1157
Dezvoltarea conştiinţei de sine 1158
Stadiile ciclului vieţii 1158
Relaţiile părinţi-copil 1159
Psihiatrie 1160
Etiologia afecţiunilor psihice 1160
Clasificarea tulburărilor psihice ale copilului 1162
Examenul psihologic al copilului 1162
Retardarea mintală 1164
Tulburări de limbaj 1167
Tulburări de învăţare 1169
Tulburări durabile (pervasive) de dezvoltare 1170
Schizofrenia 1171
Tulburări afective 1173
Tentativa de suicid 1174
Psihiatria organică 1175
Tulburări anxioase 1177
Tulburări obsesiv-compulsive 1179
Tulburări isterice 1180
Reacţii adaptative faţă de stres 1181
Tulburări nevrotice specifice copilăriei 1183
Tulburări factice sau sindromul Münchausen 1188
Tulburări de conduită 1189
Consumul de droguri 1191
Sindromul hiperchinetic 1193
Tulburări de personalitate 1193
Terapia psihiatrică 1194
Ruminaţia 1200
CARMEN CIOFU
Copilul maltratat şi/sau agresat sexual 1202
CARMEN CIOFU
Tulburări de somn 1206
SANDA MĂGUREANU

CAPITOLUL 19
PATOLOGIA ENDOCRINĂ A COPILULUI 1209
MIHAI COCULESCU, MONICA GHEORGHIU, ADRIANA IOACHIMESCU
Endocrinopediatrie – introducere 1209
Tulburările sexualizării la copil 1209
Organe genitale externe ambigue 1209
Pseudohermafroditismul feminin 1210
Pseudohermafroditismul masculin 1211
Hermafroditismul adevărat 1212
Sindromul Turner şi alte disgenezii gonadice 1213
Pubertatea şi sexualizarea precoce 1218
Pubertatea întârziată 1222
Tulburări endocrine ale creşterii 1226
Nanisme de cauză endocrină 1226
Gigantismul de cauză endocrină 1238
Guşa endemică şi carenţa iodată la copil 1239
Particularităţile diferitelor boli endocrine la copil 1245
Afecţiuni neuroendocrine centrale 1245
Tumorile regiunii hipotalamohipofizare şi pineale 1245
Diabetul insipid 1249
Endocrinologia obezităţii la copil 1249
Anorexia nervosa, bulimia şi alte tulburări ale comportamentului alimentar 1254
Menometroragii juvenile 1257
Bolile tiroidei 1259
Hipotiroidismul (mixedemul) congenital şi juvenil 1259
Hipertiroidismul 1264
Tiroidite 1267
Cancerul tiroidian 1268
Tulburări endocrine ale metabolismului calciului 1269
Hipercalcemia 1269
Hipocalcemia 1272
Bolile corticosuprarenalei 1276
Insuficienţa corticosuprarenală 1276
Tumorile corticosuprarenalei 1280
Hiperplazia corticosuprarenală congenitală 1286
Hirsutismul 1289
Bolile medulosuprarenalei 1290
Feocromocitomul şi neuroblastomul la copil 1291
Neoplazii endocrine multiple (MEN) şi sindroame autoimune poliglandulare (PGA) 1292
Rezistenţa la hormoni. Patologia de receptor 1294

CAPITOLUL 20
DIABETUL ZAHARAT 1303
IOAN POPA, IULIAN VELEA

CAPITOLUL 21
BOLI GENETICE ŞI DE METABOLISM 1321
PARTEA I. PRINCIPII DE GENETICĂ MEDICALĂ 1321
MIRCEA COVIC
Rolul geneticii în medicina modernă 1321
De la genetica medicală la medicina genetică 1321
Abordarea genetică – o nouă dimensiune a relaţiei medic-pacient 1322

Dr. SĂRSAN ADRIANA
COD 959452

Structura, organizarea şi funcţiile materialului genetic 1322
ADN, cromozomi şi gene 1322
Structura ADN. Informaţia genetică 1322
Genomul uman 1324
Cromatina şi cromozomii umani 1324
Structura genei 1326
Tehnici de analiză a genei (tehnologia ADN recombinant) 1328
Funcţiile genei 1328
Expresia informaţiei ereditare (sinteza de proteine) 1328
Transmiterea informaţiei ereditare 1330
Mutaţiile – cauză de boală 1331
Mutaţii genice 1331
Microleziuni sau mutaţii punctiforme 1332
Macroleziuni 1332
Anomalii cromozomice 1333
Anomalii numerice 1333
Anomalii de structură 1334
Disomia uniparentală şi amprentarea genomică („imprinting") 1334
Boli genetice 1334
Caractere generale şi metode de studiu 1335
Boli cromozomice 1336
Boli prin anomaliile autozomilor 1336
Boli prin anomalii ale cromozomilor sexuali 1337
Indicaţii practice ale analizelor citogenetice 1337
Boli monogenice 1338
Boli autozomal dominante (AD) 1339
Boli autozomal recesive (AR) 1340
Boli legate de X 1341
Heterogenitatea genetică şi fenotipică 1342
O genă → mai multe boli diferite 1342
Erori înnăscute de metabolism 1343
Ereditatea mitocondrială 1343
Boli multifactoriale 1344
Anomalii congenitale 1344
Conduita practică în anomaliile congenitale şi bolile genetice 1347
Profilaxia şi tratamentul bolilor genetice 1348

PARTEA A II-A. BOLI GENETICE DE METABOLISM 1351
PAULA GRIGORESCU-SIDO
Boli genetice ale metabolismului aminoacizilor 1351
Fenilcetonuria 1351
Hiperfenilalaninemii 1353
Hiperfenilalaninemii secundare 1353
Hiperfenilalaninemia tranzitorie 1354
Hiperfenilalaninemia benignă 1354
Tirozinemii 1354
Tirozinemia neonatală (tranzitorie) 1354
Tirozinemia tip I (hepatorenală) 1354
Tirozinemia tip II (oculocutanată) (sindromul Richner-Hanhart) 1356
Hawkinsinuria 1356
Boala urinelor cu miros de arţar 1356
Boli genetice ale metabolismului aminoacizilor din ciclul ureei 1357
Boli genetice ale metabolismului hidraţilor de carbon 1358
Deficitul de galactokinază 1358
Galactozemia 1358

Deficitul de uridin-difosfat galactozo-4-epimerază 1359
Intoleranţa ereditară la fructoză 1359
Deficitul de fructozo-1,6-difosfatază 1360
Glicogenoze 1360
Anomalii ale gluconeogenezei asociate cu acidoză lactică 1364
Tulburări de metabolism şi transport ale lipoproteinelor (dislipoproteinemii genetice) 1364
Hipercolesterolemia familială 1365
Deficitul de lipoprotein lipază 1366
Hiperlipoproteinemia tip V 1366
Xantomatoza cerebrotendinoasă 1366
Boala Tangier 1366
Deficitul familial de lecitin-colesterol aciltransferază (LCAT) 1367
Abetalipoproteinemia 1367
Hipobetalipoproteinemia 1367
Boli genetice ale metabolismului acizilor organici (acidoze metabolice genetice, acidemii organice) 1367
Boala urinelor cu miros de sirop de arţar 1368
Acidemia izovalerică 1368
Acidemia propionică 1368
Acidemia metilmalonică 1368
Acidemia glutarică tip I 1369
Deficitul multiplu (combinat) de carboxilaze 1369
Anomaliile în beta-oxidarea mitocondrială a acizilor graşi (acidemia dicarboxilică) 1369
Acidemia glutarică tip II 1369
Boli lizozomale 1370
Sfingolipidoze 1370
Boala Gaucher 1370
GM_2-gangliozidoze (boala Tay-Sachs, boala Sandhoff) 1374
Boala Niemann-Pick 1374
Mucopolizaharidoze 1375
Glicoproteinoze 1375
Glicogenoza tip IIa (boala Pompe) 1377
Mucolipidoze 1377
Sialidoza 1377
Mucolipidoza tip II (I-cell-disease) 1377
Mucolipidoza tip III (pseudo-Hurler) 1378
Galactosialidoza 1378
Boli peroxizomale 1378
Sindromul Zellweger 1378
Condrodisplazia punctată rizomelică 1378
Adrenoleucodistrofia 1379
Boli genetice ale metabolismului purinelor şi pirimidinelor 1379
Boli genetice ale metabolismului purinelor 1379
Guta 1379
Sindromul Lesch-Nyhan 1380
Deficitul de adenozin deaminază (ADA) 1382
Deficitul de purin-nucleozid fosforilază 1382
Xantinuria 1382
Deficitul de adenin-fosforibozil transferază 1382
Activitatea crescută a fosforibozil-pirofosfat sintetazei 1383
Boli genetice ale metabolismului pirimidinelor 1383
Aciduria orotică ereditară 1383
Deficitul de pirimidin-5'-nucleotidază 1383

Creşterea activităţii 5'-nucleotidazei ... 1383
Xeroderma pigmentosum ... 1383
Porfirii ... 1383
Boli genetice ale metabolismului fierului ... 1386
Atransferinemia ... 1386
Hemocromatoza neonatală ... 1386
Hemocromatoza primară (genetică, juvenilă, familială, idiopatică) ... 1386
Boli genetice ale metabolismului cuprului ... 1387
Boala Wilson ... 1387
Boala Menkes ... 1387
Sindromul cornului occipital ... 1387
Mucoviscidoza (fibroza chistică) ... 1388
IOAN POPA, LIVIU POP

CAPITOLUL 22
MANIFESTĂRI OCULARE ÎN BOLI PEDIATRICE ... 1405
CARMEN CIOFU
Dezvoltarea ontogenetică a ochiului ... 1405
Manifestări oculare precoce în boli genetice ... 1405
Manifestări oculare în boli pediatrice dobândite ... 1411
Retinopatia prin prematuritate ... 1411
Infecţii oculare transmise vertical ... 1411
Infecţii oculare la pacienţii imunodeprimaţi ... 1413
Afectarea oculară în boli autoimune ... 1414
Uveita anterioară ... 1414
Oftalmia simpatică ... 1415
Retinopatia diabetică la copil ... 1415
Afectarea oculară în leucemii ... 1416
Tumorile solide oculare ... 1417
Retinoblastomul ... 1417
Gliomul de nerv optic ... 1419
Abordarea multidisciplinară a copilului cu afectare oculară ... 1419

CAPITOLUL 23
BOLI ALE PIELII ... 1425
NICOLAE IAGĂRU
Diagnosticul bolilor de piele ... 1425
Tratamentul topic în bolile de piele ale copilului ... 1426
Infecţii cutanate şi infestaţii parazitare ... 1428
Infecţii bacteriene ... 1429
Infecţii streptococice şi stafilococice ... 1429
Infecţii cu Pseudomonas ... 1429
Infecţii virale ... 1430
Infecţii fungice (dermatomicoze) ... 1431
Infestări parazitare ... 1433
Boli ale pielii prin alterarea reactivităţii ... 1434
Urticaria şi angioedemul ... 1434
Reacţii urticariene la medicamente ... 1437
Dermatite eczematoase ... 1437
Dermatita atopică ... 1437
Dermatita de contact alergică ... 1439
Dermatita seboreică a sugarului ... 1440
Dermatoze veziculobuloase (prin alterarea coeziunii epidermice) ... 1441
Eritemul multiform şi necroliza epidermică toxică ... 1441
Sindromul pielii opărite stafilococice (boala Ritter) ... 1443

Boala buloasă cronică a copilăriei 1444
Epidermoliza buloasă 1444
Dermatoze papulodescuamative (prin alterarea cineticii şi diferenţierii celulare) 1445
Psoriazisul 1445
Ihtioze 1445
Anomalii melanocitare 1446
Tulburări de pigmentaţie 1446
Nevi melanocitari şi displazici 1447
Melanomul malign 1448
Afecţiuni ale ţesutului subcutanat (paniculite) 1448
Paniculite neonatale 1448
Paniculita lobară postcortizonică 1449
Eritemul nodos 1449
Dermatite de etiologie necunoscută 1450
Pitiriasis rosea 1450
Lichen planus 1451
Patologia cutanată indusă de radiaţia solară (fotomedicina) 1451
Fotodermatoze 1452
Fotosensibilitatea indusă de medicamente şi de alte substanţe chimice 1452
Fototerapia în pediatrie 1453

CAPITOLUL 24
BOLI INFECŢIOASE ŞI PARAZITARE 1455
Tuberculoza copilului 1455
IOAN GHERGHINA, DUMITRU MATEI, MIRELA IUŞAN
Boli infecţioase bacteriene la copil 1481
ROZINA IAGĂRU
Scarlatina 1481
Sindromul şocului toxic stafilococic 1484
Difteria 1486
Tusea convulsivă 1489
Meningite bacteriene purulente 1492
Sindromul Waterhouse-Friderichsen 1501
Dizenteria bacteriană 1502
Salmoneloze 1505
Botulismul 1508
Tetanosul 1511
Boli infecţioase virale 1514
EMANOIL CEAUŞU
Rujeola 1514
Rubeola 1517
Oreionul 1521
Varicela 1524
Herpes zoster (Zona) 1528
Mononucleoza infecţioasă 1529
Hepatite acute virale 1532
Poliomielita 1540
Meningite cu lichid clar 1542
Encefalite acute virale 1545
Boli parazitare 1548
SIMONA RĂDULESCU
Giardioza 1548
Teniaze 1550
Cisticercoza 1550
Himenolepidoza 1552
Echinococoza 1553

Trichineloza 1556
Tricocefaloza 1557
Ascaridoza 1558
Oxiuroza (enterobioza) 1559
Larva migrans visceralis 1560
Larva migrans cutanata 1561

CAPITOLUL 25
INTOXICAŢII ACUTE LA COPIL 1565
Conduita practică într-o intoxicaţie acută 1565
CORIOLAN ULMEANU
Intoxicaţia acută cu acizi corozivi şi baze tari 1569
CORIOLAN ULMEANU
Intoxicaţia acută cu alcooli şi etilenglicol 1570
CORIOLAN ULMEANU
Intoxicaţia cu tetraetil de plumb 1571
DUMITRU ORĂŞEANU
Intoxicaţia acută cu substanţe methemoglobinizante 1572
DUMITRU ORĂŞEANU
Intoxicaţia acută cu hidrocarburi 1575
CORIOLAN ULMEANU
Intoxicaţia acută cu compuşi organofosforici şi carbamaţi 1577
CORIOLAN ULMEANU
Intoxicaţia cu monoxid de carbon (CO) 1579
DUMITRU ORĂŞEANU
Intoxicaţia cu ciuperci 1580
DUMITRU ORĂŞEANU
Intoxicaţia cu aspirină şi salicilaţi 1583
CORIOLAN ULMEANU
Intoxicaţia acută cu paracetamol 1585
CORIOLAN ULMEANU
Intoxicaţia acută digitalică 1586
CORIOLAN ULMEANU
Intoxicaţia acută cu blocante ale canalelor de calciu 1589
DUMITRU ORĂŞEANU
Intoxicaţia acută cu simpatomimetice 1590
DUMITRU ORĂŞEANU
Intoxicaţia acută cu blocante beta-adrenergice 1590
DUMITRU ORĂŞEANU
Intoxicaţia acută cu teofilină 1591
DUMITRU ORĂŞEANU
Intoxicaţia acută cu barbiturice 1592
DUMITRU ORĂŞEANU
Intoxicaţia acută cu benzodiazepine 1592
DUMITRU ORĂŞEANU
Intoxicaţia acută cu medicamente neuroleptice (antipsihotice) 1593
DUMITRU ORĂŞEANU
Intoxicaţia acută cu antihistaminice 1594
DUMITRU ORĂŞEANU
Intoxicaţia acută cu antidepresive triciclice 1594
CORIOLAN ULMEANU
Droguri de abuz 1596
DUMITRU ORĂŞEANU
Index 1599

Pediatria la începutul mileniului trei

Eugen Pascal Ciofu

Pediatria, ramură a medicinei interne, din care s-a desprins la sfârşitul secolului XX are ca obiect creşterea, dezvoltarea şi patologia copilului de la naştere până la vârsta de 18 ani. Ca şi alte specialităţi medicale pediatria se află în plin progres, în corelaţie cu progresele ştiinţei şi tehnologiei în general.

Există obiceiul ca la sfârşitul fiecărui secol să reflectăm asupra evenimentelor medicale şi ştiinţifice care au avut loc şi să aruncăm o privire asupra perspectivelor de viitor ale specialităţii noastre. Această tentaţie este cu atât mai mare în preajma unui nou mileniu, mileniul trei.

Se poate sesiza un alt unghi de a încadra pediatria, care nu mai este o ştiinţă care rezolvă problemele de sănătate ale individului, ci ea este implicată mai mult la nivel social. Pediatria socială s-a născut deja.

Pediatria prenatală este o realitate din ce în ce mai distinctă şi diagnosticul prenatal (imagistic, genetic) completat cu tratament prenatal (chirurgical) a intrat în practica zilnică a unor centre medicale de referinţă, având tendinţa să se generalizeze.

Neonatologia a făcut progrese uimitoare în ultimele decenii, tehnicile de îngrijire şi tratament ale prematurilor sub 1 000 g la naştere au devenit aproape desăvârşite. Se adaugă acum cohorta de copii născuţi prin reproducerea asistată medical şi întrebarea rămasă deocamdată fără răspuns referitoare la clonarea fiinţei umane, posibil din punct de vedere tehnic, dar neacceptată de comunitatea internaţională din punct de vedere etic (1998). Se asistă la naşterea unei etici medicale mai nuanţate decât a generaţiilor care ne-au precedat.

Complexitatea diferitelor domenii ale pediatriei a născut diferite subspecialităţi, după modelul medicinei adultului. Primele care s-au desprins în ţara noastră au fost neonatologia şi psihiatria infantilă, dar se fac încercări fructuoase ca şi alte domenii să fie acceptate ca monospecialităţi, cum ar fi: cardiologie pediatrică, pneumologie cu subspecialitatea astmologie, gastroenterologie, nefrologie şi urologie pediatrică, neurologie cu subspecialitatea epileptologie, boli de nutriţie şi metabolism, boli hematologice şi oncologie pediatrică etc. Sarcina actualei generaţii de pediatri este aceea de a desprinde aceste speciali-

tăţi din trunchiul comun al pediatriei – mamă, dar pentru a se izbândi în acest demers, care pare temerar, trebuie asigurate baza materială, acordul şi bugetarea din partea Ministerului Sănătţii, posibilităţi de training *(iniţial în marile centre de profil din ţările unde acest deziderat a fost deja îndeplinit).*

Pediatria este beneficiara progreselor specialităţilor înrudite, cum ar fi terapia intensivă şi chirurgia neonatală, chirurgia malformaţiilor, inclusiv a malformaţiilor congenitale de cord, genetica medicală, imagistica şi cardiologia intervenţională (valvuloplastii cu balon, închiderea defectelor septale atriale cu „umbrele" etc.).

Diagnosticul prin tehnici moleculare atât al bolilor genetice cât şi din domeniul microbiologiei şi oncologiei constituie direcţii care se vor dezvolta şi generaliza în secolul XXI.

Succese remarcabile s-au înregistrat în tratamentul neoplaziilor hematologice iar vindecarea leucemiilor şi a limfoamelor este realizată în zilele noastre. Transplantul de măduvă va rezolva o parte din bolile hematologice, în timp ce transplantul de organe este în plin progres în centrele medicale foarte mari din lume. Trebuie citat un factor limitativ foarte important pentru pediatrie, şi anume problema foarte delicată a donatorilor, la care se adaugă preţul extrem de ridicat, deocamdată prohibitiv pentru ţara noastră, pentru transplantul de cord şi de ficat la copil.

O nouă spirală va trebui parcursă pentru vindecarea tuberculozei cu germeni multirezistenţi, rezolvarea recrudescenţei infecţiei luetice şi a altor infecţii cu cale de transmitere sexuală. Sfârşitul secolului XX a oferit pediatriei din România problema infecţiei HIV la copil, cu particularităţi privind calea de transmitere a infecţiei. A apărut o boală nouă, cu noi probleme de diagnostic, tratament şi neestimate implicaţii medico-sociale. Perspectiva vindecării şi obţinerea unui vaccin eficient vor îmbogăţi succesele medicinei la începutul mileniului trei.

Vaccinurile obţinute prin mijloacele ingineriei genetice vor asigura pediatriei preventive eficienţa sperată.

Tendinţa modernă a medicinei este de a adopta tot mai mult atitudini unitare în privinţa diagnosticului şi tratamentului bolilor cu implicaţii sociale. Aceasta este rezultatul ştergerii hotarelor geografice şi folosirii în comun a rezultatelor cercetării medicale transnaţionale.

Schimburile de informaţii ştiinţifice, colaborări interdisciplinare şi multicentrice marchează activitatea medicală în mileniul trei. Dar, victoria medicinei împotriva îmbolnăvirilor este departe de a fi obţinută. Cauzele de eşec constau din cunoaşterea insuficientă a unor etiologii sau mecanisme de boală, utilizarea neadecvată a strategiilor care se impun, apariţia unor aspecte epidemiologice noi, posibilităţile terapeutice limitate în unele domenii.

Fără a fi paradoxal, pe măsură ce apare ca necesitate desprinderea unor subspecialităţi din trunchiul comun al pediatriei, creşte rolul şi importanţa medicului de familie, care are în sarcină comunitatea şi indivizii. Medicul de familie nu are specialitatea de pediatru, dar trebuie să aibă importante cunoştinţe în domeniu, pentru a asista copiii familiei. Complexitatea activităţii medicului de familie creşte nebănuit dacă i se pun în sarcină medicina comunitară, viziunea socială a medicinei. Medicul de familie este cel care va dirija în viitor repartiţia resurselor financiare (oricum şi oriunde limitate), având în vedere interesele comunitare şi sănătatea socială şi mai puţin interesul individual al unui pacient anume.

Cea mai pregnantă caracteristică a medicinei actuale este preţul ridicat al prestaţiei medicale, asistată de progrese tehnologice nebănuite, preţ considerat intolerabil pentru societate. Rezolvarea optimă a tuturor cererilor de asistenţă medicală şi redistribuirea resurselor limitate fac să se aibă în vedere în primul rând interesele comunitare şi apoi interesul individului.

Din păcate, nu toate naţiunile îşi pot permite să aloce sumele necesare pentru sănătate, uneori nu se poate asigura nici minimum necesar pentru individ şi discrepanţa pare să se adâncească între ţările dezvoltate şi cele în curs de dezvoltare. Etica medicului este grevată de factori economici, criterii care trebuie acceptate ca inerente practicării medicinei la începutul mileniului trei.

Utilizarea computerului în medicină, folosit larg doar pentru stocarea datelor şi informaţiilor ştiinţifice, va schimba probabil practica medicală în acest secol. Medicina trebuie însă să-şi păstreze latura ei umană, incomparabilă, atât de diferită de practicarea oricărei alte meserii.

apitolul 1

Dr. SĂRBAN ADRIANA
COD 958482

PEDIATRIE SOCIALĂ

Adrian Georgescu

Conturarea progresivă a diferitelor specialităţi edicale a dus, inevitabil, la concepţia socială a edicinei, omul (sănătos sau bolnav) nefiind o făpră izolată, ci membru al unei colectivităţi umane, ăind într-un mediu complex (familial, socioecoomic, geografic etc.). În acest context s-a contut şi pediatria socială (P.S.), al cărei „an de naşre" este 1962 (cu prilejul Congresului internaţional pediatrie de la Lisabona). La apariţia P.S. au ontribuit hotărâtor nume ca: Robert Debré, M. lanciaux, R. Mande, N. P. Masse, J. Forfar, J. pley, L. Köhler, P. Ortiz şi multe, multe altele.

P.S. este, după mulţi, chiar mai mult decât un omeniu medical, respectiv o „stare de spirit", „o itudine" sau un „concept". Ea stă la baza protecei sanitare şi sociale a copilului şi se situează la aniţa medicinei cu ştiinţele sociale, pe care se baează: demografia, sociologia, statistica şi economia mitară, epidemiologia, sănătatea publică ş.a. Dearte de a fi un „divorţ" faţă de pediatria tradiţioală, P.S. o plasează pe cea dintâi în contextul său milial şi social.

Deoarece P.S. are multe elemente comune cu sănătatea publică", merită amintită definiţia acesia (D. Acheson) ca „ştiinţa şi arta prevenirii bolii, relungirii vieţii şi promovării sănătăţii prin eforile organizate ale societăţii" (reamintim şi definiţia OMS, conform căreia „sănătatea" este nu doar bsenţa bolii, ci o completă stare de bine fizic, ental şi social).

Obiectivul major al P.S. (despre care s-au scris omuri întregi, restricţiile de spaţiu tipografic silinu-ne la creionarea unui extrem de sumar cadru al cestui domeniu, aici) este studiul influenţelor exeritate de totalitatea factorilor mediului înconjurător şi în primul rând a celor economicosociali) asupra copilului sănătos sau bolnav, aflat în proces de creştere şi dezvoltare.

Dimensiunea „socială" a pediatriei este subliniată de o serie de elemente:

1) Populaţia pediatrică (0-16 ani) reprezintă, în România, cca 20% din populaţia ţării (procentul este aproximativ acelaşi în mai toate ţările europene). Dacă se adaugă şi adolescenţa (în accepţia cea mai largă a termenului), proporţia acestui segment se apropie de 1/3 din populaţie[1]. De menţionat că, în lume, se estimează că în anul 2000 vor exista cca 2,5 miliarde copii între 0-15 ani, din cele 6 miliarde de locuitori ai planetei (aceasta ar urma să aibă cca 14 miliarde locuitori în anul 2025).

2) Copiii nu au putere politică şi nu sunt reprezentaţi în grupurile de presiune care pot influenţa politicile de sănătate.

3) Ei reprezintă un grup vulnerabil al societăţii. Sănătatea şi starea de bine a copiilor reflectă voinţa şi capacitatea societăţii de a se îngriji de cetăţenii săi (se citează în acest sens o maximă conform căreia „societatea care nu-şi apără şi nu se îngrijeşte de viitorul copiilor săi îşi merită numele de societate sinucigaşă").

4) Copiii reprezintă generaţiile viitorului (cei aflaţi la vârsta de 0-16 ani astăzi sunt cei care vor vota în anii 2001-2017), de sănătatea lor depinde societatea „de mâine".

5) Cunoştinţele, comportamentul şi deprinderile adultului în probleme de sănătate se consolidează în anii formativi ai copilăriei şi tinereţii.

---

[1] Luând în consideraţie faptul că, cel puţin în primii ani de viaţă, sănătatea copilului este strâns corelată cu cea a mamei sale (de unde şi conceptul „ocrotirii mamei şi copilului"), segmentul de populaţie implicată depăşeşte 40% din populaţia totală.

Starea de sănătate a copilului, şi a populaţiei în general, depinde de o serie de factori endogeni (biologici) şi exogeni: ecologici, demografici, socio-economici, sanitari, culturali şi de educaţie. Formele de exprimare multiple fac ca această stare de sănătate să nu poată fi evaluată, sintetic, printr-un singur indicator. Aceasta impune utilizarea unui complex de indicatori, fiecare în parte relevând doar un aspect al acesteia. Între principalele forme de expresie ale stării de sănătate se numără fenomenele demografice, diversele aspecte ale morbidităţii, dezvoltarea fizică şi neuropsihică a colectivităţilor şi multe altele.

Indicatori demografici şi sanitari. Legat de copilărie se folosesc indicatori: „pozitivi" (ai stării de sănătate) – natalitatea, fertilitatea, dezvoltarea armonioasă, durata medie de viaţă, sporul natural ş.a. – sau „negativi" (ai lipsei sănătăţii) – mortalitatea, morbiditatea, accidentele etc.

Aceşti indicatori reflectă nevoile de asistenţă medicală ale populaţiei, în funcţie de care se dezvoltă serviciile de sănătate.

1. *Natalitatea* (numărul de născuţi vii dintr-un an, raportat la 1000 locuitori). Aberanta politică pronatalistă a deceniului al 7-lea (culminând cu Decretul 770/1966 care interzicea întreruperile de sarcină) a dus la dublarea numărului de născuţi vii în 1967, ceea ce a generat o suită de efecte defavorabile. În anii următori cifrele au scăzut constant şi progresiv, începând cu 1990 scăderea devenind accentuată: 1989: 16,0‰; 1990: 13,9‰; 1991: 11,9‰; 1992: 11,4‰; 1993: 11,0‰; 1994: 10,9‰; 1995: 10,4‰; 1996: 10,2‰; 1997: 10,5‰.

2. *Mortalitatea infantilă* (câţi dintre 1000 născuţi vii mor înainte de a împlini vârsta de un an) are o serie de componente (fig. 1.1).

Mortalitatea infantilă (M.I.), unul dintre cei mai fideli indicatori ai nivelului socioeconomic al populaţiei înregistrează următoarele valori în ţara noastră:

- 1930: 175,6‰ (ajungând ulterior chiar până la 198,8‰);
- 1946-1947: 180‰;
- 1947-1948: 142,7‰;
- 1950: 116,7‰;
- 1960: 74,6‰;
- 1965: 44,1‰;
- 1970: 49,4‰;

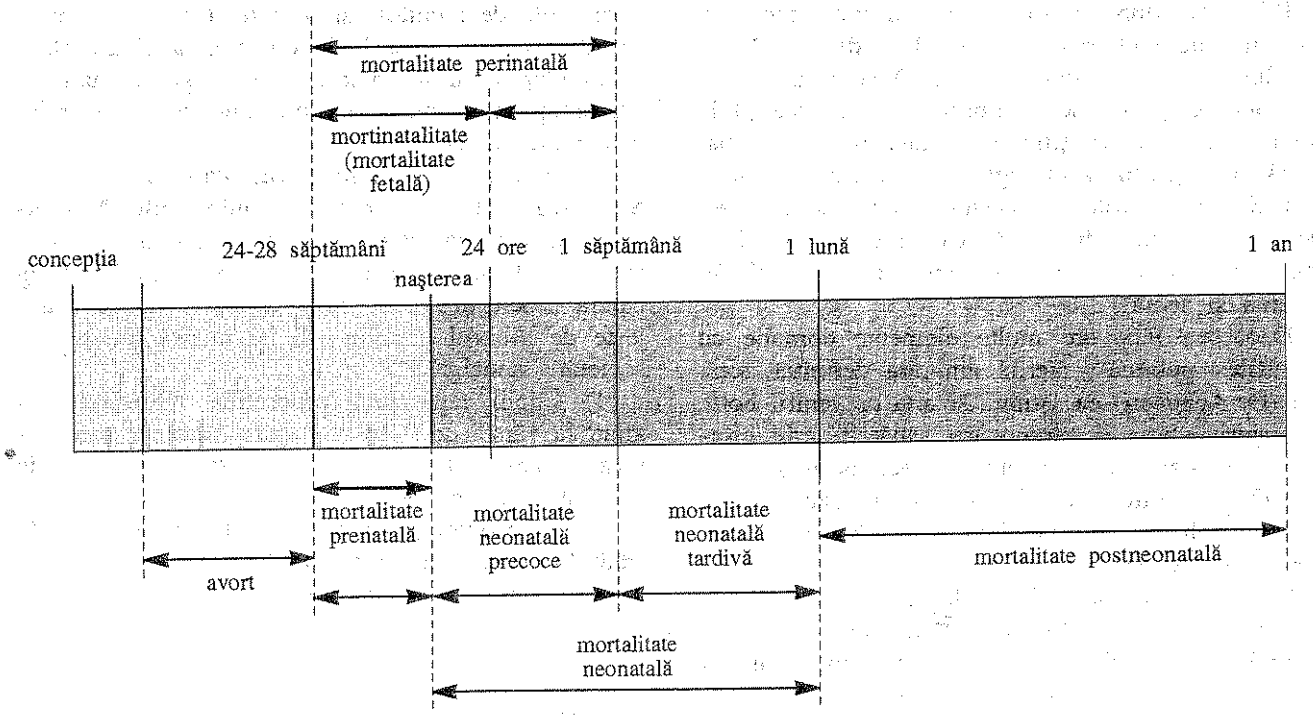


Fig. 1.1 – Componentele mortalităţii infantile.

- 1975: 34,7‰;
- 1980: 29,3‰;
- 1985: 25,6‰;
- 1989: 26,9‰;
- 1990: 26,9‰;
- 1991: 22,7‰;
- 1992: 23,4‰;
- 1993: 23,2‰;
- 1994: 23,9‰;
- 1995: 21,2‰;
- 1996: 22,3‰;
- 1997: 22,0‰.

Se observă constanta reducere a M.I. (în condiţiile în care acest lucru s-a datorat preponderent eforturilor sectorului medicosanitar), dar, din păcate, această scădere a fost mult inferioară celei înregistrate în ţările dezvoltate socioeconomic.

De exemplu, în 1980-1985 M.I. era de 114‰ în Africa, 87‰ în Asia, 64‰ în America de Sud şi 16‰ în Europa (cifre medii). În 1996 M.I. era de 3,5‰ în Suedia, 3,9‰ în Finlanda, 4,7‰ în Spania, 4,8‰ în Elveţia, 5,0‰ în Austria, Franţa şi Norvegia, 5,3-6,0‰ în Germania, Olanda, Slovenia, Danemarca, Belgia şi Cehia etc. În acelaşi an, România (cu 22,3‰) ocupa ultimul loc în Europa (unele ţări nu au raportat cifrele: Albania, Bosnia, Yugoslavia), ceea ce înseamnă că în ţara noastră mor de peste 6 ori mai mulţi copii 0-1 an decât în Suedia.

Pentru comparaţie redăm şi cifre mai vechi ale M.I. din două ţări europene dezvoltate:

	1900	*1950*	*1960*
Franţa:	175‰	50‰	27‰
Spania:	186‰	64‰	35,5‰

În S.U.A. M.I. era în:	*1970*	*1978*	*1982*	*1990*
– la populaţia de culoare:	35‰	30‰	25‰	17,6‰
– la populaţia albă:	22‰	12‰	11‰	7,3‰

Cauzele medicale, directe, ale M.I. sunt, cu unele variaţii aceleaşi de câteva decenii: I – boli ale aparatului respirator; II – cauze perinatale; III – anomalii congenitale; IV – boli infecţioase şi parazitare; V – boli ale sistemului nervos şi ale organelor de simţ; VI – boli ale aparatului digestiv; VII – accidente, intoxicaţii, traumatisme, înec şi alte cauze de moarte violentă.

Dincolo de cauza medicală directă, M.I. este rezultanta unui complex de factori, pe primul loc aflându-se cei socioeconomici (fig. 1.2).

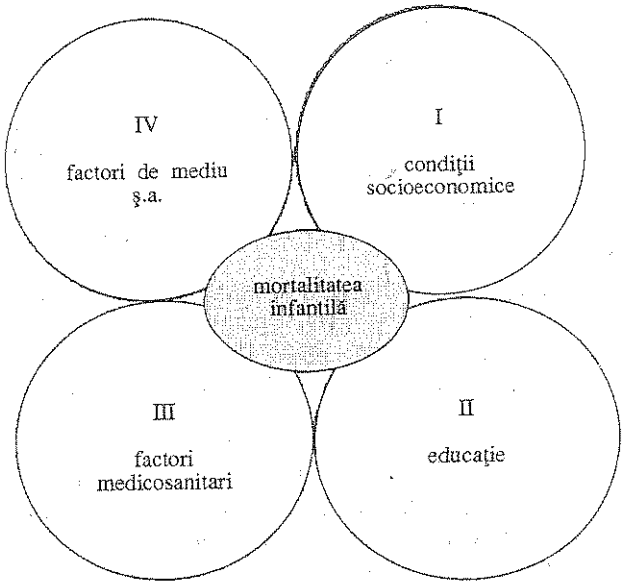


Fig. 1.2 – Factori implicaţi în mortalitatea infantilă.

Între cauzele favorizante ale M.I. se numără: malnutriţia (distrofia), prezentă în peste 1/3 din cazuri, prematuritatea (M.I. a lor este de 7-10 ori mai mare decât a născuţilor la termen), nivelul scăzut de educaţie a mamei (Alfred Savvy: „ignoranţa este mai ucigătoare decât sărăcia"), vârsta avansată a mamei, mediul rural, condiţiile socioeconomice precare (mai ales în unele judeţe), sexul (în toată lumea mortalitatea este mai mare la băieţi).

Situaţia precară a României se manifestă şi în ceea ce priveşte structura cauzelor medicale directe ale M.I., precum şi repartiţia componentelor acesteia.

• Astfel, în ţările dezvoltate, M.I. neonatală reprezintă peste 70% din total, în timp ce în România M.I. postneonatală reprezintă cca 2/3. Interpretarea acestor diferenţe se bazează pe datele cunoscute: M.I. neonatală este indicatorul calităţii asistenţei sarcinii, naşterii, prematurităţii, malformaţiilor congenitale, în timp ce M.I. postneonatală reflectă în mod direct nivelul socioeconomic, cultural şi de mediu al respectivei colectivităţi. Referitor la cauzele medicale, directe, în România predomină cele de tipul ţărilor nedezvoltate (bolile respiratorii, infecţioase, digestive, accidentele).

3. *Sporul natural al populaţiei* a cunoscut următoarele valori: 1960: 10,4‰ locuitori; 1965: 6,0‰; 1970: 11,6‰; 1975: 10,4‰; 1980: 7,6‰; 1985:

4,9‰; 1989: 5,3‰; 1990: 3,0‰; 1991: 1,0‰; 1992: –0,2‰; 1993: –0,6‰; 1994: –0,8‰; 1995: –1,6‰; 1996: –2,5‰; 1997: –1,9‰.

Se remarcă scăderea constantă a sporului natural după 1989, din 1992 el devenind negativ (depopulare), situaţie la care concură scăderea natalităţii şi creşterea mortalităţii generale (în 1997 valorile erau negative în 32 judeţe şi în municipiul Bucureşti).

4. *Speranţa de viaţă la naştere* (durata medie a vieţii) înregistrează şi ea o scădere constantă după decembrie 1989: 1932: puţin peste 40 ani; 1956: cca 60 ani; 1961: cca 66 ani; 1965-66: 68,5 ani; 1970: 67,33 ani; 1978-80: 69,21 ani; 1983-85: 69,7 ani; 1989-90: 69,56 ani; 1993-1995: 69,4 ani; 1995-97: 68,95 ani (bărbaţi: 65,19, femei: 73,0 ani). Insensibil la variaţiile structurii pe vârste a deceselor, acesta este cel mai sintetic indicator al stării de sănătate.

Alţi indicatori: avorturile (proporţia acestora comparativ cu numărul născuţilor vii), mortalitatea maternă (cu 0,41 decese la 1 000 nou-născuţi vii, România se află încă pe unul dintre ultimele locuri din Europa), fertilitatea feminină, indicele de morbiditate; mortalitatea copiilor 1-4 ani (şi aici cifrele ne situează pe ultimele locuri din Europa) ş.a.

Analiza M.I. vizează şi alte elemente, precum:

– locul decesului (la domiciliu, în spitale), scăderea numărului de decese la domiciliu semnificând o adresabilitate mai bună, diagnostic mai corect, tratament „ţintit", asistenţă de urgenţă corectă, internare în timp util,

– decese survenite în spital: în ziua internării (24,2% din totalul deceselor 0-1 an în 1995),

– decese survenite în a şaptea zi de spitalizare sau mai târziu (36,0% din total în 1995).

Scăderea numărului de decese din ziua internării semnifică o mai bună adresabilitate, activitate medicală în ambulatoriu şi o mai bună asistenţă de urgenţă (scăderea numărului de decese din ziua a VII-a şi peste semnifică diagnostic corect, tratament „ţintit", măsuri eficiente de combatere a infecţiilor nozocomiale ş.a.).

Legat de M.I., sindromul morţii subite, neaşteptată, la sugar este o problemă mai puţin abordată la noi (în Europa se estimează că 1-2‰ sugari mor în acest mod).

Morbiditatea în copilărie: deoarece M.I. nu reflectă stările patologice neletale sau invaliditatea, este necesară cunoaşterea morbidităţii, aceasta fiind exprimată prin frecvenţa, prevalenţa, incidenţa şi gravitatea bolilor. Cele mai multe date privind m biditatea sunt furnizate de anchetele (transvers sau longitudinale, retrospective sau prospective) fo site în studii epidemiologice. Legislaţia sanitară tuturor ţărilor precizează bolile care impun car tina obligatorie (ciumă, holeră, variolă ş.a.), dec rarea obligatorie (difterie, poliomielită, febră tifo ş.a.) sau facultativă.

Dintre multiplele aspecte ale morbidităţii amint două:

– incidenţa TBC la copiii 0-14 ani înregistrea o alarmantă creştere în ultimii ani (de la 9,3 caz noi de TBC la 100 000 copii în 1989, s-a ajuns 26,3 în 1997);

– aceeaşi situaţie priveşte sifilisul: în 1985 se registrau 7,0 cazuri noi la 100 000 locuitori, cifr crescând apoi masiv şi constant: 1988: 11,0; 19 23,2; 1991: 25,9; 1992: 26,0; 1993: 26,5; 19 29,1; 1995: 35,0; 1996: 32,2; 1997: 34,2‰ caz noi.

În ţările dezvoltate se vorbeşte, în acest sec de o „nouă morbiditate", problemele iatrogene, ciale, emoţionale şi cronice înlocuind infecţiile ac ca principală cauză a morbidităţii.

Problemele actuale ale asistenţei medica Dintre numeroasele şi dificilele probleme cu care confruntă asistenţa medicală (cele mai multe din ele sunt comune multor ţări) enumerăm doar câ va care au şi o importantă componentă socială: cc tinua creştere a costurilor (într-o perioadă cu mai accentuate restricţii bugetare), necesitatea ur reforme (reorganizări) sanitare temeinic gândite, fiinţarea sistemului de asigurări pentru sănătate, organizarea pe baze moderne a reţelei materno-i fantile, poluarea (în cel mai larg sens!) alarman vertiginoasa creştere a incidenţei unor boli (SIDA TBC, bolile transmise sexual ş.a.) sau a unor d prinderi nocive (alcool, fumat, droguri etc.).

O problemă adusă în atenţia omenirii de căt OMS şi UNICEF este aceea a „înfometării mascat sau deficienţa unor micronutrienţi (fier, iod, vit mina A). Un studiu naţional al stării de nutriţie copiilor 0-5 ani (IOMC: 1993-1997: 17) evidenţia că la vârsta de 1 an 50% dintre copiii studiaţi (Pr gramul cuprinde aproape 50 000 copii 0-5 ani d 20 judeţe şi din capitală) prezintă anemie prin c renţă de fier (hemoglobină sub 11 g/dl).

[1] Se ştie că numărul de copii bolnavi de SIDA din R mânia reprezintă cca 51-52% din totalul copiilor cu acea boală din Europa.

La toate acestea se adaugă lunga listă a unor probleme mai „vechi": accesul populaţiei rurale la o asistenţă medicală de calitate, accidentele, subnutriţia, afecţiunile psihice, sedentarismul, caria dentară etc.

Eforturile necesare rezolvării acestor probleme sunt uriaşe şi vizează legislaţia (România are o lege generoasă în ceea ce priveşte concediul plătit, de doi ani, al mamelor pentru îngrijirea copilului), baza materială, repartiţia fondurilor (în repartiţia fondurilor se apreciază că responsabilitatea îngrijirii copilului revine conform fig. 1.3), resursele umane, climatul în care se desfăşoară această activitate etc.

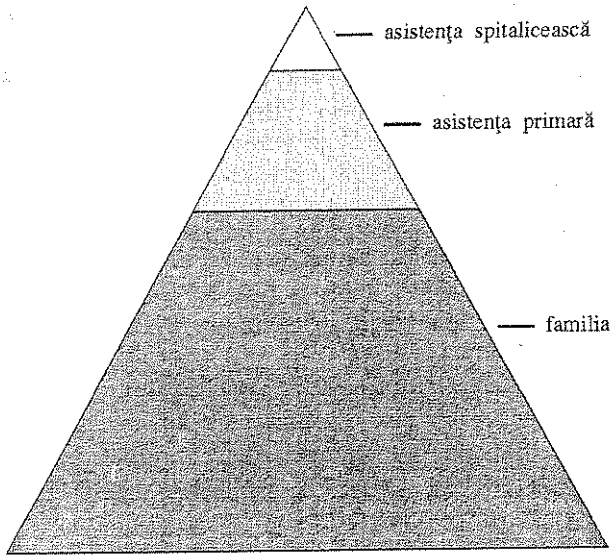


Fig. 1.3 – Ponderea factorilor implicaţi în îngrijirea copiilor.

Alte preocupări ale pediatriei sociale vizează aspecte multiple: creşterea şi dezvoltarea copilului, nutriţia şi vaccinările, igiena, genetica, malformaţiile congenitale, asistenţa perinatală şi multe altele (unele dintre ele sunt tratate în alte capitole ale acestei cărţi), politica de protecţie a copilului şi familiei.

P.S. datorează şi ea foarte mult metodelor epidemiologiei aplicate la studiul bolilor netransmisibile. Aceasta studiază factorii de risc, responsabili de distribuţia bolilor în colectivităţile umane, în scopul fundamentării unor măsuri de intervenţie în diferite boli (prevenire, combatere şi recuperare).

În ocrotirea sănătăţii metode de acţiune dintre cele mai importante sunt cele legate de depistările active de masă, dispensarizările (supravegherea medicală activă) şi educaţia sanitară (pentru sănătate) a populaţiei. Toate acestea sunt tot atâtea capitole larg tratate în cărţile de P.S. Pe aceeaşi listă se înscriu: managementul medicosanitar, eficienţa instituţiilor medicosanitare, copilul cu nevoi speciale, copilul vulnerabil („cu risc crescut"), „copilul abuzat" sau maltratat (fizic, psihic, sexual, social etc.), abandonul şi adopţia, planificarea familială etc. Figura 1.3 schiţează ponderea relativă a factorilor implicaţi în îngrijirea copiilor.

Constrângeri de spaţiu tipografic ne obligă să mai spicuim doar câteva probleme importante ale P.S.:

Accidentele rutiere, cauză majoră de deces la copiii 0-15 ani în toate ţările dezvoltate, reprezintă o patologie eminamente evitabilă prin acţiunea concertată a multor factori (care depăşesc cadrul medicinei tradiţionale). Factorii de risc ţin de vehicul (3-5%), de drum (cca 15%) şi în proporţie de 80% de factorul uman. Anual mor, pe glob, 10-40 copii sub 15 ani dintr-o sută de mii de copii de această vârstă, în accidente auto (în Franţa mor anual, în acest fel, cca 2 500 copii sub 15 ani, riscul fiind dublu la băieţi). Date statistice americane sunt foarte elocvente în acest sens: în S.U.A. războaiele au ucis (în perioada 1900-1964) 576 288 oameni (înregistrând şi 973 640 răniţi), în timp ce în accidentele auto au murit (în aceeaşi perioadă) 1 500 100 oameni, numărul răniţilor fiind de 52 850 000! Acţiunea împotriva acestui flagel impune organizarea asistenţei de urgenţă (operativitate, calitate), prevenirea, măsuri legislative şi de educaţie ş.a.

În încheiere trebuie amintit că Declaraţia ONU asupra drepturilor copilului (din 1924) a fost acceptată în 1989 drept „Convenţia asupra drepturilor copilului" şi ratificată în 1990 de aproape toate ţările lumii. Este demn de menţionat şi faptul că Strategia OMS, „Sănătate pentru toţi în anul 2000", a fost acceptată de către toate guvernele Europei (s-au identificat 38 obiective în acest sens, accentul punându-se pe promovarea unui stil de viaţă mai sănătos, a unui mediu mai sănătos şi reorientarea sistemelor de sănătate cu accent pe asistenţa primară.

Bibliografie selectivă

COROI V., GORGOS C. şi colab.: Medicina socială. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1980.

HOEKELMAN R.A.: Principles of pediatrics health care of the young. Mc. Graw-Hill Book Co., N.Y., 1978.

IORDĂCHESCU F. (sub red.): Pediatrie. Vol. I. Edit. Naţional, 1998.
LINDSTROM B., SPENCER N.: Social Paediatrics. Oxford University Press, 1995.
MANDE R., MASSE N.P., MANCIAUX M.: Pédiatrie Sociale, ed. a 2-a. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1977.
MUREŞAN P. şi colab.: Anuar de statistică sanitară – 1997. M.S. Centrul de calcul, statistică sanitară şi documentare medicală, 1998.
NAFIS SADIC: Declaraţie cu prilejul Zilei Mondiale a Populaţiei (Director Executiv al UNFPA), 1998.
ORITZ F.T.: Pediatria socială. Editorial Gloso, Barcelona, 1982.
*** Analiza mortalităţii infantile în perioada 1.I.1995-31.VII.1996. M.S.-UNICEF. Centrul de calcul, statistică sanitară şi documentare medicală, 1996.
*** Situaţia copilului şi a familiei în România. Guver României; Departamentul pentru protecţia copilului UNICEF (Reprezentanţa pentru România), ed. a 2-a re zută, iulie 1997.
*** Anuarul statistic al RSR – 1979 (D.C.S.).
*** Population issues – Briefing kit 1998, UNFPA.
*** Striving to make people's lives healthier. Smith Kl Beecham, 1997.
*** Breviar de statistică sanitară, 1991. M.S. Centrul de c cul şi statistică sanitară.
*** Mortalitatea infantilă şi maternă în lume şi în Român M.S. 1995.
*** Programul naţional de supraveghere nutriţională a copi lui 0-5 ani, MS-IOMC-UNICEF, 1993-1997.

Capitolul 2

PEDIATRIE PREVENTIVĂ

Adrian Georgescu

Profilaxia, latură majoră a pediatriei, include toate măsurile menite să menţină sănătatea şi să împiedice apariţia bolii. Ea se împarte în:

I. *Profilaxia primară* (evitarea îmbolnăvirii individului sănătos), însumând: vaccinările, clorinarea apei potabile, pasteurizarea laptelui ş.a.).

II. *Profilaxia secundară* (recunoaşterea şi eliminarea precursorilor bolii), adresată populaţiei cu risc crescut pentru o anumită boală (copiii din familiile cu hipertensiune arterială şi ateroscleroză, screening-ul pentru nivelurile sanguine ale plumbului, scolioza la adolescenţi ş.a.).

III. *Profilaxia terţiară*, care urmăreşte ameliorarea sau oprirea consecinţelor bolii deja instalate, evitând astfel evoluţia spre invaliditate sau deces (de exemplu, fizioterapia toracică în fibroza chistică etc.).

Datele statistice subliniază efectul benefic al profilaxiei, mai ales al celei primare. Astfel, în 1900, 53% dintre decesele 0-1 an din S.U.A. erau provocate de infecţii. În 1984 acestea mai generau doar 4% dintre decese (de aici, creşterea relativă a ponderii altor cauze de deces, precum anomaliile congenitale sau moartea subită la sugar). În 1900, în S.U.A., mureau anual cca 2 % dintre copiii 1-4 ani, 80% dintre aceste decese fiind provocate de infecţii. În 1984 mortalitatea acestui grup s-a redus cu 97%, în primul rând prin scăderea ponderii deceselor prin infecţii (şi aici crescând ponderea relativă a altor cauze de deces: neoplaziile, anomaliile congenitale şi accidentele).

Statistici ale României ilustrează şi ele efectele preventive ale vaccinării.

	în 1957-1961	*în 1987-1991*	*scădere de*
rujeolă:	513 547 cazuri	23 976 cazuri	95,3%
	cu 860 decese	cu 25 decese	97,1%
pertussis:	448 882 cazuri	10 413 cazuri	97,6%
	cu 663 decese	cu 22 decese	96,6%
poliomielită:	1 531 cazuri	74 cazuri	99,3%
	cu 889 decese	cu 2 decese	99,9%
tetanos:	4 224 cazuri	144 cazuri	96,5%
	cu 1 843 decese	cu 65 decese	96,6%
difterie:	3 982 cazuri	9 cazuri	99,7%
	cu 319 decese	1 deces	99,6%

Remarcabila scădere a mortalităţii infantile din ţările avansate se explică prin progresele medicinei (imunizări, antibiotice, diagnostic şi terapie perfecţionate), măsuri de sănătate publică (filtrarea şi clorinarea apei potabile, pasteurizarea laptelui, controlul ţânţarilor, izolarea persoanelor infectate ş.a.) şi – indirect – prin progresele socioeconomice şi educaţionale (există însă şi aspecte care nu se explică total prin aceşti factori).

În acest context s-a modificat şi orientarea practicii pediatrice către menţinerea şi sporirea calităţiii vieţii copilului, cu scopul de a ajunge un adult cât mai sănătos cu putinţă. Ca atare, au devenit părţi integrante ale practicii pediatrice activităţi ca: sfatul genetic, consultaţia de puericultură, asistarea familiilor copilului cu probleme şcolare, screening-ul pentru diverse boli etc.

PROFILAXIA PRIMARĂ

Profilaxia primară, proces neîntrerupt, nu episodic, include măsuri aplicabile comunităţii şi măsuri individuale.

A) **La nivelul colectivităţii.** În ţările avansate, un impact uriaş asupra morbidităţii şi mortalităţii copi-

ilor au avut: evacuarea apelor uzate, securizarea apei potabile, ameliorarea condiţiilor de locuit, controlul igienic al alimentelor (mai ales pasteurizarea laptelui), iodarea sării de bucătărie, controlul artropodelor vectoare ş.a. În aceste ţări riscurile ţin de stilul de viaţă (accidente, alcool, droguri, tutun, violenţă, poluarea mediului).

În ţările în curs de dezvoltare pericolele derivă din contaminarea apei, lipsa evacuării reziduurilor, malnutriţie, suprapopulaţie, condiţii precare de locuit şi sărăcia sub toate aspectele sale.

Unele programe de sănătate publică, cu valoare certă, nu sunt încă universal adoptate: fluorinarea apei curente (diminuarea cariilor dentare), deratizarea, consumul laptelui exclusiv fiert sau pasteurizat ş.a.

Se estimează că pediatrul consumă 25-40% din timp cu furnizarea serviciilor clinice preventive, el intervenind în toate aspectele prevenţiei. Aceasta impune ca el să aibă noţiuni fundamentale legate de principiile prevenţiei, de epidemiologie ş.a.

Aspectele profilaxiei primare, la nivel comunitar, sunt multiple.

a) *Prevenirea accidentelor:* în S.U.A. accidentele şi omuciderile sunt responsabile de 51% dintre decesele grupei 1-14 ani (cca 1/5 dintre ele sunt accidente auto), iar la grupa 15-24 ani 86% dintre decese au cauze externe (accidente, intoxicaţii, omucideri, suicid), accidentele auto generând 50% dintre aceste decese (40% dintre accidentele auto fatale au legătură cu consumul de alcool).

În plus, aceste cauze externe generează şi o morbiditate ridicată, soldată (în cazurile nefatale) cu invalidităţi permanente.

Prevenţia primară a accidentelor, obiectiv foarte dificil de realizat, impune trei abordări: 1) educaţia publică, încurajând crearea unui mediu „de siguranţă" la domiciliu; 2) modificarea mediului copilului, voluntară sau impusă de lege, măsuri ce s-au dovedit mult mai eficiente decât educaţia (fabricarea de haine ignifugate pentru copii, de containere ce nu pot fi deschise de către ei, de jucării lipsite de riscuri, de vopsele fără plumb, protejarea ferestrelor clădirilor cu etaje, spaţii adecvate între „zăbrelele" paturilor de sugar şi preşcolar, legi pentru transportul sugarilor în vehicule etc.) şi 3) educaţia prin convorbiri cu copilul şi părinţii săi. În acest scop medicul trebuie să cunoască factorii de risc din locuinţa copilului şi predispoziţia acestuia, la diferite vârste, pentru diversele tipuri de accidente. Esenţia sunt: păstrarea medicamentelor şi a toxicelor locuri sigure, protejarea surselor de foc (inclusiv chibriturilor), a firelor electrice, a obiectelor ascuţ etc. (în afara casei, riscuri majore comportă aut mobilul şi apele neprotejate).

La copilul mare şi la adolescent prevenirea acc dentelor impune menţinerea unui echilibru adecv între restricţiile excesive şi permisivitatea exagerat La această vârstă sporturile (mai ales cele „de co tact") implică unele riscuri ce pot fi atenuate pr echipament şi supraveghere adecvate, instrucţie, as gurarea de locuri de joacă şi sport adecvate ş.a.

b) *Intoxicaţiile* (otrăvirile) au devenit tot m frecvente.

c) *Sinuciderea şi omuciderile* au cauze multipl legate şi de factorii socioeconomici.

d) *Sarcina la adolescente* implică un şoc majc cu numeroase faţete (sociale, psihoemoţionale, mec cale, financiare, de educaţie ş.a.) atât pentru tână mamă, cât şi pentru părinţii săi. În S.U.A., de exer plu, în 1982 s-au consemnat cca 24 000 sarcini fete sub 15 ani, 60% dintre acestea sfârşind pr avort şi cca 10 000 duse la termen (la vârsta c 10-15 ani o fată din 75 rămâne gravidă şi una d 180 naşte un făt viu). La vârsta de 15-18 ani 1 fete rămân gravide şi una din 10 naşte un făt v (populaţia de culoare a S.U.A. înregistrează cifi duble, procentajele fiind mult mai ridicate şi fetele din medii socioeconomice precare).

Caracterul nerealist al obiectivului evitării sau r ducerii activităţii sexuale în adolescenţă mută ac centul asupra încurajării şi facilitării utilizării contr ceptivelor (aici trebuie implicată şi şcoala). Pentu adolescenta gravidă sfatul medical va viza opţiuni posibile, încurajarea consultaţiei prenatale, îngrijire ulterioară a sugarului, continuarea educaţiei mam şi prevenirea altor sarcini până la maturitate.

e) *Prevenirea utilizării drogurilor* este o altă l tură extrem de importantă.

B) **Măsuri individuale de prevenţie primar** (aplicate în cabinetul pediatrului sau al medicul de familie).

Îngrijirea de rutină a copilului (cu un marcat ca racter preventiv) urmăreşte dobândirea deplinului pc tenţial fizic, intelectual şi emoţional la vârsta adulti Vizitele profilactice regulate au trei componente d bază: a) screening-ul (include anamneza, examen clinic, testarea organelor de simţ, eventual examen paraclinice); b) educaţia pentru sănătate (formarea unt

„stil de viaţă" care poate menţine şi întări (starea sănătăţii) şi c) îngrijirea şi urmărirea copilului.

Aceste măsuri vor începe prenatal şi continuă de-a lungul întregii copilării. La sugar se includ şi măsurători antropometrice, evaluarea dezvoltării psihomotorii ş.a. După vârsta de 1-1½ an se include îngrijirea dinţilor, măsurarea T.A., depistarea scoliozei, apoi dezvoltarea pubertară etc. În multe ţări avansate există formulare cu rubrici care trebuie completate obligatoriu la diferite vârste.

C) **Alte măsuri de pediatrie preventivă primară.** Acestea vizează:

a) *Ateroscleroza* (cauză a cca 40% dintre cele 2,1 milioane decese consemnate în S.U.A. în 1983) debutează în copilărie, ceea ce a dus la screening-ul copiilor cu acest risc (hipolipidemii, obezitate, HTA, fumat, deprinderi sedentare, coronaropatii la ascendenţii direcţi).

b) *Reducerea probabilităţii cancerului* la vârste mai avansate, prin intervenţii în copilărie, este o problemă şi mai dificilă. Prevenirea fumatului (a începerii lui) poate aduce beneficii imense.

Obiceiurile alimentare apar asociate epidemiologic cu unele cancere (consumul de carne şi cancerul intestinal).

c) Efectele *poluării mediului* sunt multiple şi redutabile. Expunerile profesionale (la azbest, arsenic, clorură de vinil ş.a.) sunt cert responsabile de apariţia anumitor tumori (perioada de latenţă dintre expunere şi apariţia neoplaziei este foarte lungă).

d) *Fluorinarea apei potabile* previne eficient caria dentară. Metoda este sigură, economică, eficientă, benefică şi convenabilă (conţinutul optim de fluor este de 1,0 părţi per milion – ppm). Aplicată în perioada formării dinţilor şi a erupţiei lor, fluorinarea a redus incidenţa cariei dentare cu 50-65%. Copiilor care consumă apă cu conţinut de fluor sub 0,7 ppm li se indică suplimente de fluor în dietă (începute curând după naştere, ele vor continua până la terminarea erupţiei dinţilor permanenţi, afară de molarul al 3-lea). Periajul zilnic al dinţilor are şi el o valoare considerabilă în acest sens.

D) **Imunizările.** Vaccinurile reprezintă o achiziţie medicală de prim rang a secolului al XX-lea, rezultatul lor fiind eradicarea variolei în lume, dispariţia în unele ţări (exemplu S.U.A.) a poliomielitei, difteriei şi tetanosului, precum şi reducerea cu peste 95% a incidenţei rujeolei, rubeolei, tusei convulsive şi a infecţiei cu Haemophilus influenzae tip b.

Imunizarea activă presupune administrarea unei părţi dintr-un microorganism, a unui produs modificat al acestuia (toxoid sau antigen purificat, de exemplu), a unui antigen produs prin inginerie genetică, ori a întregului microorganism (omorât sau viu, inactivat) pentru a genera un răspuns imunologic asemănător celui ce apare prin infecţia naturală, răspuns ce va proteja primitorul faţă de respectiva infecţie pentru toată viaţa sau pentru perioade limitate (în acest caz impunându-se revaccinarea periodică). Manipularea şi depozitarea vaccinurilor impune stricta respectare a recomandărilor tehnice („lanţul de frig" etc.) şi o riguroasă înregistrare, raportare şi evaluare vaccinală.

Imunizarea pasivă defineşte transferul temporar de imunitate prin administrare de anticorpi preformaţi (există trei tipuri de produse imunobiologice: imunoglobuline totale, imunoglobuline specifice şi antitoxine). În România se folosesc seruri (anticorpi ecvini): anticărbunos, antibotulinic, antidifteric, antirabic, antitetanic, şi imunoglobuline (anticorpi umani), indicate în profilaxia hepatitei virale acute A şi a rujeolei, şi imunoglobuline cu administrare i.v. („pooled") recomandate în terapia PTI (purpură trombocitopenică imună), hipogamaglobulinemiei, bolii Kawasaki etc.

Vaccinologia erei moderne (Eduard Jenner a produs primul vaccin în secolul al XVII-lea) începe în 1949, cu culturile de celule (Enders) care au făcut posibile vaccinurile cu virus viu sau omorât. În 1981 apare primul vaccin cu subunităţi virale (HEP. B), iar în 1986 primul vaccin recombinat (HEP. B).

În 1974, OMS concepe Programul Extins de Imunizare (EPI), vizând difteria, tusea convulsivă, tetanosul, rujeola, tuberculoza şi poliomielita (ulterior s-a inclus şi vaccinul antihepatită B). Obiectivele OMS erau: eradicarea poliomielitei (până în anul 2000) şi reducerea deceselor provocate de rujeolă cu 95% şi a cazurilor de rujeolă cu 90%, eliminarea tetanosului neonatal ca problemă de sănătate publică, precum şi acoperirea a cel puţin 90% din nevoile vaccinărilor de rutină pe glob. Rezultatele acestui EPI sunt spectaculoase: poliomielita eradicată în multe tări, prevenirea anuală a cca 1,6 milioane decese prin rujeolă ş.a.

În ţara noastră, Programul Naţional de Imunizări (PNI) asigură – prin vaccinare sistematică şi de masă – prevenţia bolilor incluse în EPI (inclusiv hepatita B), PNI prevede următorul calendar vaccinal (tabelul 2.I):

TABELUL 2.I

CALENDARUL VACCINĂRILOR

Vârsta recomandată	*Vaccinuri*	*Comentarii*
0-7 zile	BCG (a); HEP.B (b)	în maternitate
2 luni	DTP; VPOT; HEP.B (c)	simultan
4 luni	DTP; VPOT	simultan
6 luni	DTP (d);VPOT; HEP.B	simultan
9-11 luni	RUJEOLA (e)	–
12 luni (f)	DTP (g); VPOT	simultan
30-35 luni (h)	DTP (g)	–
7 ani (în clasa I)	DT; RUJEOLA	în campanii (i)
9 ani (în clasa a III-a)	VPOT	în campanii (i)
14 ani (în clasa a VIII-a)	DT; BCG (j)	în campanii
La 24 ani	dT (K)	şi ulterior la fiecare 10 ani.

(BCG = vaccin antituberculos, bacil Calmette-Guérin; HEP.B = vaccin antihepatită B; DTP = vaccin difterotetanopertussis; VPOT = vaccin polio oral trivalent; dT = bianatoxina difterotetanică, de utilizat după vârsta de 14 ani).

a) Administrarea vaccinului BCG este obligatorie înaintea vârstei de 2 luni. La vârsta de 5-10 luni se va „citi" cicatricea postvaccinală. Copiii fără cicatrice BCG sau cu cicatrice ≤ 3 mm se vor vaccina BCG fără testare la tuberculină (testarea se face imediat după vârsta de un an, apoi înaintea începerii şcolii şi în adolescenţă). În raport de prevalenţa locală a TBC, acest program se modifică adecvat.

b) Vaccinul antihepatită B (HEP. B) se administrează în primele 24 ore după naştere, indiferent de greutatea la naştere.

c) Vaccinul HEP.B poate fi administrat la vârsta de o lună (mai ales la copiii mamelor AgHBs pozitive).

d) La copiii cu două doze de vaccin DT (sau DTP + DT) în antecedente, se renunţă la această doză dacă sunt contraindicaţii pentru componenta pertussis.

e) Pentru a controla focarele de rujeolă din colectivităţile de copii, vaccinul rujeolic se poate administra de la vârsta de 6 luni, cu obligaţia repetării sale la împlinirea vârstei de 9 luni. În perioadele neepidemice de rujeolă vaccinarea copiilor de 9 luni se poate amâna, cu acordul epidemiologului, până la intervalul maxim recomandat, pentru cumularea mai multor copii eligibili într-o şedinţă de vaccinare, spre a reduce pierderile de vaccin care – odată reconstituit – poate fi folosit doar în acea zi.

f) La 6 luni după completarea a trei doze DT (sau două doze DT), respectiv a trei doze VPOT

g) sau vaccin DT (la cei cu contraindicaţii pentru pertussis).

h) Dacă este cazul, se reduce intervalul (până la minimum o lună) de la cea de a patra doză de DTP, pentru a cumula cinci doze de vaccin pentussis (din DTP) până la vârsta de 36 luni.

i) Campaniile sunt organizate anual de către Ministerul Sănătăţii.

j) Această vaccinare BCG se efectuează copiilor cu IDR la tuberculină (PPD) negativă.

k) În plus, după vârsta de 14 ani, se vaccinează (revaccinează) cu dT gravidele şi se face imunoprofilaxia tetanosului la plăgile cu potenţial tetanigen.

Vârsta minimă admisă pentru iniţierea vaccinării şi intervalul minim admis între dozele de vaccin sunt prezentate în tabelul 2.II:

TABELUL 2..

		Interval minim		
Vaccin	*Vârsta minimă pentru prima doză*	*Între dozele 1 şi 2*	*Între dozele 2 şi 3*	*Între dozele 3 şi 4*
BCG	4-7 zile	–	–	–
DTP (DT)	6 săptămâni	4 săptămâni	4 săptămâni	6 luni
VPOT	6 săptămâni	4 săptămâni	4 săptămâni	6 luni
Rujeolă	9 luni	0 luni	–	–
HEP. B.	la naştere	0 luni	2 luni	–

Trebuie subliniat faptul că practicile imunizări sunt într-o constantă schimbare, ele impunând frecvente reevaluări, generate de apariţia unor noi vaccinuri, consemnarea unor noi contraindicaţii sau efecte secundare ş.a.

O sumară clasificare a vaccinurilor le grupează în:

I. *Vaccinuri bacteriene:*

1. Vii, atenuate:
   - BCG
   - dizenterie bacilară.
2. Inactivate (omorâte):
   - difteric (toxoid)
   - tetanic (toxoid)
   - pertussis:
     a) cu întregul corp bacterian (Pw) (whole cell)
     b) cu subunităţi de germeni (Pa) (vaccin acelular)
   - Haemophilus tip b (vaccin conjugat)

- Salmonella typhi
- meningococ (serogrupuri A, C, Y, W_{135})
- vibrion holeric
- pneumococ (polizaharidic).

II. *Vaccinuri virale:*

1. Vii, atenuate:
- rujeolă
- parotidită
- rubeolă
- varicelă
- poliomielită (oral) VPOT
- febră galbenă.

2. Inactivate (omorâte):
- gripă
- poliomielită (IVP)
- hepatită B (polizaharidic sau cu întregul corp viral)
- hepatită A (idem)
- rabie (idem).

Contraindicaţiile vaccinurilor sunt generale şi specifice.

Cele generale sunt: reacţiile anafilactice la un vaccin sau la un constituent al acestuia (acestea contraindică folosirea vaccinului respectiv sau a oricăruia cu acel constituent), boli severe, cu sau fără febră (boli infecţioase, TBC evolutivă, nefropatii cronice, afecţiuni cardiovasculare decompensate, boli hepatice, neurologice ş.a.), caşexia, imunodeficienţe, afecţiuni alergice severe. Sarcina contraindică vaccinurile cu virus viu în primele 3 luni de sarcină (risc teratogen).

Contraindicaţiile specifice vor fi prezentate la vaccinul respectiv.

Vaccinul BCG: tuberculoza (TBC) este prima cauză de deces prin boli infecţioase pe glob (3 milioane decese şi 8 milioane cazuri noi anual). Bacilul Calmette-Guérin (BCG) este un vaccin viu, atenuat, protectiv faţă de formele severe de TBC (meningită, granulie).

Vaccinul se aplică tuturor nou-născuţilor cu greutatea la naştere de peste 2500 g, fără testare tuberculinică, din zilele 4-7 până la vârsta de două luni, injectându-se lent, i.d., 0,1 ml suspensie pe faţa dorso-laterală a braţului stâng, în treimea medie, formând o papulă de 6-8 mm diametru, cu aspect de „coajă de portocală". Fiola conţine 20 doze vaccinale, se diluează cu 20 ml diluant şi trebuie folosită în decurs de o oră de la deschidere. Depăşirea dermului în profunzime poate genera microabcese.

Reacţia vaccinală evoluează astfel: papula dispare după 30 minute de la injectare. După 7-21 zile apare, la locul inoculării, un nodul vaccinal cu diametrul de 3-8 mm care se acoperă cu o scuamă în cca 1-2 săptămâni (uneori se pustulizează şi ulcerează, situaţie în care se aplică un pansament steril), acoperindu-se apoi cu o crustă. Vindecarea spontană survine după 1-2 (maximum 6) luni, lăsând o cicatrice indelebilă, violacee (în timp va deveni sidefie).

Unele ţări avansate (exemplu S.U.A.) nu mai folosesc vaccinarea BCG de rutină, datorită reducerii incidenţei TBC.

Creşterea necontrolată a bacililor CG generează, uneori, complicaţii (adenite supurate ş.a.), iar eficienţa vaccinului diferă mult în diverse zone ale lumii. Acestea, ca şi necunoaşterea naturii mutaţiilor induse prin atenuare, fac imperios necesar un nou vaccin. Numărul crescând al HIV-pozitivilor, mulţi neştiuţi, susceptibili la efectele adverse ale vaccinurilor vii, impune şi el obţinerea unui vaccin care să poată fi administrat întregii populaţii.

În acest sens, în S.U.A. s-au creat mutanţi auxotrofici prin care vaccinul rămâne viabil o vreme, murind apoi prin lipsa unui nutrient „critic". Astfel, vaccinul auxotrofic va avea aceeaşi imunogenicitate ca infecţia naturală, dar – după iniţierea răspunsului imun – el nu va supravieţui şi nu va genera efecte adverse sau boală. Experimentele pe animale confirmă lipsa de nocivitate a acestui vaccin (la animale cu imunodeficienţe severe) şi eficacitate cel puţin egală cu vaccinul uzual.

Vaccinul DTP a înlocuit vaccinarea separată pentru cele trei boli. Trivaccinul DTP, introdus în anii '50, conţine toxoid difteric, toxoid tetanic (adsorbite pe gel de hidroxid de aluminiu) şi Bordettella pertussis. El se aplică în trei doze injectabile, i.m., de câte 0,5 ml, la intervale de 30-60 zile, începând cu vârsta de două luni, cu revaccinare la 6 şi la 18 luni de la terminarea primo-vaccinării. A treia revaccinare se face la 6-7 ani (3-4 ani de la a doua revaccinare), iar a patra la 13-14 ani, ambele cu bivaccin DT (0,5 ml i.m.).

Acest vaccin conţine întregul corp bacterian (omorât) al B. pertussis (DTPw). Lipsa unui rapel pertussis la vârste mai mari (efecte adverse severe) a condus la apariţia tusei convulsive la adolescent şi adult.

Ca urmare, s-au produs vaccinuri acelulare (DTPa) care conţin toxină pertussis purificată (PT)

şi inactivată, hemaglutinină filamentoasă (FHA) şi pertactin (PRN). DTPa este mult mai bine tolerat şi are o eficacitate proporţională cu numărul componentelor sale (SKB produce un Pa_5, în care – la cele 3 proteine bacteriene ale B. pertussis – adaugă fibriile 2 şi 3). Unele ţări (ex. S.U.A.) au înlocuit componenta bacteriană pertussis totală (Pw) din DTP, cu cea acelulară (Pa). Vaccinul pertussis acelular (Pa) stimulează şi imunitatea celulară, mediată de celulele T-helper specifice, care produc interferon gama şi interleukine (IL) 2 şi 3 (subtipul 1), respectiv IL–3, 4, 5, 6 şi 10 (subtipul 2 de T-helper).

În uz există mai multe produse DTPa: Infanrix (SKB), Tripedia (PMC), Acel-Immune (Wyeth-Lederle Lab.). Infanrix (SKB) este prezent şi în asociere cu H. influenzae tip b (HIb) sau cu IPV, precum şi cu HEP. B (vaccin ADN recombinat).

– **Vaccinarea antidifterică** se poate face şi cu ADPA (anatoxină difterică purificată şi adsorbită): i.m., pe faţa antero-laterală a coapsei, o fiolă de 0,5 ml, doza repetându-se după 30 zile, de partea opusă. Revaccinarea se face la 6-9 luni de la primo-vaccinare (cu ADPA, DT sau DTP), apoi la 18-24 luni de la prima revaccinare (cu ADPA, DT sau DTP) şi la vârsta de 7 ani cu ADPA, DT sau DTPa (DTPw induce accidente neurologice la copilul mare).

– **Vaccinarea antitetanică** se poate face şi cu ATPA (anatoxină tetanică purificată şi adsorbită) sau DT. ATPA se injectează i.m. (zona deltoidiană) 0,5 ml, în două doze separate de un interval de 30 zile. Revaccinarea se face cu alte două doze: la 6-12 luni şi la 5 ani de la primo-vaccinare.

Gravidele nevaccinate vor face prima vaccinare completă, cu ATPA, din luna a patra de sarcină, iar cele vaccinate anterior vor primi un rapel de 0,5 ml. ATPA în luna a şasea (profilaxia tetanosului neonatal impune, în plus, şi naştere în condiţii igienice adecvate).

– Plăgile tetanigene, după tratamentul chirurgical, impun vaccinare în raport de situaţia vaccinală a copilului: copil complet vaccinat: va primi o doză unică de ATPA (0,5 ml i.m.); copil incomplet vaccinat: 3 doze de ATPA la intervale de 14 zile şi copil nevaccinat: ser antitetanic (3 000-20 000 U.I., în doză unică) şi trei doze de ATPA la intervale de câte 14 zile.

Folosirea DT impune trei doze de câte 0,5 i.m., în musculatura coapsei, la intervale de câte lună. PNI prevede, după rapelurile cu DT de la i trarea în clasele I şi a VIII-a, o doză de dT la vâr de 24 ani, doză ce se va repeta la fiecare 10 a (dT este o bianatoxină difterotetanică cu o mai mi proporţie a primei componente, utilizabilă du vârsta de 14 ani).

– **Vaccinarea antipertussis** se face precoce sugar, cu DTP, datorită gravelor complicaţii a bolii. Vaccinul DTPw nu se mai foloseşte du vârsta de 7 ani (reacţii secundare provocate de co ponenta pertussis). În epidemii masive de tuse cc vulsivă, vaccinul DTP se poate folosi şi după a scheme: prima doză la vârsta de o lună şi urm toarele două tot la intervale de câte o lună.

Reacţiile postvaccinale pot fi: locale (minor supărătoare dar fără sechele şi neurologice (cc vulsii, rareori encefalopatie francă).

Pe lângă cele menţionate există şi preparate vaccin: monovalente (Tanrix, Tevax, antitetanic SKB), bivalente (Ditanrix – SKB: difterotetanic pe tru copii şi adulţi), trivalente (Tritanrix, Combiva SKB cu DTPw) şi tetravalente: Tetracoq (DTPw IPV tipurile 1, 2, 3) – PMC şi altele dintr-o li ce rămâne permanent deschisă.

– **Vaccinurile antipoliomielitice** sunt de do tipuri:

1) vaccinul injectabil (Salk – 1955, introdus România din 1957), cu virus inactivat (IPV). Se a ministrează s.c. profund sau i.m., în patru doze câte 0,5 ml, la 2, 4 şi 6 luni, apoi la 6-12 luni la a treia doză (unii recomandă cele trei doze intervale de câte o lună, apoi rapel ca pent VPOT). Vaccinul induce doar o minimă imunita intestinală (ceea ce impune rapeluri);

2) vaccinul oral (VPOT sau VPO), de tip Sab cu virus viu, atenuat, a înlocuit IPV începând d 1960-1962, având ca avantaje: administrarea ora eficienţa mare, costul redus, uşor de administrat masă, motive pentru care a fost ales de OMS EPI. Multiplicându-se în intestin, VPOT provoa formarea de anticorpi atât în sânge, cât şi în ej teliul digestiv, conferind o solidă imunitate loca faţă de virusul „sălbatic" (îi blochează poarta intrare), ducând astfel la dispariţia virusurilor pol paralitogene. Vaccinul polio oral trivalent (VPO conţine tipurile 1, 2 şi 3 de virus crescute pe cu turi de rinichi de maimuţă sau de celule diploi

umane. Primo-vaccinarea foloseşte trei doze, la 2, 4 şi 6 luni şi revaccinarea la 12 luni şi la 9 ani (în clasa a III-a). Intervalul minim de două luni între doze este impus de eliminarea fecală a virusului (timp de 5-6 săptămâni), care impune o igienă riguroasă a copilului vaccinat. Dozele sunt de 0,2 ml (4 picături) în ceai sau apă zaharată, administrate cu linguriţa, la sugar, sau pe o bucăţică de zahăr, la copil. Doza se repetă dacă copilul varsă sau regurgitează. Alăptarea la sân nu interferează vaccinarea (introdusă în ţara noastră din 1962).

După vaccinare se contraindică, timp de o lună, alte vaccinuri, tratamente injectabile intramusculare sau intervenţii chirurgicale. VPOT nu se va folosi la copiii cu imunitate compromisă, nici la contacţii acestora.

Părinţii neimunizaţi ai sugarului vaccinat trebuie să primească fie VPOT, fie trei doze de IPV la intervale de câte 30 zile, aceştia putând face o poliomielită paralitică (nici un adult nu trebuie să rămână nevaccinat antipolio). Rapelul cu VPOT este necesar doar la cei expuşi (personal sanitar, călătorii în zone endemice), caz în care se va repeta la fiecare 10 ani.

Toţi contacţii unui caz de polio paralitică vor primi o doză de VPOT, indiferent de istoricul vaccinal anterior (cei neimunizaţi vor fi vaccinaţi complet).

Vaccinarea completă, cu oricare dintre tipuri, conferă o imunitate cvasiabsolută faţă de poliomielita paralitică. Deşi unele studii, mai ales scandinave, susţin superioritatea IPV, multe ţări avansate folosesc VPOT pentru imunizarea de rutină a copiilor.

VPOT implică însă un risc mic, dar demonstrat, de poliomielită paralitică asociată vaccinării (VAPP), risc nul în cazul IPV (care, în plus, poate fi administrat şi copiilor la care VPOT este contraindicat). S.U.A., de exemplu, au folosit exclusiv IPV în perioada 1955-1961, înlocuindu-l apoi (din 1962) cu VPOT. Ulterior, reducerea marcată a riscului importului de virus polio a făcut neacceptabil riscul acestui VAPP, deşi S.U.A. consemnează anual doar 8-9 cazuri. Ca atare, din ianuarie 1997, CDC recomandă modificarea programului vaccinal din S.U.A.: IPV la 2 şi la 4 luni, urmat de VPOT la 6-18 luni şi la 4-6 ani [programul prevede şi posibilitatea de a opta exclusiv fie pentru IPV (la copiii cu imunodeficienţe şi la contacţii acestora), fie pentru VPOT (evitând injecţiile)].

Trebuie subliniat însă că această modificare a programului vaccinal este aplicabilă doar în S.U.A., datorită întreruperii, aici, a circulaţiei virusului polio încă din 1979. În ţările în care acest virus circulă curent (România) se recomandă exclusiv VPOT.

– **Vaccinul combinat antirujeolic, rubeolic şi urlian:** vaccinarea împotriva acestor boli se poate face fie cu preparate monovalente, fie cu preparate trivalente (se reduce astfel şi numărul injecţiilor), trivaccinul devenind opţiunea de elecţie în multe ţări care consideră nejustificată folosirea de rutină a vaccinurilor monovalente.

– **Vaccinul antirujeolic** conţine virus inactivat sau viu, atenuat ori supraatenuat. Conform PNI vaccinarea începe după vârsta de 9 luni (de obicei în campanii), cu revaccinare la 1-3 ani (eventual) şi la 7 ani, cu câte 0,5 ml vaccin, injectat s.c. Efectele secundare sunt rare: febră, erupţie morbiliformă, simptome respiratorii sau digestive (între zilele 5-14 de la vaccinare). Complicaţiile nervoase survin extrem de rar (una la un milion de doze, faţă de boala naturală: 1 la 1 000 cazuri). OMS subliniază necesitatea vaccinării, rujeola încă numărând 40 milioane cazuri anual, cu un milion de decese (rujeola ucide mai mulţi copii decât orice altă infecţie singulară).

Produse existente: Rouvax (PMC), Atenuvax (MSD), Rimevax (SKB), Ervevax (SKB), Lirugen (PMC) ş.a.

– **Vaccinul antirubeolic** (virus viu, atenuat, crescut pe celule diploide umane) se injectează s.c. profund, 0,5 ml ca singură doză şi se indică tuturor fetelor între 10-14 ani şi femeilor neimunizate (seronegative), aflate la vârsta fertilă (care nu sunt gravide). Vaccinul conferă o protecţie de cel puţin 15-20 ani.

Produse existente: Meruvax (MSD), Eolarix (SKB), Almevax (Wellcome), Rudivax (PMC) ş.a.

– **Vaccinul antiurlian** s-a folosit la copiii problemă, mai ales la pubertate şi adolescenţă (unii consideră superioară imunitatea conferită de boala naturală).

Produse în uz: Mumpsvax (MSD) ş.a.

– **Trivaccinul** conţine virus viu, atenuat, rujeolic (tulpina Edmonston hiperatenuată de Euders), rubeolic (tulpina Wistar RA 27/3) şi urlian (tulpina Jeryl Lynn sau Urabe). Vaccinul, reconstituit cu diluant (furnizat de producător) se injectează i.m. sau s.c. profund, 0,5 ml. Prima doză se face la vârsta de 12-15 luni tuturor copiilor (afară de cei cu con-

traindicaţii), în situaţii epidemiologice speciale se poate administra sub vârsta de un an, aceşti copii urmând însă a primi o a doua doză la vârsta de 12-15 luni. Toţi copiii vor fi revaccinaţi înaintea intrării la şcoală (la 4-6 ani). Vaccinul se poate face concomitent cu DTP şi IPV, dar în zone musculare şi cu seringi diferite. Seroconversia este, după o singură doză, de 95% pentru rujeolă, 96% pentru parotidită şi 99% pentru rubeolă.

Febra, erupţiile tranzitorii, artralgiile şi durerile de tip parestezic sunt efecte secundare foarte rare.

Preparate existente: MMR II (MSD), Trimovax (PMC), Pluserix MMR (SKB), Priorix (SKB) ş.a.

– **Vaccinuri antihepatită – pentru hepatita A:** vaccinul conţine virus inactivat, purificat. Se injectează i.m. (sau s.c. la cei cu tendinţe hemoragice), în două doze spaţiate la 6-12 luni (nu se va injecta i.v.). Efectele secundare sunt minore şi pasagere.

Produse existente: Havrix (SKB), Vaqta (MSD), Avaxim (PMC) ş.a.

– **Vaccinuri antihepatită B:** riscurile vaccinurilor derivate din plasmă umană le-au scos din uz. Ingineria genetică a creat vaccinuri ADN recombinate, folosind celule de mamifere sau drojdia de bere (1986). Se recomandă vaccinarea întregii populaţii. Deşi boală cu transmitere (şi) sexuală, se vaccinează şi copiii deoarece: 1) ei pot fi infectaţi de mama purtătoare sau de alţi membri ai familiei, 2) ei sunt cea mai accesibilă populaţie pentru programele de vaccinare şi 3) pentru că protecţia obţinută este mai mare prin vaccinarea copiilor.

Cel mai cunoscut vaccin este Engerix B (SKB), care conţine antigen HBs, de suprafaţă, are o eficienţă de peste 90% (testarea anticorpilor trebuie făcută la minimum 3-4 luni de la vaccinare, concentraţia optimă apărând adesea abia la 6 luni de la completarea vaccinării) şi conferă protecţie de 3-5 ani împotriva hepatitei B şi D (deoarece virusul delta se poate replica doar dacă este „învelit" cu antigen HBs). Se administrează i.m., în deltoid (în musculatura coapsei la sugar), 0,5 ml la copilul 0-12 ani şi 1 ml peste această vârstă, în trei doze, la 0, 1 şi 6 luni, cu rapel la un an şi la 8 ani (la hemofilici se va injecta i.d. sau s.c.). Pentru o imunizare rapidă unii folosesc schema: 0, 1, 2 luni, cu rapel la un an. Se poate vaccina şi gravida cu risc şi copiii HIV-pozitivi. Nu se va folosi la cei HBs pozitivi (este inutil), nici în hepatita B acută (ineficace), nu pe cale i.v. (risc de şoc anafilactic) şi nu va fi congelat.

Reacţiile secundare sunt rare şi uşoare, dar cauţiile sunt comune tuturor vaccinurilor injecta prezenţa la îndemână a mijloacelor de combate şocului anafilactic şi supravegherea copilului puţin 30 minute după vaccinare.

Există preparate care asociază vaccinul antih tită B cu cel anti-HIb (recombinat): Comvax (M sau cu cel antihepatită A: Twinrix (SKB), care feră protecţie faţă de hepatita virală A, B şi D însă şi faţă de virusurile C şi E). Alte produse ciază vaccinul antihepatită B cu DTPa (Infanr SKB) sau cu DTPw (plus sau minus HIb): Trita – HEP. B (SKB).

– **Alte vaccinuri: vaccinul antivariolic** nu este folosit în prezent, variola fiind oficial decla ca eradicată din mai 1980, după o campanie î puţă de OMS în 1958. Ea este, deci, până în zent, singura boală majoră a omului eliminată imunizare globală (la două secole de la descoper lui Edward Jenner din 1798). Se mai vaccine doar personalul laboratoarelor care stochează va antivariolic.

– **Vaccinul antigripal** previne formele grave boală. Marea plasticitate antigenică a virusulu (mutaţii cu apariţia de noi subtipuri şi variante) pune revizuirea anuală a formulei vaccinului şi ac tarea adecvată a programelor vaccinale. S-au fol vaccinuri cu virion integral, cu particule virale (v cin „splitat") sau cu antigene virale de supraf hemaglutinină (H/A) şi neuraminidază (N/A), sorbite pe hidroxid de aluminiu, obţinute din turi pe ou embrionat de găină. Vaccinurile s mono- (conţin doar tipul A), bi- (tipul A şi B) trivalente (două variante de virus A şi una a ti lui B, de obicei tulpina Hong-Kong). Adminis s.c. profund sau i.m. (s-au folosit şi preparate in nazale, cu virus viu, atenuat, dar cu rezultate des rajante), conferă protecţie pentru cca un an, aproximativ 70% dintre vaccinaţi.

Indicat mai ales grupelor cu risc crescut (af ţiuni care compromit funcţia respiratorie, cardiop şi nefropatii cronice, diabet zaharat, imunodeficie ş.a.), este recomandat de mulţi pentru vaccina anuală şi a membrilor familiei copiilor cu risc personalului sanitar şi a grupelor populaţionale importanţă socială (politicieni, artişti, sportivi et Sunt însă numeroşi şi autorii care nu acceptă vac narea de rutină a copiilor sănătoşi.

Între produsele în uz se numără: Influvac (Sol Duphar-Olanda), Fluarix (Influsplit) – SKB, Vaxig

(PMC) ş.a., toate cu subunităţi de virus gripal inactivat, injectabile i.m. sau s.c., niciodată i.v.

– **Vaccinul antipneumococic:** mortalitatea în bacteriemia cu Streptococcus pneumoniae atinge 25-30%, motiv pentru care în S.U.A., de exemplu, acest vaccin este folosit încă din 1981. Vaccinul conţine polizaharide capsulare (în general vaccinurile polizaharidice au o eficienţă mai redusă la copilul sub 2 ani), până la 23 componente în prezent, ceea ce acoperă cca 90% dintre bolile pneumococice invazive. Vaccinul, probabil ineficient pentru prevenirea otitei medii, este foarte util la copiii cu sicklemie (după vârsta de doi ani), la cei cu asplenie anatomică sau funcţională şi în prevenirea formelor grave de boală.

Doza este de 0,5 ml i.m. sau s.c. şi nu este necesară revaccinarea, protecţia menţinându-se 4-5 ani (imunitatea se instalează în 10-15 zile de la vaccinare). Vaccinul poate fi administrat concomitent cu cel antigripal (în locuri diferite).

Produse existente: Pneumo 23 (PMC), cu 23 serotipuri de pneumococ, Pneumovax (MSD) şi Pneumovax 23 (MSD) etc.

– **Vaccinul antimalaric,** preparat de cercetători britanici (Oxford), ar putea intra în uz în viitorul apropiat.

– **Vaccinul antihaemophilus influenzae tip b (HIb):** HIb determină anual, în lume, cca 230 000 cazuri de meningită la copilul sub 5 ani (cu cca 37 000 decese) şi cca 350 000 pneumonii, reprezentând 10-15% dintre toate penumoniile copilului.

Antigenul este polizaharidic, capsular şi protejează împotriva infecţiilor invazive, diminuând starea de purtător nazofaringian şi reducând circulaţia germenilor. Se indică tuturor copiilor la vârsta de 2 ani şi între 2-5 ani (celor nevaccinaţi anterior). În risc crescut de infecţie HIb (colectivităţi, imunodeficienţe ş.a.) se includ şi copiii de 18-24 luni. Răspunsul deficitar al copilului sub 2 ani la vaccinurile polizaharidice (explicat parţial de faptul că polizaharidele purificate sunt antigene independente de celulele T, parţial de acela că răspunsul, atât în infecţia naturală, cât şi în imunizare apare a fi sub control genetic), impune ca cei vaccinaţi înaintea vârstei de 2 ani să fie revaccinaţi la împlinirea acestei vârste. După vârsta de 5 ani riscul infecţiei scade mult, datorită imunităţii dobândite. Vaccinul, la care nu s-au raportat reacţii postvaccinale serioase, poate fi injectat concomitent cu DTP, în locuri diferite. Unele sunt conjugate cu toxoid tetanic, dar se experimentează şi vaccinuri conjugate cu toxoid difteric (utilizate ca proteină purtătoare).

Dintre vaccinurile existente menţionăm:

– Pro HIBit (PRP-D) – Connaught Lab. (proteina purtătoare: toxoid difteric).

– HibTITER (Hib OC) – Wyeth Lederle Lab. (proteina purtătoare: o toxină difterică mutantă: CRM 197).

– Pedvax HIB – (PRP – OMP) – MSD (proteina purtătoare: un complex proteic al membranei externe de Neisseria meningitidis: OMP).

– Act HIB / Omni HIB (PRP-T). PMC (proteina purtătoare: toxoid tetanic).

– Hiberix (PRP-T)-SKB (proteina purtătoare: toxoid tetanic).

Unele dintre acestea (Hiberix, Act HIB, OmniHib) impun 3 doze i.m. (s.c. la copiii cu diateze hemoragice, niciodată i.v.!) la vârstele de 2, 4, 6 luni (sau 3, 4, 5 luni) cu rapel în cel de al doilea an. Există şi vaccin HIb combinat cu DTPa (Infanrix – HIb: SKB).

– **Vaccinul antirabic:** profilaxia rabiei după expunere (muşcătură) impune:

1) *Supravegherea animalului suspect,* de către veterinar, timp de 10-14 zile. În cazul apariţiei semnelor de rabie, animalul trebuie ucis, examinându-i-se atent creierul (metoda anticorpilor fluorescenţi). Dacă examenul este negativ, persoana expusă nu trebuie tratată.

2) *Îngrijirea plăgii:* obiectivul imediat este prevenirea pătrunderii virusului prin ţesutul nervos: spălare minuţioasă cu apă şi săpun, cel puţin 5 minute sub jet (compuşii cuaternari de amoniu nu sunt superiori săpunului!), plaga – pe cât posibil – nu se va sutura. Îngrijirea ei impune şi profilaxia tetanosului, precum şi măsuri de control al infecţiilor bacteriene.

3) *Imunoprofilaxia* se face concomitent cu imunizarea activă, cât mai precoce după expunere (ideal în primele 24 ore, dar obligatoriu chiar dacă s-a depăşit intervalul optim cu mai multe zile). Multe ţări (S.U.A. de exemplu) folosesc pentru imunizare pasivă doar imunoglobulină rabică umană (HRIG), scoţând din uz produsele ecvine. Jumătate din doza totală (de 20 U.I./kg corp şi duble pentru produsele din ser de cal) se administrează în plagă, iar cealaltă jumătate i.m.

4) *Imunizarea activă* este obligatorie (ea nu va fi făcută niciodată în aceeaşi zonă, nici cu aceeaşi seringă folosită pentru serul antirabic). Vaccinul antirabic provine din cultivarea virusului pe celule diploide umane (HDCV) sau de plămân fetal de Rhesus (s-au abandonat preparatele mai vechi de vaccin cu ţesut cerebral).

HDVC (PMC) se foloseşte, imediat după reconstituirea cu diluantul furnizat de producător, i.m. (în zona deltoidiană) după scheme diferite:

– profilactic (premergător eventualei expuneri, la grupele care manipulează animale): 2 doze de câte 1 ml, la interval de o lună, cu rapel după 12 luni, apoi la fiecare 1-3 ani, în raport de riscul expunerii;

– postexpunere (muşcătură): 1 ml i.m. (eventual s.c. profund) în zilele 0 (prima injecţie), 3, 7, 30, 90 (autorii englezi). Alţi autori folosesc calea i.d. (câte 0,1 ml) în zilele 0, 7, 21 (28).

RVA (vaccin antirabic adsorbit – SKB) se injectează i.m. (1 ml), în deltoid, în zilele: 0, 3, 7, 14, 28 (în Europa se indică şi o a şasea doză care lipseşte în schemele americane). Riscul reacţiilor alergice face să se evite rapelul (cu excepţia reexpunerilor repetate), mulţi autori evitând şi calea i.d.

Vaccinul nu are contraindicaţii specifice (gravidei i se va administra doar dacă riscul expunerii este mare), iar efectele adverse sunt locale (în cca 25% din cazuri) sau generale (rareori chiar sindrom Guillain-Barré sau boala complexelor imune).

O metodă de imunizare rapidă, recomandată de autorii englezi, pentru personalul care îngrijeşte un pacient cu rabie, este administrarea a câte 0,1 ml vaccin intradermic (i.d.) în fiecare membru (total 0,4 ml) în prima zi de expunere.

5) *Măsuri de sănătate publică:* vaccinarea animalelor domestice, eliminarea animalelor de pripas, imediata exterminare a animalelor muşcate de un animal turbat ş.a.

6) *Raportarea imediată* a cazurilor.

– **Vaccinul antifebră galbenă** este obligatoriu pentru cei care călătoresc în zone endemice ale lumii (Africa tropicală, America de Sud) şi se face cu vaccin ce conţine virus viu, atenuat, injectat s.c., o singură doză de 0,5 ml conferind imunitate pentru cel puţin 10 ani, la aproape toţi subiecţii vaccinaţi. Vaccinarea se consemnează în Certificatul internaţional de vaccinare, valabil 10 ani, valabilitatea prelungindu-se cu câte 10 ani după fiecare revaccinare. Contraindicaţiile sunt cele ale vaccinurilor cu virus viu, iar efectele adverse severe sunt extrem de rare.

– **Vaccinul antimeningococic** este un extract liofilizat din polizaharidele capsulei externe a Neisseria meningitidis eficace împotriva serogrupurilor A, C, W_{135} şi Y (faţă de grupul B încă nu există un vaccin eficient). Reconstituit imediat înaintea utilizării, se injectează s.c. profund sau i.m. o singură doză de 0,1 ml, indiferent de vârstă. Răspunsul imunologic apare la peste 90% dintre recipienţi, la 5-7 zile de la injecţie, este strict specific faţă de serogrup şi durează cca 3 ani (răspuns mai slab şi mai puţin durabil la copilul mic).

Vaccinul nu se recomandă de rutină, ci contacţilor copiilor cu această infecţie (nu şi celor cu serogrup B), în izbucniri epidemice, în colectivităţi (şcoli, unităţi militare) şi călătorilor în zone cu risc (Africa, India, Arabia ş.a.), putând fi aplicat şi indivizilor HIV-pozitivi (la gravide poate fi administrat în cazurile de risc crescut). Reacţiile adverse sistemice sunt rare, iar cele locale apar la cca 10 % subiecţi şi durează 24-48 ore.

Preparatele existente sunt monovalente (pentru serogrupul A sau C), bivalente (pentru A şi C) sau tetravalente (pentru serogrupurile A, C, W_{135} şi Y). Între acestea: Mencevax A, A+C şi A,C,W,Y (SKB), Imovax-meningo (PMC), Menomune A/C/Y/W_{135} (PMC), Acvax (SKB) ş.a.

– **Vaccinul anti-SIDA:** exploziva extindere a infecţiei HIV în lume (40 000-80 000 cazuri noi, anual, numai în S.U.A.) explică preocuparea febrilă pentru a crea un vaccin anti-HIV. Dificultăţi enorme reprezintă însă absenţa unui model experimental animal adecvat, necunoaşterea tipului de imunitate care ar proteja faţă de infecţia HIV sau faţă de SIDA şi – mai ales – diversitatea antigenică a HIV-1. Deşi infecţia se produce de obicei cu o singură variantă de virus, replicările ulterioare ale acestuia, în celule, pot da naştere la mai multe variante în aceeaşi persoană infectată (mutaţii genetice, recombinări ş.a. care explică marea variabilitate a virusului).

În 1982 se experimentează un vaccin atenuat cu SIV (retrovirus asemănător HIV, întâlnit la simieni). Încercările ulterioare au vizat:

– vaccinuri cu virus integral, inactivat sau atenuat (Immunogen);

– vaccinuri cu subunităţi virale, preparate prin inginerie genetică, conţinând glicoproteine din anve-

lopa virală (de tipul gp160 şi gp120), care activează CTL şi CD4;

– vaccinuri cu proteine „de miez" (core), care stimulează CTL (celule T-citotoxice sau killer) şi producerea de anticorpi specifici, neutralizanţi;

– vaccinuri recombinate cu vectori virali sau bacterieni care asigură transportul în organismul uman al unei gene, spre a obţine un răspuns imun specific faţă de această genă;

– vaccinuri cu particule virus-like (VLPs), vaccinuri peptidice şi virusul recombinat, asociat cu o proteină;

– vaccinuri ADN, utilizate şi în alte boli (gripă, TBC, malarie), numite şi „vaccinuri cu acid nucleic" sau „vaccinuri nude ADN";

– alte vaccinuri aflate în studiu sunt cele cu preparate recombinate, solubile, din CD4 umane şi vaccinuri cu anticorpi anti-gp120, care împiedică fixarea acestei glicoproteine pe limfocitele CD4.

Progresele obţinute sunt modeste, dar eforturile devin tot mai susţinute, obţinerea unui vaccin eficient fiind singura speranţă de a stopa acest flagel care ameninţă viitorul omenirii.

– **Vaccinul împotriva virusului varicela-zoster,** agent etiologic pentru două boli: una primară (varicela), care stabileşte o latenţă virală în ganglionii rădăcinilor dorsale, la individul infectat; ulterior, pe măsură ce dispare răspunsul imunomediat celular, virusul se poate reactiva, generând zona zoster.

Virusul provoacă anual, în S.U.A., cca 10000 spitalizări şi 50-100 decese, la copii sub 15 ani, prin encefalite, ataxie cerebeloasă, suprainfectarea veziculelor eruptive, infecţii invazive severe, sindrom Reye ş.a., riscurile fiind mult mai mari la copiii cu imunodeficienţe. La adult pneumonia variceloasă fulminantă poate fi rapid fatală, riscul la gravide fiind şi mai mare.

Vaccinul, creat în Japonia, în 1974 (Takahashi şi colab.), cu tulpina Oka, conţine virus viu, atenuat. Vaccinarea vizează cu precădere copiii cu risc crescut: nou-născuţii, imunodeficienţele, precum şi adolescenţii, femeile gravide ş.a., preparate cunoscute fiind: Varilix (SKB), Varivax (MSD) ş.a.

– **Vaccinul împotriva cariei dentare:** se experimentează un produs (Carorx) îndreptat împotriva Streptococcus mutans, responsabil de producerea cariilor dentare.

– Vaccinurile mixte, respiratorii şi cele autogene, orale sau injectabile, sunt considerate ineficiente.

– **Vaccinul antitific:** controlul febrei tifoide se bazează pe întreruperea căii de transmisie fecal-orale şi pe vaccinarea grupelor populaţionale expuse riscului. Există mai multe tipuri de vaccin antitific: 1) cu bacterii inactivate, injectabil s.c.; 2) vaccin polizaharidic capsular (tot injectabil s.c., rapelul putând fi administrat i.d.) şi 3) vaccin cu bacterii vii, atenuate, care conferă o rată a imunităţii de 95%, sugerând importanţa răspunsurilor imune locale.

Vaccinarea, care nu este de rutină, se recomandă personalului din laboratoare cu bacil tific, celor care călătoresc în zone endemice, celor din serviciile de salubritate ş.a.

Se indică două doze la interval de 4-6 săptămâni, de câte 0,5 ml. Unii recomandă o a treia doză după încă 6 luni de la cea de-a doua doză, iar în expuneri repetate, rapel la fiecare 3 ani (vaccinul inactivat se poate aplica şi persoanelor HIV-pozitive). În România vaccinarea se face cu două doze de câte 0,5 ml s.c., la 30 zile interval (subiecţi între 5-55 ani), cu revaccinare anuală (0,25 ml s.c.).

– **Vaccinul antidizenteric,** produs în România, conţine bacterii vii, atenuate. Se indică, per oral, grupelor populaţionale cu risc crescut. Vaccinul are şi efecte imunoterapice în dizenteria bacilară cronică (normele MS prevăd regulile de vaccinare pentru ambele indicaţii).

– **Vaccinul antiholeric** conţine vibrion holeric inactivat (serotipurile Inaba şi Ogawa). El are o acţiune protectoare de 3-6 luni (aceasta devine minimă la un an de la vaccinare). Se recomandă călătorilor în ţările care impun această vaccinare (certificatul este valabil 6 luni de la prima vaccinare sau de la data revaccinării) sau în ţări în care holera este endemică sau epidemică. Imunizarea primară constă din două doze de vaccin, s.c. profund sau i.m., la 30 zile interval (la nevoie intervalul se poate scurta la minimum o săptămână), menţinerea imunităţii impunând rapel la fiecare 6 luni. Igiena riguroasă are o importanţă majoră în prevenirea bolii.

– **Vaccinul anticărbunos** conţine precipitate de antigene din filtratul steril de culturi de Bacillus anthracis şi se indică doar celor care lucrează în condiţii de risc, în patru doze de câte 0,5 ml s.c., la intervale de câte 3 săptămâni între primele 3 inoculări şi 6 luni între cea de-a treia şi cea de-a patra, apoi rapeluri anuale.

– **Vaccinul pentru adenovirusuri,** cu virus viu, atenuat, administrabil oral, este accesibil exclusiv forţelor armate ale S.U.A.

– **Vaccinul împotriva encefalitei japoneze,** cu virus inactivat şi administrare subcutanată (s.c.).

– **Vaccinul împotriva encefalitei de căpuşă,** cu virus inactivat, se administrează i.m. şi conferă o protecţie de 3 ani.

– **Vaccinul împotriva pestei,** conţinând bacterii inactivate, se administrează injectabil (i.m.).

– **Situaţii particulare.** Copilul fără nici o vaccinare în antecedente:

– cu vârsta între 2-14 luni: va fi supus unui program identic cu al sugarului mic, inclusiv intervalul dintre doze. La cei care primiseră anterior una sau mai multe doze, se va conta pe acestea şi nu se va reiniţia seria vaccinărilor, completându-se imunizarea deplină;

– cu vârstă între 14 luni-7 ani: se efectuează o IDR la PPD şi se începe vaccinarea cu DTP şi VPOT, care se vor repeta după două luni. La o lună de la începerea vaccinării se va administra MMR (prima doză). La două luni de la a doua doză de DTP şi VPOT se vor administra ambele, ca a treia doză (se vor repeta apoi după încă un an). Copilul care a completat acest program vaccinal şi a depăşit vârsta de 4 ani nu va mai fi vaccinat înaintea începerii şcolii (copilul sub 4 ani va primi încă o doză de DTP şi VPOT la vârsta de 5-7 ani). Toţi copiii vor primi o doză de dT în primii ani ai adolescenţei.

La copilul de peste 15 luni, nevaccinat anterior, se pot administra simultan DTP, MMR şi VPOT. Între vaccinurile care nu se administrează simultan, se lasă un interval obligatoriu de cel puţin o lună (chiar două în cazul VPOT) între două doze ale aceluiaşi vaccin sau ale unor vaccinuri diferite.

Perspective în vaccinologie

Ultimii ani au consemnat progrese remarcabile: înlocuirea vaccinului DTPw (conţinând întreg corpul microbian al B. pertussis) cu vaccinul antipertussis acelular (DTPa); asocierile vaccinale: DTPa cu HIb sau cu HEP. B ş.a.; apariţia de noi vaccinuri eficiente; îmbunătăţirea eficacităţii, imunogenicităţii şi siguranţei vaccinurilor ş.a.

La acestea au contribuit din plin marile companii producătoare de vaccinuri: Smithkline-Beecham (SKB), Merck-Sharp Dohme (MSD), Pasteur-Mérieux-Connaught (PMC) ş.a.

În viitor, vaccinurile vor deveni o componentă importantă a îngrijirii sănătăţii, nu numai la copil, ci şi la adolescent şi adult. Adolescenţii vor primi rapeluri pentru DTP, poliomielită, rujeolă, rubeolă, hepatita acută virală B şi vor fi vaccinaţi împotriva bolilor transmise sexual, iar adulţii vor beneficia – şi ei – de o gamă tot mai largă de vaccinuri, incluzând „diareea călătorului", malaria, hepatita B, holera ş.a. Bătrânii, cărora – în prezent – li se recomandă vaccinul antigripal şi cel antipneumococic, vor deveni o „ţintă" vaccinală importantă (împotriva virusului sinciţial respirator, herpes-zoster ş.a.).

Între vaccinurile care se vor lansa în viitorul apropiat se citează: vaccinul tetravalent, oral, antirotavirus uman, vaccinul anti-Borrelia (prevenirea bolii Lyme), vaccinuri pentru prevenirea infecţiilor enterice (cu E. coli enteropatogen şi enterohemoragic, Shigella, Salmonella, holera), vaccinuri anti-virus sinciţial respirator, virus parainfluenzae, herpes simplex ş.a.

Dezvoltarea previzibilă şi rapidă a noilor vaccinuri va impune tot mai ferm combinarea acestora, programele vaccinale fiind deja aglomerate. Avantajele combinării sunt evidente: prevenirea mai multor boli cu o singură injecţie, uşurinţa administrării, reducerea numărului injecţiilor, a costurilor (transport, stocare, administrare), simplificarea logisticii (seringi, ace, documente, vizite etc.), diminuarea riscurilor (reacţii anafilactice etc.) ş.a. În 1994 s-a lansat primul vaccin pentavalent (PENTAct HIb), conţinând DTP, IPV şi HIb. În condiţiile în care vaccinurile tetravalente au devenit relativ „comune" (DTPa-HIb; DTPa–IPV ş.a., în prezent lucrându-se la asocierea MMR-varicelă), sunt în faza de finisare alte vaccinuri pentavalente (DTPa – HEP. B – HIb etc.) şi chiar hexavalente (DTPa – HEP. B – IPV – HIb).

Vaccinurile combinate nu sunt o simplă amestecare, ci rezultatul unor procese extrem de complexe. În viitor se are în vedere şi asocierea altor antigene ca: virusul paragripal B, al hepatitei A, Moraxella catarrhalis, H. influenzae netipabil, virusul sinciţial respirator, meningococi A, B, C, Y, W, M. tuberculosis ş.a. În stadiul actual pare puţin probabilă crearea unor vaccinuri cu mai mult de 6 componente, deoarece pot apărea interacţiuni între agenţii prezervanţi, adjuvanţi, sterilizatori, excipienţi, contaminanţi reziduali, pH-ul lichidelor de suspensie etc. Există şi unele temeri că asocierile vaccinale pot

diminua imunitatea copilului (mai ales asocierea DTP-HIb).

Obiectivele de viitor în vaccinologie vizează şi alte strategii:

– I. Realizarea unor vaccinuri cu rol terapeutic într-o gamă de boli cronice: infecţii (HIV, hepatită virală B şi C), boli autoimune şi chiar împotriva cancerului. Viitorul poate deci schimba radical rolul vaccinurilor din profilaxia primară în rol curativ.

– II. Exploatarea imunităţii mucoasei în mai mare măsură decât a celei parenterale, deci folosirea căilor naturale pe care se dobândesc cele mai multe infecţii (respiratorii, digestive şi genitourinare), asigurând astfel combinarea imunităţii celulare cu cea umorală.

– III. Căile de administrare sunt şi ele în obiectivul strategiilor vaccinale. OMS militează pentru prepararea unor antigene particulate, încorporate în microsfere biodegradabile, cu capacitatea de a fi eliberate lent, astfel încât o singură injecţie să poată înlocui 3-4 injecţii. Se află în experimentare şi dispozitive de administrare a vaccinurilor fără ace de injecţie s.c. sau i.m. O altă abordare este cea a producerii unor plasturi dermali impregnaţi cu antigenul dorit spre a penetra pielea printr-o expunere prelungită.

– IV. Vaccinurile ADN sunt în curs de investigare, rezultatele părând optimiste (o problemă permanentă, care impune dezvoltarea vaccinurilor, este rapida evoluţie a patogenilor rezistenţi la antibiotice).

Dezvoltarea vaccinurilor viitorului va completa programele vaccinale şi va ridica probleme de ordin ştiinţific, economic, politic şi social. Cea mai importantă problemă este legată de faptul că noile vaccinuri, care ar fi salutare pentru ţările în curs de dezvoltare, vor fi accesibile (cel puţin iniţial!), doar acelor ţări care au economii capabile să suporte costurile ridicate.

PROFILAXIA SECUNDARĂ ŞI TERŢIARĂ

Îngrijirea pediatrică de rutină implică multe măsuri de profilaxie secundară. Exemplele sunt nesfârşite: examenele medicale preventive, screening-ul (pentru TBC, ITU, proteinurie, scolioză, luxaţie congenitală de şold), tratarea bolilor acute, prevenind astfel complicaţii sau sechele (faringitele streptococice, otitele, ITU etc.), sfatul genetic, educaţia sanitară ş.a. Astfel se intrică aspectele curative cu cele profilactice.

Îngrijirea bolilor (disabilităţilor) cronice ale copilului include şi profilaxia terţiară (exemple: fibroza chistică, paralizii cerebrale, profilaxia reinfecţiei streptococice la copilul cu RAA etc.).

Pediatrul (medicul de familie) trebuie să fie un sprijin permanent pentru uşurarea poverii sociale, psihologice şi financiare induse de bolile cronice asupra copilului şi familiei sale. Îngrijirea acestora impune adesea echipa multidisciplinară (inclusiv personalul nemedical), pediatrul coordonând-o spre a o face comprehensivă şi a se asigura că beneficiile pentru copil depăşesc riscurile, efectele secundare, costurile etc.

Importanţa intricării aspectelor curative cu cele profilactice este subliniată de situaţia ţărilor în curs de dezvoltare. Aici cauzele determinante ale mortalităţii şi morbidităţii copiilor sunt greutatea mică la naştere, malnutriţia şi infecţiile grave. Se estimează că, în lume, cca 1/3 dintre cele 5 milioane decese 0-5 ani înregistrate anual sunt provocate de rujeolă, tuse convulsivă şi tetanos neonatal, 30-50% de diareea acută şi malnutriţie, iar restul de infecţiile respiratorii şi alte cauze. Cifrele capătă noi dimensiuni dacă ţinem cont că în unele dintre aceste ţări cca 15% (pe alocuri chiar peste 23%) dintre copiii născuţi în fiecare an, mor înaintea vârstei de 5 ani (comparativ cu numai 1,4% în S.U.A.). Este sugestiv faptul că aceste cifre ridicate se înregistrau şi în S.U.A. în 1900, confirmând rolul covârşitor al evoluţiei socioeconomice, politice, educaţionale şi medicale (profilaxia având un rol central). Astfel, cele mai multe dintre cele 5 055 000 decese 0-5 ani, consemnate în 1983 în lume, puteau fi prevenite, decesele datorându-se rujeolei (2,2 milioane), tusei convulsive (1,6 milioane), tetanosului neonatal (1,2 milioane), poliomielitei (50 000) şi difteriei (5 000).

Ca atare, se cer combătuţi factorii care expun la aceste cifre de mortalitate şi morbiditate. La greutatea mică la naştere contribuie trei factori care pot fi influenţaţi prin diverse intervenţii: malnutriţia maternă, infecţiile materne şi intervalul mic dintre sarcini. Malnutriţia copilului implică riscuri imense, cunoscut fiind temutul cerc vicios: malnutriţie, diaree, infecţii. Bolile diareice acute provoacă moartea

unui copil la fiecare 6 secunde (OMS), în strânsă legătură cu lipsa surselor de apă „sigură" şi cu manipularea inadecvată a alimentelor. Dacă situaţia politicoeconomică, legislaţia, logistica ş.a. fac improbabilă rezolvarea în viitorul apropiat, două intervenţii sunt simple şi eficiente: alăptarea la sân şi terapia de rehidratare orală (aceasta, folosind soluţii de tip gesol, poate rezolva necostisitor şi eficient peste 90% dintre episoadele diareice ale copilului 0-5 ani, acestea însumând anual cca un miliard de episoade, cu peste 5 milioane decese!).

Nefericita tendinţă a depărtării de laptele matern „omite" faptul că alimentaţia „la biberon" impune apă „sigură", posibilităţi de sterilizare şi refrigerare, costuri ridicate, riscuri de preparare şi diluţie etc., rezultatul fiind diareea, malnutriţia, infecţia.

De aceea OMS, UNICEF şi multe guverne ale lumii au adoptat măsuri ferme de încurajare a alimentaţiei la sân şi de descurajare a alimentaţiei artificiale (încă din 1981 OMS a elaborat Codul de limitare a marketingului substituenţilor laptelui matern, prohibind reclamele şi practicile promoţionale).

Reducerea mortalităţii infantile (prin imunizări ş.a.), în comunităţile cu insuficiente resurse de hrană, impune măsuri concomitente de planificare familială şi de sporire a producţiei de hrană.

Un alt aspect al profilaxiei este protecţia copiilor care călătoresc în alte ţări. În acest sens se cere o informare prealabilă (riscuri, boli prevalente în acea zonă etc.), măsuri de imunizare sau chimioprofilaxie, sfaturi pentru cazul apariţiei îmbolnăvirilor, eventuala necesitate a unui certificat internaţional de vaccinare etc.

Bibliografie selectivă

BLOOM B.R.: Protection and Pathogenesis in Tuberculosis. In: Research in Progress 1997-1998. Howard Hughes Medical Inst., p. 73.

CIOFU E., CIOFU C.: Esenţialul în pediatrie. Edit. Medicală. Amaltea, 1997.

DECKER M.D., EDWARDS K.M., BRADLEY R., PALMER P.: Comparative trial in infants of four conjugate Haemophilus influenzae type b vaccines. J Pediatr. 1992; 120: 184-189.

ENGERIX B.: Întrebări şi răspunsuri. Smithkline Beecham, 1993, p. 1-74.

FEDSON D.S.: Pneumococcal vaccination in the U.S. and 20 other developed countries, 1981-1996. Clin. Infect. Dis. 1998; 26: 1117-1123.

FRANCIS BARBARA (sub red.): Vaccines: children and practice. Vol. I, partea a 2-a. Avis International Limited, 1998.

HIBERIX: Product monograph. Smithkline Beecham, 1997, p. 1-29.

HILLEMAN M.R.: A simplified vaccinologist. Vaccinology and the pursuit of a vaccine against AIDS. Vaccine 1998; 16(8): 778-791.

HOOVER-WILSON M.: In Oski F.A. (ed.): Principles and Practice of Pediatrics, ed. a 2-a. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1996.

KRAISINGER, M.: Update on childhood immunisation. Am. J. Health Syst. Pharm. 1998; 55 (March 15) : 563-569.

LIDANI P.M.: In Nelson-Textbook of Pediatrics, ed. a 12-a. W.B. Saunders Co., 1983.

MORTIMER E.A.: In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 12-a şi a 13-a. 1983, 1987.

OSBORN L-M.: Preventive pediatrics. In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co., 1996, p. 18.

OVERBY, K.J.: Pediatric Health Supervision. In Rudolph A.M. (eds.): Rudolph's Pediatrics, ed. a 20-a. Appleton and Lange, 1996.

REBEDEA I.: Studiul actual al cercetărilor privind obţinerea vaccinului anti SIDA. Terap. toxicol. clin. 1999; 3(1): 17-21.

TAINDEL C. (sub. red.): Tratat de pediatrie. Vol. IV. Edit. Medicală, Bucureşti, 1984.

TRIFAN N.N.: Pediatrie preventivă. Edit. Medicală, 1982.

VAXIQUIZ Z.: Answer to questions asked by doctors. Pasteur-Mèrieux. Serums et vaccines, 1997.

***: Caring for children in the 21st century. Athens 22-23 oct. 1998, Symposium Smithkline-Beecham.

***: Global immunisation proceedings. PHLS – Communicable Disease Surveillance Centre. John Hopkins School of Hygiene and Public Health-Belgium, 14 Nov. 1996, p. 1-51.

***: Immunisation against infectious disease, 1990. Depart. Health Syst. Pharm. 1998; 55 (March 15) : 563-569.

***: M.M.R.II. Merck-Sharp and Dohme, 1998, p. 1-8.

***: M.S. – ROMÂNIA: Programul Naţional de Imunizări 1995-2000. Bucureşti, 1995.

***: Redbook. 1997 Report of the Committee on Infectious Diseases, ed. a 24-a. American Academy of Pediatrics.

***: Standardul de prevenţie a consecinţelor grave ale rujeolei, oreionului şi rubeolei. Merck Sharp Dohme, 1997, p. 1-16.

***: Vaccine essentials for a better understanding of the Smithkline Beecham. Biologicales vaccine line, 1997.

Capitolul 3

DILEME ETICE ÎN PEDIATRIE

Carmen Ciofu

Etica, ştiinţă care studiază teoretic şi aplică în practică normele morale, îşi are originea în filozofia antichităţii. Etica medicală sau bioetica derivă din etica generală cu care are principii comune. Se poate afirma că medicina practicată corect este prin excelenţă etică, ea având ca obiect vindecarea sau uşurarea suferinţei oamenilor. Bazele eticii medicale au fost puse de Hipocrat (460-377 î.Hr.) şi conţinute în Jurământul lui Hipocrat, pe care şi-l însuşeşte la intrarea în profesiunea medicală tânărul absolvent al facultăţii de medicină. Nimic nu s-a schimbat din principiile nobile formulate atunci referitor la regulile de aur ale practicii profesiunii medicale, dar progresele tehnologiei şi progresele ştiinţei, de care medicina beneficiază din plin, aduc în faţa medicului dileme etice pe care comunitatea medicală le identifică, le supune discuţiei şi la nevoie propune modificarea legislaţiei existente pentru a corespunde noilor obiective, păstrând intactă relaţia medic-pacient şi neştirbit prestigiul profesiunii medicale.

Progresele geneticii medicale, tehnica clonării indivizilor, sfatul genetic care ar putea fi perceput ca eugenie negativă, iată numai câteva dintre dilemele etice cu care se confruntă profesiunea medicală la început de mileniu.

Eugenia, definită ca ameliorarea genetică a individului, are în vedere eugenia pozitivă - favorizarea reproducerii indivizilor dotaţi cu calităţi excepţionale - şi eugenia negativă, care constă în îndepărtarea de la reproducere a indivizilor cu trăsături genetice negative. Din cauza abuzurilor şi utilizării eugeniei în scopuri rasiste, termenul de eugenie negativă este discreditat şi considerat în conflict cu principiile etice medicale umane.

Genetica a permis cunoaşterea modalităţilor de transmitere a bolilor genetice, iar tehnologia modernă uşurează diagnosticul prenatal al acestora (echografie fetală, amniocenteză) cu rol important pentru individ (diagnostic, tratament) şi societate (prevenţie prin sfat genetic). Posibilităţile de a prevedea, preveni, diagnostica şi trata o boală cu transmitere genetică sunt în creştere şi aceasta se reflectă inclusiv în raportul cost/beneficiu. Progresele geneticii slujesc astfel interesului speciei umane, societăţii şi demnităţii individului. Sfatul genetic îşi propune să scadă numărul bolnavilor cu boli cu transmitere genetică, dar, oare, nu se realizează astfel eugenia negativă, şi cât de etic pentru libertatea de reproducere a individului este aceasta? Medicul cunoaşte efectul devastator al naşterii unor copii cu boli genetice şi el este dator să informeze familia despre toate acestea. Limita între eugenie şi o practică medicală corectă este greu de trasat. Informaţiile genetice pe care le primeşte pacientul se deosebesc mult de alte tipuri de informaţii pe care le preia de la medic; în primul rând că acestea au valoare predictivă într-un procent impresionant şi apoi sunt de natură să schimbe complet viaţa unei familii, stabilitatea cuplului etc. S-a născut astfel o nouă ramură a eticii, etica genetică. Medicul trebuie să prezinte familiei corect, onest şi empatic perspectivele reproducerii în lumina cunoştinţelor celor mai recente, lăsând acestora libertatea să aleagă atitudinea pe care o consideră potrivită.

Dacă pentru bolile cu transmitere mendeliană „tiparul" de apariţie al unor descendenţi bolnavi este stabilit, pentru bolile cu transmitere multifactorială, predicţia medicului este mai puţin sigură. Echografia fetală, în mâna unor specialişti de înaltă calificare, poate identifica prenatal malformaţii congenitale de cord, malformaţii grave ale sistemului nervos (hidrocefalie, anencefalie) sau malformaţii renale grave (hidronefroză, oligohidramnios asociat

etc.). După câteva examinări succesive, când medicul s-a convins de existenţa acestor malformaţii, este obligat să anunţe familia şi eventual să propună o soluţie. Dintre malformaţiile congenitale de cord dificil de abordat chirurgical şi cu rezultate incerte citäm sindromul de cord stâng hipoplazic sau malformaţiile complexe cu situs inversus şi şunturi dreapta-stânga. Doar în aceste situaţii intră în discuţie întreruperea sarcinii înainte de 24 săptămâni de gestaţie, pentru a împiedica naşterea unui copil cu şanse minime de supravieţuire. Dilema etică apare în următoarele: cât de benefică pentru psihicul mamei este întreruperea prematură a sarcinii şi sacrificarea fătului, situaţie soldată oricum cu efecte psihologice negative, sau dacă nu este mai etic să fie anunţată familia, dar să se lase să se nască un copil malformat aflat deasupra resurselor terapeutice actuale, cu alte cuvinte să se facă doar „amânarea doliului". Familia va decide desigur şi în funcţie de felul în care medicul prezintă problema, pentru că în acest dialog, la care părinţii copilului sunt parteneri de discuţie având rolul hotărâtor în luarea deciziilor, medicul are o situaţie privilegiată pe care i-o conferă statutul lui în societate, prestanţa profesională, cunoştinţele ştiinţifice şi neimplicarea psihologică (ci doar profesională) în alegerea variantelor. Pentru anumite malformaţii, pe alte meridiane, se poate propune o a treia soluţie, şi anume intervenţia chirurgicală asupra fătului urmată de repoziţionarea acestuia în uter şi continuarea sarcinii.

Problemele eticii genetice se complică dacă se ia în discuţie morala religiilor iudeo-creştine care impune naşterea tuturor fiinţelor care au fost concepute. Relaţia etică medicală – morală religioasă nu va fi abordată în acest capitol, deşi includerea unui rabin în comitetele de etică de pe lângă spitale în Israel a devenit o practică.

Cea mai curentă dilemă etică în pediatrie şi mai ales în neonatologie se referă la reanimarea susţinută a unui prematur multiplu malformat a cărui supravieţuire este discutabilă. În această situaţie se recomandă o discuţie onestă, adaptată nivelului de cunoştinţe al părinţilor (ambii vor fi prezenţi la discuţie), în care li se vor prezenta perspectivele copilului şi doar după acordul franc al ambilor se pune problema de a se suspenda resuscitarea asistată pentru copilul dependent de ventilator. Practica medicală curentă în ţara noastră alege varianta de a se lupta cu toate mijloacele de care dispunem pentru supravieţuirea oricărui nou-născut atât timp cât nu există restricţii din partea asigurărilor sociale referitoare la raportul cost/beneficiu. Familiile agreează această atitudine chiar dacă viitorul neurologic al copilului este incert, realitate asupra căreia părinţii trebuie corect informaţi. Este dificil de luat decizii cu implicaţii etice într-un serviciu de terapie intensivă neonatală. Se recomandă să se alcătuiască un ghid scris în care să fie prevăzute situaţiile clinice susceptibile de a da naştere la dileme etice, identificând zonele de consens. Ca în toată practica medicală, hotărârea va avea sensul interesului major al copilului, fără a se pierde din vedere calitatea vieţii acestuia. Rolul hotărârii părinţilor trebuie bine precizat: ei au rol de parteneri sau numai de „recipient" al unor decizii luate de colectivul de specialişti? Niciodată suspendarea ventilaţiei asistate nu va avea caracter „de urgenţă" şi hotărârea va fi luată de comun acord cu părinţii şi eventual şi alte rude (bunici) interesate de binele copilului şi al familiei acestuia. Farul călăuzitor al acestor hotărâri va fi interesul copilului în primul rând şi apoi raportul cost/beneficiu, interesul familiei. Cea mai mare dificultate este în aceste cazuri să se stabilească care este interesul major al copilului. Comunicarea cu familia trebuie încurajată şi rămâne în permanenţă deschisă. Coma ireversibilă este un argument pentru sistarea reanimării. Terapia alternativă va fi luată în discuţie ca şi consultul cu subspecialităţi de graniţă. Consultarea Comitetului de Etică al instituţiei devine necesară dacă echipa medicală de bază continuă să aibă dileme etice sau există divergenţe de păreri între specialişti şi familie.

Una dintre dilemele etice propuse lumii medicale la sfârşit de mileniu este clonarea umană. În 27 februarie 1997, în revista Nature, scoţianul Jan Wilmut anunţa naşterea primului animal clonat, cunoscut ulterior sub numele de oaia Dolly. Autorii au utilizat o tehnică de vârf în genetică, şi anume *somatic cell nuclear transfer technology* folosind un ovul enucleat (din care a fost îndepărtat nucleul) căruia i s-a implantat nucleul diploid al unei celule somatice adulte şi apoi a fost transferat unui organism feminin purtător de sarcină, după metodologia utilizată acum curent în reproducerea asistată în afara actului sexual. S-a născut o fiinţă identică cu animalul clonat, cu 6 ani mai tânără decât acesta, având caracterele unui geamăn univitelin. Clonarea fiinţei

umane devenea astfel posibilă. Consultându-se cu Comitetul Național Consultativ de Bioetică al S.U.A., Senatul S.U.A. şi preşedintele Bill Clinton, în anul 1997, au ajuns la concluzia adoptării unui moratoriu de 5 sau 10 ani, timp în care clonarea umană să nu fie încă înfăptuită. Această atitudine a fost agreată deoarece au fost intuite posibile implicaţii etice şi sociale. Clonarea nu este reproducerea unei fiinţe umane ci *replicarea* fiinţei umane. România a semnat un protocol prin care se aliază celor care cer amânarea clonării umane. Problema este încă în discuţie în mediile ştiinţifice cele mai elevate. Dintre aplicaţiile pozitive şi avantajele clonării pentru ştiinţă sunt citate informaţii noi foarte valoroase referitoare la procesul de îmbătrânire, la biologia cancerului etc. Se consideră că prin clonare s-ar putea rezolva situaţia cuplurilor infertile, căci s-ar putea clona tatăl de exemplu, s-ar putea rezolva situaţia descendenţilor unor familii purtătoare de gene patologice, s-ar putea obţine indivizi ca sursă de ţesuturi (măduvă osoasă) sau organe pentru transplant. Întrebarea care se pune este dacă este etic să se sacrifice embrioni umani ca sursă de ţesuturi, dar această problemă se suprapune cu etica avorturilor. Cea mai tulburătoare aplicare a clonării umane ar putea fi clonarea unui copil care suferă de o boală incurabilă şi a cărui moarte se apropie inexorabil şi oferirea *unei copii* a acestui copil familiei. Care va fi relaţia acestui copil cu părinţii lui, care va fi psihologia părintelui clonat reprodus identic într-un individ mai tânăr? Este deja hotărât ca numărul copiilor unei persoane să nu fie mai mare de unul. Oricum, fiinţa umană clonată ar avea un genom identic cu al fiinţei „copiate", situaţie care nu este nouă în biologie, ci reproduce situaţia gemenilor monozigoţi.

Un alt domeniu de dileme etice este reprezentat de etica cercetării ştiinţifice pe oameni. Problema a fost pusă pentru prima dată în timpul proceselor de la Nürenberg când au fost judecaţi şi condamnaţi medici naziști care au înfăptuit experienţe în lagărele de concentrare, ce au avut ca efect moartea subiecţilor sau handicapuri definitive grave. În anul 1947 un grup de experţi americani au formulat *Codul Nürenberg* care se referă exclusiv la drepturile persoanelor care sunt supuse unor experimente medicale. Se stipulează în acest document că, pentru a participa la un experiment, trebuie să existe acceptul subiectului care trebuie să aibă posibilitatea de a refuza (fără presiuni psihologice, aflat în stare de libertate). Persoana trebuie să cunoască cu amănunte natura experimentului, durata, consecinţele; experimentul se face pentru binele societăţii şi ştiinţei şi nu pune în pericol viaţa sau integritatea fizică a persoanei. Protocolul ştiinţific al experimentului trebuie conceput de medici cu înaltă calificare în domeniu, dispuşi să întrerupă experimentul dacă apar evenimente nedorite. Voluntariatul absolut al subiectului este obligatoriu. Codul Nürenberg a fost considerat cel mai important document referitor la etica medicală apărut în ultimul secol, căci înainte de 1947 nu a existat nici un fel de document scris privind cercetarea ştiinţifică pe om. Jurământul lui Hipocrat se referă la medic ca terapeut şi nu ca experimentator. Într-un experiment ştiinţific care se referă la terapie de exemplu, medicul nu are drept scop tratamentul bolnavului cât verificarea unor ipoteze ştiinţifice. Foarte discutate sunt studiile controlate placebo, care sunt foarte corecte din punct de vedere ştiinţific, dar aduc în discuţie dileme etice dacă ne referim la etica medicală. Argumentul principal al cercetătorului este următorul: persoanele care primesc placebo nu îşi riscă viaţa şi nu sunt într-o situaţie inferioară stării anterioare, ci beneficiază doar de statu quo. Amplu dezbătută este şi etica studiilor controlate placebo efectuate în ţările în curs de dezvoltare. Aşa a fost studiul 076 iniţiat de CDC Atlanta, Georgia referitor la efectul protector al Zidovudinei pentru transmiterea verticală a infecţiei HIV.

Cercetările ştiinţifice pe copii creează dileme etice atât medicului, cât şi părinţilor acestora. În anul 1992 a apărut un studiu referitor la participarea voluntară la cercetare ştiinţifică a copiilor şi capacitatea copiilor şi adolescenţilor de a înţelege şi accepta în deplină cunoştinţă de cauză situaţia de participant la un experiment ştiinţific. S-a pus în evidenţă capacitatea de întelegere a copiilor după ce li s-au explicat scopul cercetării, beneficiul. Permisiunea legală de a fi înrolat într-un studiu ştiinţific este luată de la părinţi, dar consimţământul se poate lua de la copilul mai mare de 7 ani, dacă are dezvoltare cognitivă conform vârstei. Din cauza vârstei, copilul este vulnerabil, de aceea legislaţia trebuie să fie foarte precisă şi protectivă pentru copilul subiect de cercetare biomedicală.

Referitor la regulile de desfăşurare a studiului clinic al medicamentelor, în România a fost elaborat

un document care a fost aprobat ca Ordin al Ministrului Sănătăţii Nr. 858/19.10.1997.

Etica cercetării medicale aduce în discuţie şi *conflictul de interese*, de exemplu a susţine cauza unui produs medicamentos într-un studiu sponsorizat de însuşi producătorul de medicament. Se apreciază că acest gen de cercetare ştiinţifică intră în incidenţa dilemelor etice, deşi toată lumea medicală recunoaşte importanţa ştiinţifică şi practică a cercetării ştiinţifice sponsorizate de companiile producătoare de medicamente.

O altă problemă recent adusă în discuţie este *etica distributivă a medicului*. În orice societate, săracă sau mai puţin săracă, medicul trebuie să facă o raţionalizare a resurselor financiare, limitate, furnizate de societate pentru a satisface nevoile de diagnostic şi tratament ale comunităţii. El oscilează între a prescrie tratamentul optim fiecărui pacient şi minimum acceptabil (un tratament paliativ, antialgic, de exemplu). Medicul, care este prin definiţie avocatul pacientului, este pus să aleagă între soluţii care să satisfacă nevoile celor mai mulţi pacienţi, sau rezolvarea „la vârf" a unui număr limitat de cazuri; care este atitudinea optimă? Oricum, ceea ce este etic raportat la grup distorsionează etica pentru pacient, ca individ. Medicul trebuie să ia decizia de alocare a fondurilor fără să compromită calitatea asistenţei pacienţilor. Tipul de tratament ales ţine de obicei şi de costul tratamentului şi de relaţia cost/beneficiu. Dilema etică se naşte din cauza unui conflict financiar. Din păcate, standardele etice variază cu nivelul cunoştinţelor ştiinţifice, situaţia geografică şi resursele financiare. Despre favoritismul geografic se fac referiri atunci când este vorba de accesul la transplantul de organe, mai ales dacă ne referim la numărul donatorilor.

Asistenţa medicală curativă şi preventivă a copilului poate varia într-un mod inacceptabil din punct de vedere etic, în funcţie de prezenţa sau absenţa medicului, a dotării tehnice a cabinetului medical, a unui grad variabil de cunoştinţe profesionale, de orarul consultaţiilor (mamele salariate vor solicita mai puţin medicul dacă acesta nu are un program flexibil şi nu este accesibil în weekend, de exemplu).

Există dilema etică între timpul acordat pacientului, tot mai redus, mai ales dacă medicul are foarte mare popularitate şi este deci foarte solicitat, şi timpul pe care pacientul presupune că i se cuvine a-i fi acordat.

Dileme etice sunt, în afară de cele cost/beneficiu, cost/eficienţă, şi acele efecte dorite/efecte adverse ale medicamentelor, în special în fazele de lansare a unor produse noi, când experienţa este limitată.

În sfârşit, bioetica prevede o atitudine nediscriminatorie în acordarea serviciilor medicale persoanelor cu nevoi speciale (handicapuri diverse), precum şi bolnavilor infectaţi HIV. Cunoaşterea transmiterii acestei infecţii ne permite să acceptăm încadrarea în colectivităţi şcolare a copiilor seropozitivi, dar există deja o polemică dură în mass media, cu părinţii celorlalţi copii şi educatorii care nu acceptă cu uşurinţă vecinătatea acestor copii infectaţi, în ciuda oricăror argumente ştiinţifice. Această ostilitate încurajează o atitudine lipsită de etică a familiei bolnavului HIV-pozitiv, şi anume aceea de a ţine secret acest diagnostic, dezvăluirea lui fiind urmată de ostracizare. Medicul pediatru va fi solicitat pentru rezolvarea acestor dileme etice. Dilemele etice ale medicului pediatru se înmulţesc şi, adesea, rezolvarea lor impune consultarea Comisiilor de Bioetică de pe lângă fiecare mare instituţie sanitară.

Bibliografie

ANNAS G.J.: Why we should ban human cloning. New Engl. J. Med. 1998; 339(2): 122-125.

ANNAS G.J.: Protecting patients from discrimination. The american with disabilities act and HIV infection. New Engl. J. Med. 1998; 339(17): 1255-1259.

CIOFU C.: Ethical dilemmas at the turn of the century. In „Psychosocial problems in congenital heart disease". Lund (Suedia), 2-4 martie 2000, p. 17.

CLOHERTY J.P., STARK A.R. (eds.): Manual of neonatal care. Lippincott-Raven Publishers, 1998, p. 233-236.

FRISCHER L.: The death of baby in infant special care unit. Ped. Clin. North Am. 1998; 45(3): 670-691.

GEORMĂNEANU C., GEORMĂNEANU M.: Introducere în genetica pediatrică. Edit. Medicală, Bucureşti, 1986.

KASSIRER J.P., ROSENTHAL N.A.: Should human cloning research be off limits? New Engl. J. Med. 1998; 338(13): 905.

KASSIRER J.P.: Managing care; should we adopt a new ethic? New Engl. J. Med. 1998; 339(6): 397.

LEVINSKY N.G.: Truth or consequences. New Engl. J. Med. 1998; 338(13): 913-15.

NEWACHECK P.W., STODDARD J.J., HUGHES D.C., PEARL M.: Health insurance and access to primary care for children. New Engl. J. Med. 1998; 338(8): 513-519.

PHANUPHAK P.: Ethical issues in studies în Thailand of vertical transmission of HIV. New Engl. J. Med. 1998; 338(12): 834-843.

ROBERTSON J.A.: Human cloning and the challenge of regulation. New Engl. J. Med. 1998; 339(2): 119-121.

SHARP M.C., STRAUSS R.P., LORCH S.C.: Communicating medical bad news; parent's experiences and preferences. J. Pediatr. 1992; 121: 530-539.

SHUSTER: Fifty years later: the significance of the Nürenberg Code. New Engl. J. Med. 1997; 337(20): 1436-40.

SUSMAN E.J., DORN L.D., FLETCHER J.C.: Participation in biomedical research. The consens process as viewed by children, adolescents, young adults and physicians. J. Pediatr. 1992; 121: 547-52.

UBEL P.A., CAPLAN A.L.: Geographic favoritism in liver transplantation-Unfortunate or Unfair? New Engl. J. Med. 1998; 338(18): 1322-27.

VARMUS H., STATCHER D.: Ethical complexities of conducting research în developing countries. New Engl. J. Med. 1997; 337(14): 1003-5.

ZANER R.M.: Ethics and the clinical encounter. Prentice Hall, New Jersey, 1988.

***: Norme privind regulile de bună practică în desfăşurarea studiului clinic al medicamentelor în România. Ordinul Ministerului Sănătăţii Nr. 858/19.10.1997.

Capitolul 4

CREŞTERE ŞI DEZVOLTARE

Adrian Georgescu

Elementul esenţial care deosebeşte copilul de adult este complexul proces al creşterii şi dezvoltării (C. şi D.). O faţetă a acestei complexităţi rezidă şi din faptul că, spre deosebire de „adult" (grup relativ omogen), „copilul" (despre care se spune, cu temei, că „nu este un adult în miniatură") reprezintă un grup biologic complex şi în rapidă transformare: nou-născut, sugar, preşcolar, şcolar, puber, adolescent, fiecare cu particularităţi distincte (morfofuncţionale, imunologice, patologice etc.).

Creşterea şi dezvoltarea constituie un proces dinamic, care începe în momentul concepţiei şi continuă intrauterin, apoi de-a lungul întregii copilării şi adolescenţe. Acest proces unitar, continuu, dinamic şi extrem de complex, implică, pe lângă modificări cantitative (şi ele departe de a apărea liniar, având enorme variaţii de velocitate), complicate modificări ale formei şi dimensiunilor, compoziţiei şi distribuţiei ţesuturilor (diferenţiere), ale complexităţii funcţionale şi maturaţiei biologice.

De aceea se preferă termenul de „creştere şi dezvoltare", spre a se da un înţeles unitar proceselor implicate.

Aspecte generale. C. şi D., al căror studiu se numeşte şi „auxologie", evoluează într-o secvenţă ordonată, aproximativ aceeaşi pentru toţi indivizii speciei. Marea variabilitate, existentă la copiii normali, la orice vârstă, reflectă răspunsurile organismului în creştere la nenumăraţii factori ereditari şi de mediu.

Un aspect fascinant al C. şi D. este controlul exercitat asupra lor, modul de a li se stabili limitele, obţinându-se dimensiunile finale ale organismului ca un tot şi ale diverselor sale părţi. Rolul reglator al hormonilor şi al SN este indubitabil. Enzimele par a avea, şi ele, o considerabilă acţiune asupra creşterii şi diferenţierii. Mai intervin: masa şi suprafaţa celulară, condiţiile locale (pH, temperatură ş.a.). În plus sunt dovezi că în celule există (sau se produc la un anumit „moment critic") substanţe care inhibă creşterea (unii au emis chiar ipoteza că absenţa acestora ar putea fi un factor în geneza neoplaziilor).

Un element fundamental este *individualitatea* C. şi D., care face ca, la un subiect dat, diferite părţi şi funcţii să atingă maturitatea la momente diferite faţă de „norme". Acesta este temeiul concluziei că fiecare copil are privilegiul (şi dreptul!) de a se dezvolta în limitele şi capacităţile sale, responsabilitatea părinţilor, medicilor, educatorilor şi a lucrătorilor din serviciile sociale şi de sănătate publică fiind aceea de a-i asigura cele mai bune condiţii spre a-şi fructifica acest drept şi privilegiu.

Starea de deplină sănătate a copilului rezultă din suma: organism sănătos, minte cercetătoare şi personalitate stabilă.

Creşterea cunoaşte *trei sigmoide* (accelerări de ritm sau de „velocitate"): I – intrauterin, II – postnatal, o scurtă perioadă de C. şi D. accelerată (urmată apoi de un ritm mai lent, dar continuu, de-a lungul întregii copilării) şi III – o fază finală de accelerare, la pubertate (îi urmează apoi o încetinire progresivă până la oprirea creşterii).

Concomitent, fiecare organ şi sistem îşi urmează propria rată şi cronologie a creşterii. Din acest punct de vedere se disting patru tipuri de creştere a organelor şi sistemelor:

– I. unele urmează tipul creşterii staturale (muşchi, cord, ficat, rinichi),

– II. creierul are propria curbă de C. şi D. (creşte rapid în primii doi ani de viaţă, când atinge aproape dimensiunile adulte, nu însă şi maturitatea!),

– III. ţesutul limfatic atinge apogeul în perioada prepubertară (de aici şi excesiva recomandare a adenoamigdalectomiei), diminuând apoi progresiv,

– IV. aparatul reproducător atinge apogeul creşterii la debutul pubertăţii.

Schematic, C. şi D. includ: 1) componenta fizică (dimensiuni, funcţii); 2) componenta intelectuală (capacitatea de comunicare şi de manipulare a noţiunilor abstracte şi simbolice) şi 3) cea emoţională (capacitatea de a stabili relaţii afective cu cei din jur, capacitatea de dragoste şi afecţiune, de a rezolva anxietatea generată de frustări şi de a-şi controla impulsurile agresive).

Studiile comparative relevă aspecte notabile. Astfel, forme de viaţă mai puţin evoluate, precum insectele, ies din ou în deplină stare de maturitate, apte de a efectua toate funcţiile adultului, inclusiv reproducerea (chiar şi unele forme superioare de viaţă ating rapid un considerabil grad de maturitate). Omul, în schimb, se deosebeşte de toate aceste vieţuitoare prin lunga perioadă a copilăriei (se spune că „1/3 din viaţa omului se desfăşoară ca pregătire pentru celelalte două treimi"), ca şi cum natura – conştientă de atributele cerebrale unice ale omului – i-ar conferi o lungă perioadă de pregătire.

În privinţa „potenţialului de creştere", acesta este prezent – la unele specii – toată viaţa (de exemplu, unele poikiloterme sau şobolanul, la care epifizele nu se închid niciodată). La om însă, după perioada copilăriei, mai există o a doua perioadă de creştere accelerată (adolescenţa), perioadă întâlnită doar la primate (de altfel, tipul de C. şi D. al omului este asemănător doar cu cel al primatelor, diferind net de curbele de creştere ale altor mamifere).

Mecanisme şi legi ale creşterii: creşterea „cantitativă" se bazează pe hiperplazia (multiplicarea) celulelor şi pe hipertrofia acestora, legată de sintezele proteice. În aspectele „calitative" esenţială este diferenţierea celulară (specializarea lor pentru o anumită funcţie). Aceste mecanisme au o condiţionare genetică.

Unii autori evocă *„legi ale creşterii"*, deşi în acest complex proces există încă numeroase necunoscute. Între acestea:

– legea alternanţei (segmentele organismului nu cresc concomitent, în măsură egală, ci în diferite alternanţe);

– legea proporţiilor (ritm diferit al creşterii la diferite vârste);

– legea antagonismului (în perioadele „de acumulare" procesele de diferenţiere sunt mai lente şi invers);

– legea dependenţei dezvoltării de maturizarea SNC (lipsa practicii poate duce la întârzierea dezvoltării) şi

– legea direcţiei cefalocaudale a dezvoltării (de exemplu, sugarul capătă relativ însemnate activităţi motorii ale membrelor superioare, mult înainte de a începe să meargă).

În procesul dezvoltării s-au emis diverse teorii, dintre care amintim câteva:

I) *Teoria lui Piaget* (teoria dezvoltării cognitive) care susţine că aceasta (incluzând percepţia, memoria, judecata, motivaţia) se face într-o secvenţă fixă a unor stadii diferite calitativ (mintea copilului ar funcţiona în moduri diferite în diverse stadii). Mecanismul include procesul de „echilibrare", care implică două procese declanşate de confruntarea cu orice situaţie nouă: 1) *asimilarea* (încercarea de a remodela noua experienţă spre a o adapta modului obişnuit de gândire) şi 2) *acomodarea* (revizuirea modului obişnuit de gândire spre a-l adapta noii experienţe). Rezolvarea dezechilibrului indus de noua experienţă, prin utilizarea acestor două procese, aduce o nouă „echilibrare", la un nivel mai înalt de organizare cognitivă (dezechilibrul devine deci un stimul necesar pentru dezvoltare). Teoria include şi noţiunea de „disonanţă cognitivă" (măsura în care noul stimul diferă de cei familiari). După Piaget, stadiile dezvoltării sunt: a) senzorimotor (0-2 ani), b) preoperaţional (2-6 ani), c) al operaţiilor concrete (7-11 ani) şi d) al operaţiilor formale (după vârsta de 12 ani).

II) *Teoria lui Freud* stabileşte cinci stadii ale dezvoltării psihosexuale, în care părţi ale corpului servesc ca focar al gratificaţiilor impulsurilor sexuale (oral, anal, falic sau oedipal, latent şi genital) şi emite ipoteza organizării proceselor mentale în: id (sursa impulsurilor lăuntrice), ego (partea pragmatică, raţională, a minţii, legată de relaţia individului cu mediul) şi superego („conştiinţa") care include perceptele morale, aspiraţiile ideale ş.a. Mecanismele de apărare ar fi procese inconştiente ale ego-ului, centrate pe reducerea anxietăţii prin controlarea impulsurilor id-ului. Această teorie explică nevrozele prin influenţe psihosexuale refulate în subconştient (psihanaliza ar fi măsura terapeutică adecvată).

III) Teoria lui Erikson, a dezvoltării psihosociale, extinde stadiile psihosexuale ale lui Freud, la stadii psihosociale, accentuând asupra dezvoltării ego-ului, în context mai degrabă social decât în cel al impulsurilor instinctive ale id-ului. Cele cinci stadii propuse de autor sunt: *1)* încredere contra neîncredere (0-18 luni); *2)* autonomie contra ruşine, îndoială (18 luni-3 ani); *3)* iniţiativă contra vinovăţie (3-6 ani); *4)* vrednicie (silinţă) contra inferioritate (6-12 ani) şi *5)* identitate contra confuzie de „id".

Perioadele copilăriei:

– I. **Perioada prenatală** (viaţa intrauterină), durând din momentul fecundaţiei până la naştere (40 săptămâni sau 280 ± 10 zile), care se împarte în:

• I.1. Ou (zigot): 0-14 zile.

• I.2. Embrion: 14 zile-12 săptămâni (organogeneza).

• I.3. Făt: 12 săptămâni până la naştere („neviabil" până la 24 săptămâni de gestaţie, apoi „viabil", cu grade descrescânde de prematuritate până în săptămâna a 38-a).

– II. **Perioada postnatală** (viaţa extrauterină) împărţită la rândul ei în:

• II.1. Prima copilărie (0-2½ sau 3 ani, adică până la definitivarea dentiţiei primare).

• II.1.A. Nou-născut (0-28 zile).

• II.1.B. Sugar (1-12 luni).

• II.1.C. Copil mic (antepreşcolar): 1 an-2½ (3) ani.

• II.2. A doua copilărie (perioada preşcolară), cu limita superioară variabilă (în Anglia, de pildă, copiii intră la şcoală la 4 ani).

• II.3. A treia copilărie:

• II.3.A. Perioada de preşcolar (7-16 ani), incluzând pubertatea (la fete: 11-13 ani, la băieţi: 12-16 ani).

• II.3.B. Adolescenţa, ale cărei limite sunt diferit delimitate: de la 14 ani, la fete (alţii considerând-o de la 8-10 ani) sau 16 ani, la băieţi (autorii citaţi o consideră de la 10-12 ani) până la 18-21 ani (pentru fete) şi 21-24 ani (pentru băieţi).

La sfârşitul adolescenţei creşterea este terminată, individul fiind considerat adult (acest proces, atât de imprecis delimitat, cunoaşte şi importante variaţii individuale de la copil la copil).

Creşterea prenatală. Vitală ca importanţă, este – inevitabil – cel mai puţin cunoscută. Pentru primele 2/3 ale gestaţiei datele se bazează pe studiul embrionilor şi feţilor avortaţi (care, însă, pot să nu reflecte realitatea), iar, pentru ultima sa parte, pe studiul prematurilor (plecându-se de la premisa că aceştia vor creşte postnatal la fel cu feţii care rămân în uter pe aceeaşi durată).

– În *perioada embrionară*, prima săptămână este numită „germinală", datorită activelor diviziuni celulare. În săptămânile II-III se formează cele trei foiţe (ecto- şi endodermul, apoi mezodermul), apoi somitele, iar în săptămânile IV-VIII rapide procese de diferenţiere care duc la organogeneză. La opt săptămâni embrionul măsoară 2,5 cm şi cântăreşte 1 g, iar la 12 săptămâni are 7,5 cm şi 14 g.

– În *perioada fetală* continuă „formidabila" creştere în lungime şi greutate (în cea de-a doua lună fetală creşterea în lungime este de circa 1 mm/zi, apoi chiar de 1,5 mm/zi, rată care – dacă s-ar menţine după naştere – ar duce la o lungime de 3,7-5,52 m la vârsta de 10 ani! Creşterea în lungime este mai rapidă decât cea ponderală (fătul atinge la vârsta de 8 luni – cca 80% din lungimea pe care o va avea la naştere, dar numai 50% din greutatea de la naştere).

Creşterea ponderală „in utero" este „explozivă". Astfel, dacă de la naştere până la maturitate greutatea creşte de cca 20-25 de ori, din momentul fertilizării ovulului până la naştere creşterea este de cca 4 miliarde de ori (ovulul fertilizat ar cântări 0,0000009 grame). Deşi „explozivă", creşterea în greutate (G.) a copilului este mult mai lentă decât a altor specii. Astfel, şoarecele are o G.N. (greutate la naştere) ce reprezintă cca 30% din G. mamei sale (şi a obţinut-o în numai 3 săptămâni de gestaţie!), pe când la copil G.N. reprezintă doar 4-5% din G. mamei sale (şi pentru aceasta i-au trebuit 40 săptămâni de gestaţie). În lunile V-VIII de sarcină fătul creşte cu cca 110 g săptămânal, iar în luna a IX-a cu cca 340 g/săptămână.

Această creştere staturoponderală se asociază cu importante modificări ale compoziţiei organismului fetal (scăderea procentuală a conţinutului de apă, acumulare de lipide etc.).

Datele acumulate cu privire la comportamentul fetal subliniază rolul crucial al relaţiilor dintre nounăscut şi mama sa încă din primele momente după naştere. Perturbarea acestor relaţii poate avea consecinţe nefaste (tulburări emoţionale, de limbaj, de învăţare etc.). De aceea se cere abandonată practica nocivă a separării nou-născutului de mama sa, în maternităţi şi promovarea „rooming-in"-ului.

Factorii care influenţează C. şi D. Întregul proces al C. şi D. este permanent influenţat de factori genetici (ereditari) şi de factori de mediu.

– I. *Factorii genetici:* fiecare dintre cele peste 100 000 gene (moştenite de la cei doi părinţi) influenţează o anumită parte a embrionului sau fătului, nu toate genele fiind active de la naştere. Patologia acestor gene determină o vastă gamă de afecţiuni (aneuploidii, anomalii morfologice ca deleţii, translocaţii, inversiuni etc.).

– II. *Factorii mediului prenatal* pot modifica planul genetic fundamental al viitorului organism, ei acţionând din momentul fertilizării. Între aceşti factori se numără:

1. Nutriţia (se cunosc efectele nocive asupra C. şi D. ale deficienţelor vitaminice, carenţelor alimentare globale ş.a.).

2. Factorii mecanici (anomalii de implantare, oligohidroamnios, bride amniotice ş.a.).

3. Factorii chimici. Numeroase substanţe au efecte teratogene (unele acţionează foarte tardiv, de exemplu adenocarcinomul vaginal la tinere ale căror mame au primit stilbestrol în timpul sarcinii). Între acestea se numără: alcoolul, nicotina, citostaticele, antitiroidienele, talidomida (Contergan) etc.

4. Factorii endocrini sunt atestaţi de patologia endocrină (sindromul adrenogenital, diabetul zaharat matern ş.a.).

5. Factorii actinici: raze X, radium etc.

6. Factorii infecţioşi: lues congenital, toxoplasmoză (contactată în primele luni de sarcină) ş.a.

7. Factorii imunologici: incompatibilitatea de grup sanguin şi de Rh.

8. Alţi factori: variaţii regionale şi sezoniere, rangul naşterii, influenţe rasiale ş.a. Un mare număr de malformaţii pot avea cauze obscure, rezultând din complexa interacţiune a „predispoziţiei genetice" cu factori deosebit de subtili din mediul prenatal (anoxie etc.).

– III. *Factorii mediului postnatal* sunt, în parte, aceiaşi care acţionează şi intrauterin, factorii genetici continuând a-şi pune amprenta fundamentală asupra C. şi D.

1. Factorii rasiali şi ecologici. Unele diferenţe rasiale sunt determinate genetic, altele ţin de climă, nutriţie etc. Sezonul are şi el o anumită influenţă (creşterea staturală survine mai ales primăvara, iar cea ponderală în lunile de toamnă), fiind de notat faptul că la copiii orbi nu se remarcă variaţii sezoniere ale C. şi D.

2. Nutriţia, în strânsă legătură cu factorii socioeconomici, rămâne importantă (subnutriţia cronică are cele mai nocive consecinţe).

3. Factorii socioeconomici, ca şi cei culturali şi politici acţionează în mod complex, prin nutriţie, igienă, asistenţă medicală, condiţii de locuit, educaţie etc.

4. Exerciţiul joacă un rol important (de exemplu atrofia prin imobilizarea îndelungată a unui membru).

5. Factorii hormonali.

6. „Tendinţa seculară" de accelerare a C. şi D. (sporirea lungimii – L şi a greutăţii – G la fiecare nouă generaţie) impune reactualizarea normelor de referinţă la fiecare 10-15 ani. În plus, ea coboară progresiv vârsta apariţiei menarhei, o ridică pe cea a instalării menopauzei, prelungind astfel viaţa sexuală activă.

7. Factorii patologici care pot afecta C. şi D. sunt extrem de numeroşi (bolile cronice care generează nanism etc.). Acţiunea factorilor patologici este mai gravă dacă intervine în perioadele „critice" ale C. şi D. (de pildă, ultimele 6 luni de sarcină şi primul an de viaţă).

Evaluarea creşterii şi dezvoltării. Aprecierea C. şi D. se face prin compararea parametrilor fizici ai copilului cu cei ai altor copii sănătoşi, de aceeaşi vârstă, sex şi din aceeaşi zonă geografică (variabilitatea individuală considerabilă face relativă această apreciere).

Curbele (valorile) de referinţă folosite sunt rezultatul unor studii longitudinale (măsurarea unui copil la diverse vârste) sau al unor studii transversale (măsurarea unor largi loturi de copii de aceeaşi vârstă), acestea din urmă fiind mult mai rapide şi mai puţin costisitoare. Măsurătorile au stabilit curbe dinamice („canale" sau „itinerarii"), derivate matematic şi numite „percentile" sau „deviaţii standard" (sigma). Curbele au aspect gaussian („de clopot"), media grupând cel mai mare număr de copii, iar extremele reprezentând limitele normalului.

Deviaţiile standard (D.S.) descriu gradul de dispersie a valorilor studiate faţă de medie. Astfel, ±/–1 D.S. include 66,6% din toate valorile distribuite în jurul mediei, ±/–2 D.S. includ 95% dintre aceste valori, iar ±/–3 D.S. acoperă 99,7% din totalitatea lor. Multe ţări folosesc „percentilele" în acest scop. Un copil cu talia situată la percentila 75 este, deci, mai înalt decât 75% dintre copiii de aceeaşi vârstă şi sex (şi mai scund decât ceilalţi 25%). Corelaţia dintre D.S. şi percentile este: percentila 1 echivalează cu –3.D.S.; percentila 3 cu –2 D.S.; 16 cu –1 D.S.; 84 cu +1 D.S.; 97 cu +2 D.S., iar percentila 99 cu +3 D.S.

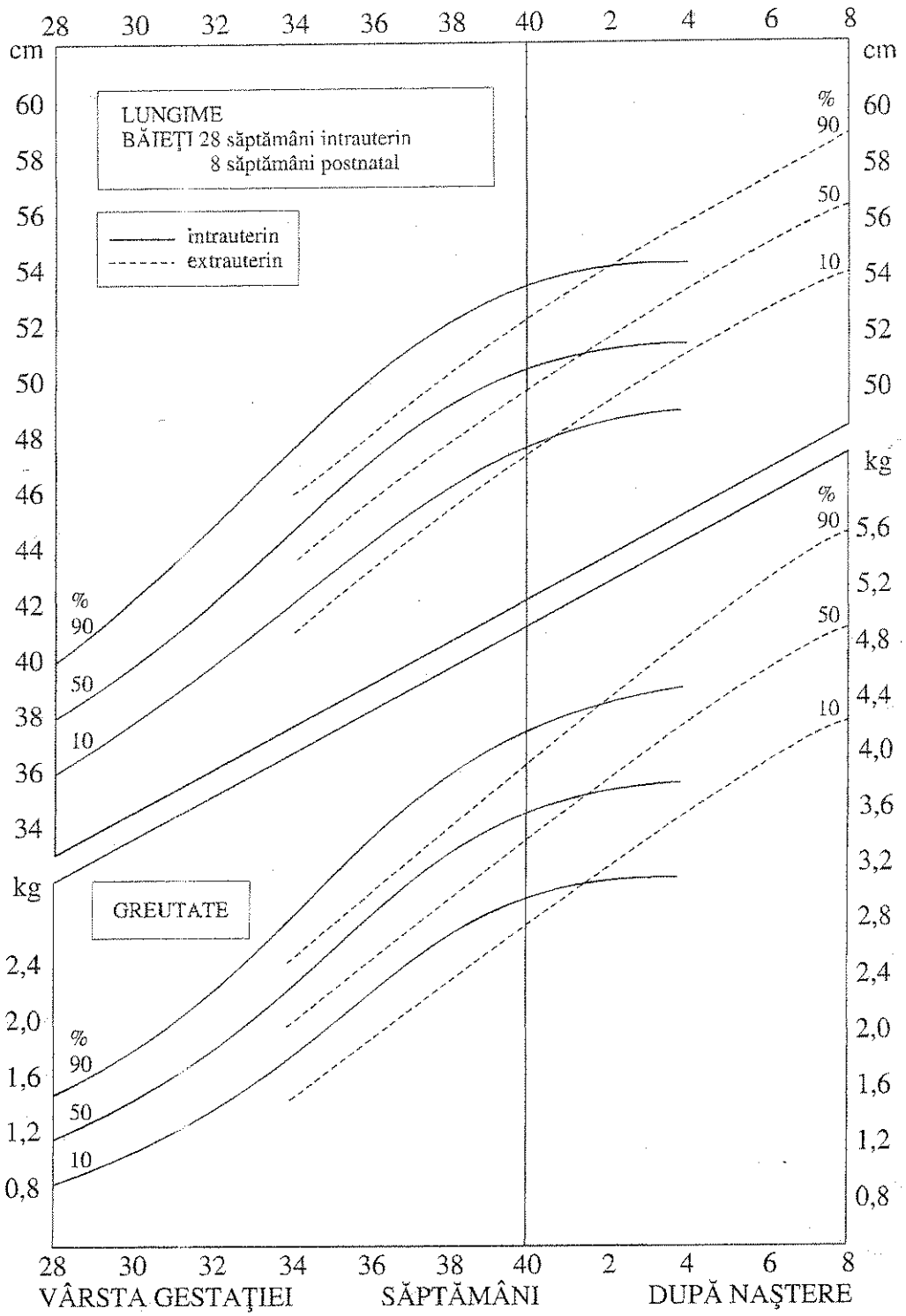


Fig. 4.1 a – Băieţi. Curbele creşterii în greutate şi lungime intrauterin (după 28 săptămâni) şi postnatal (primele 8 săptămâni).

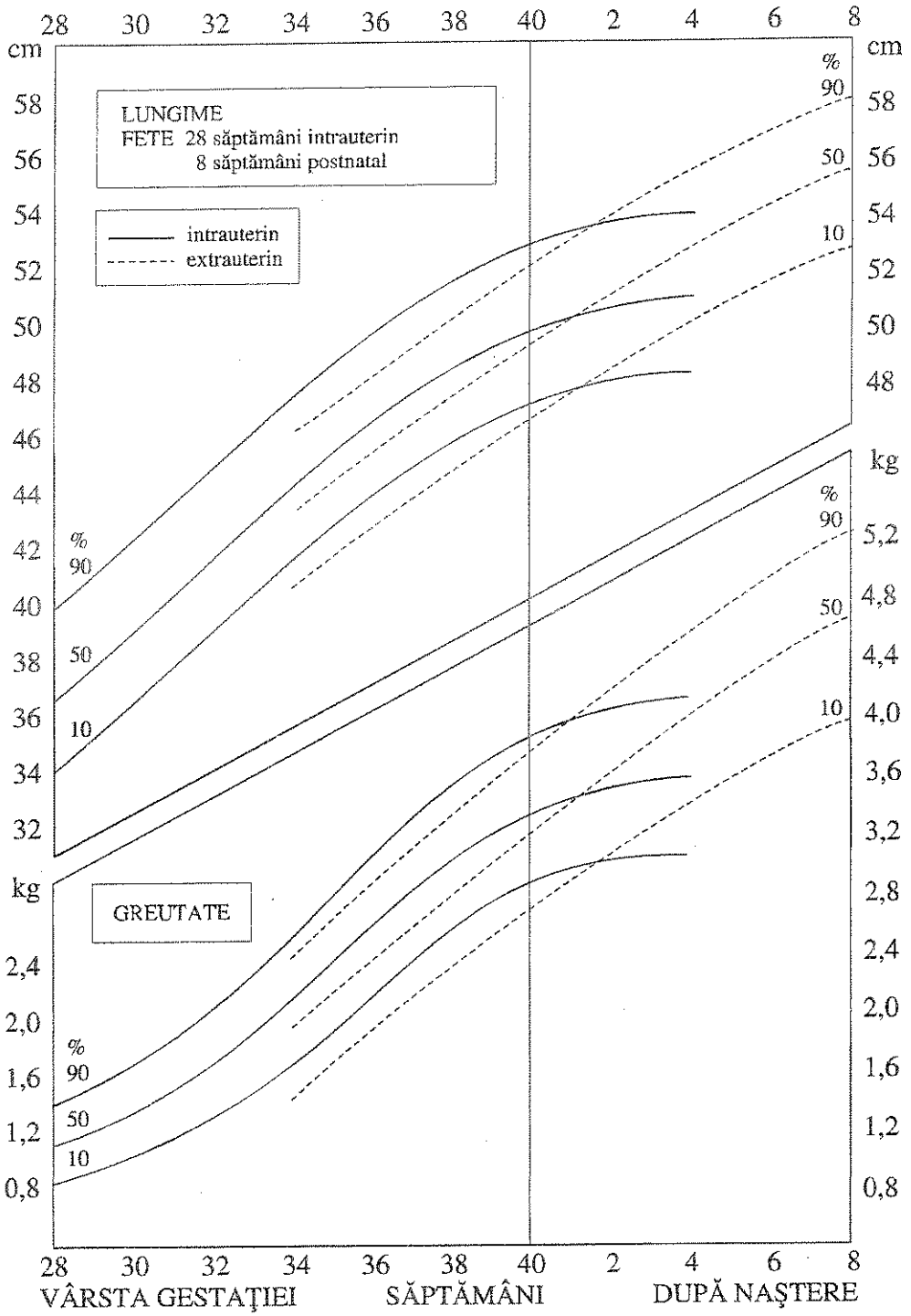


Fig. 4.1 b – Fete. Curbele creşterii în greutate şi lungime intrauterin (după 28 săptămâni) şi postnatal (primele 8 săptămâni).

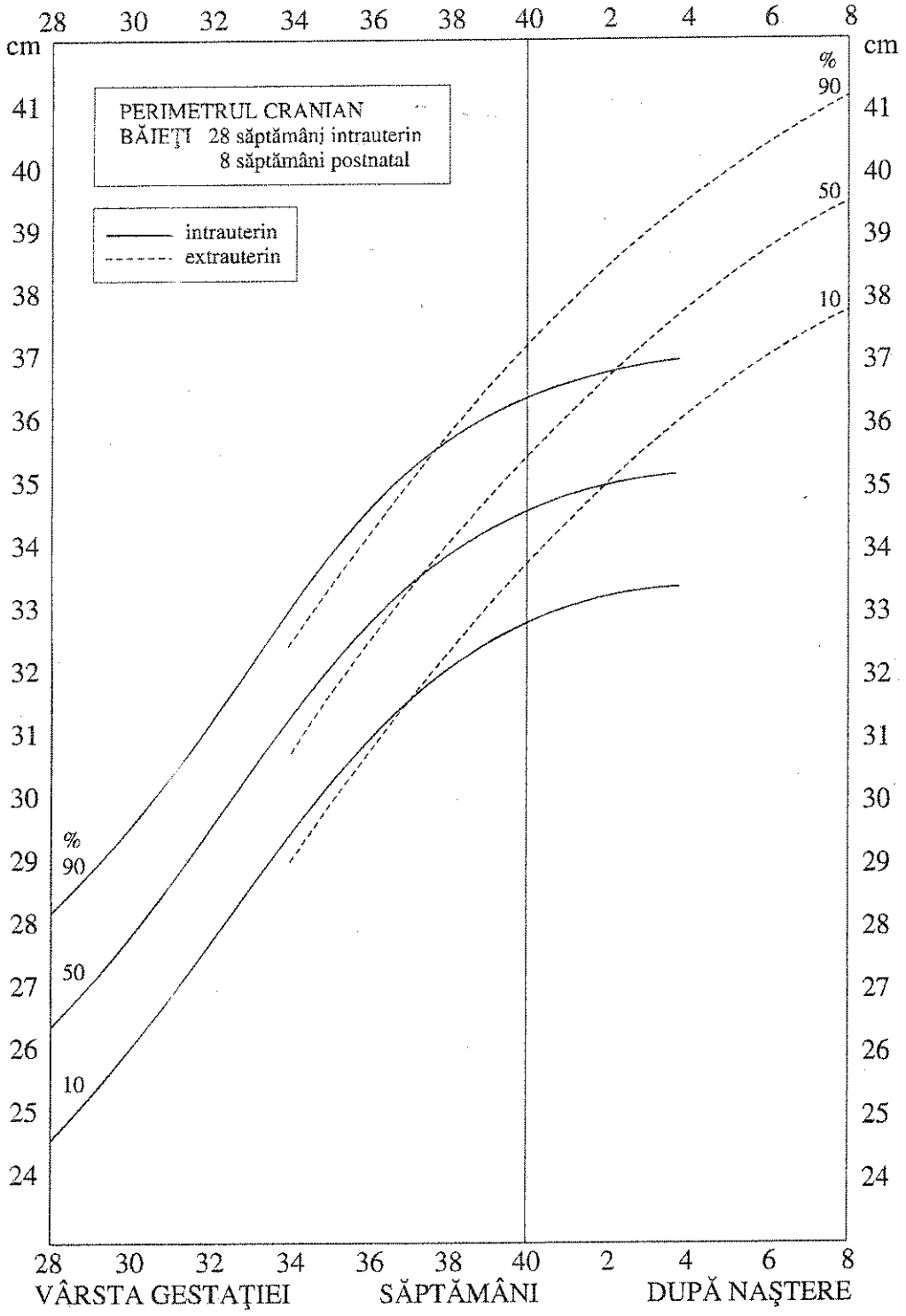


Fig. 4.1 c – Băieţi. Creşterea perimetrului cranian intrauterin (după 28 săptămâni) şi postnatal (primele 8 săptămâni).

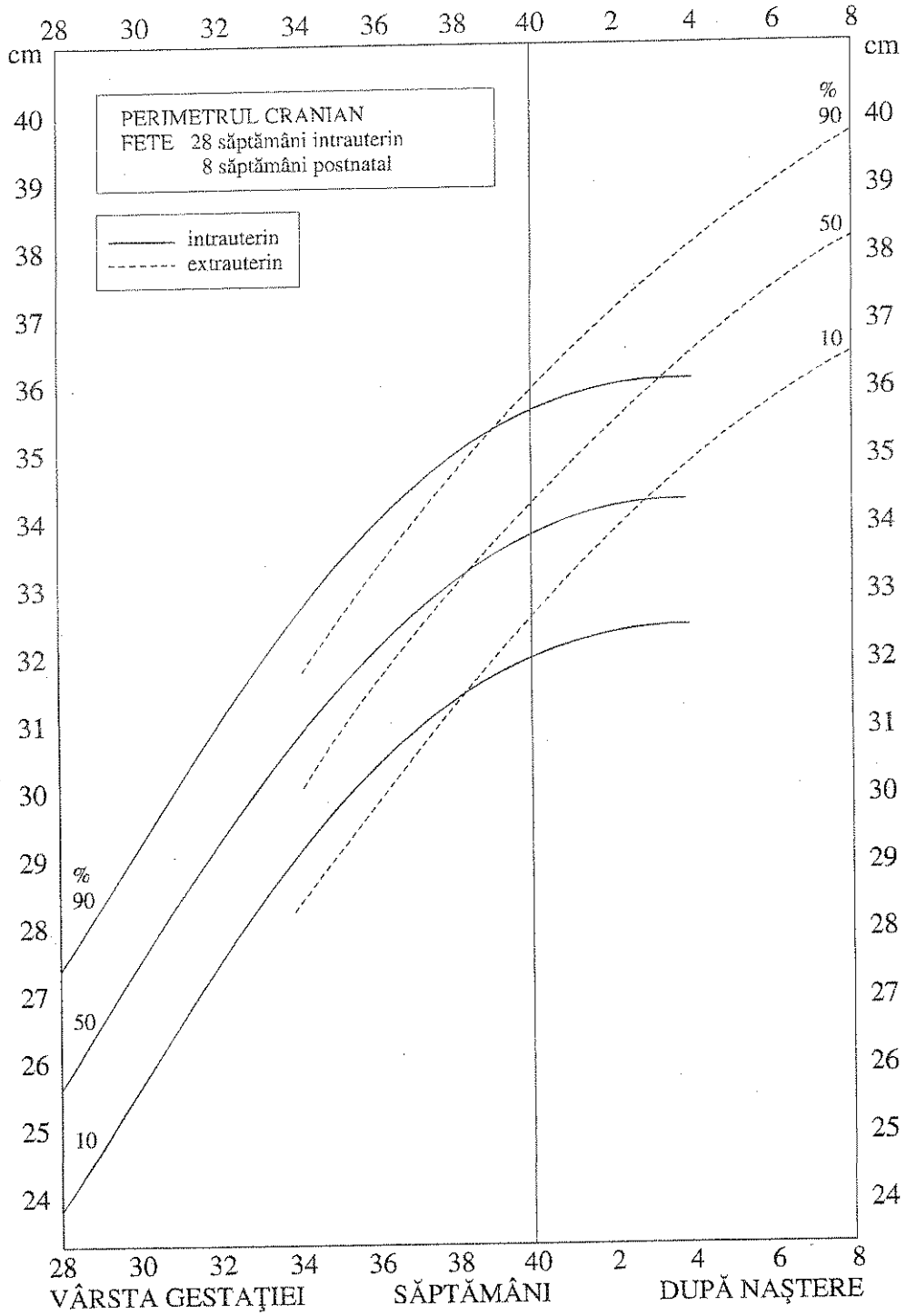


Fig. 4.1 d – Fete. Creşterea perimetrului cranian intrauterin (după 28 săptămâni) şi postnatal (primele 8 săptămâni).

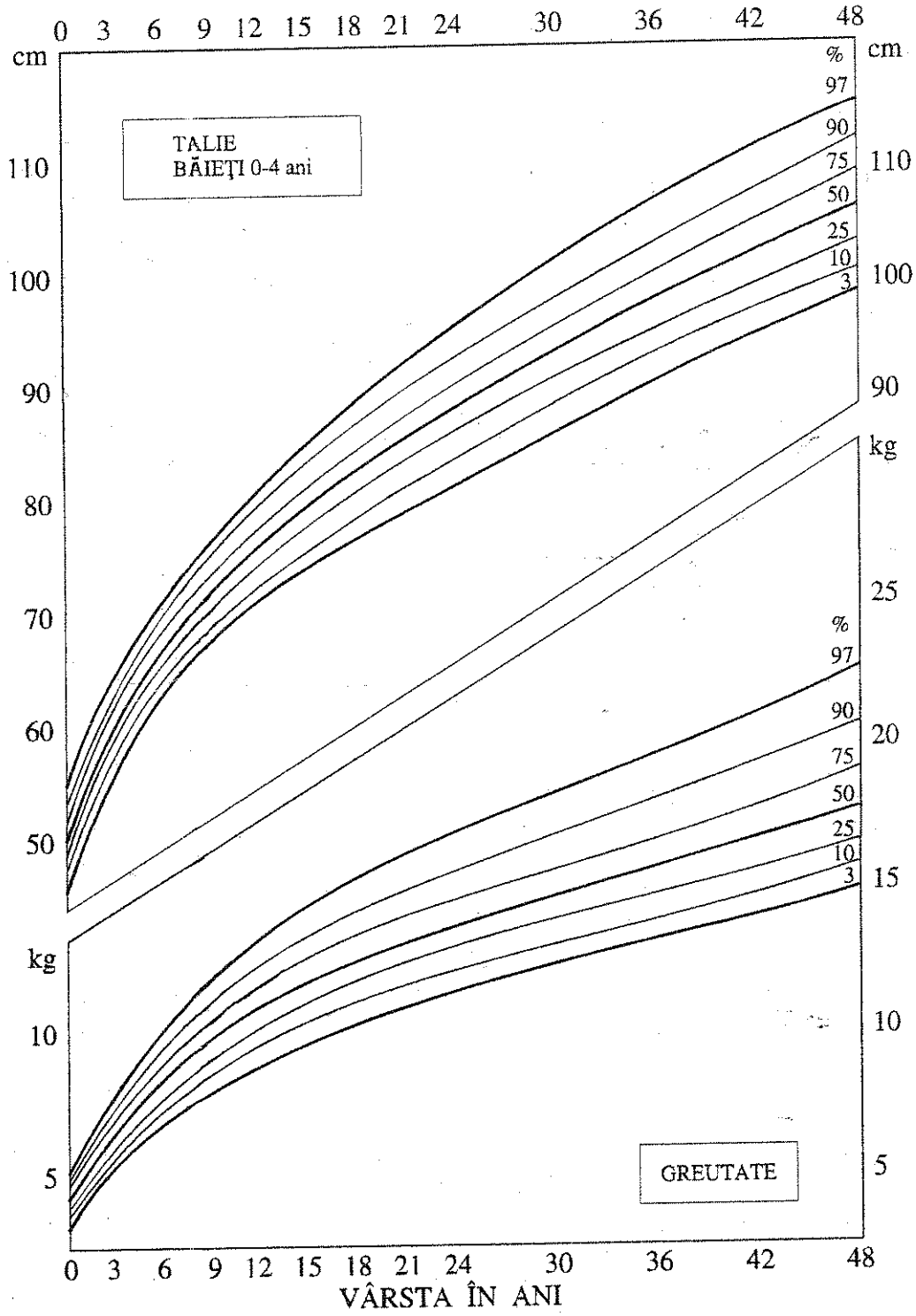


Fig. 4.1 e – Băieţi. Creşterea în greutate şi lungime de la 0-4 ani.

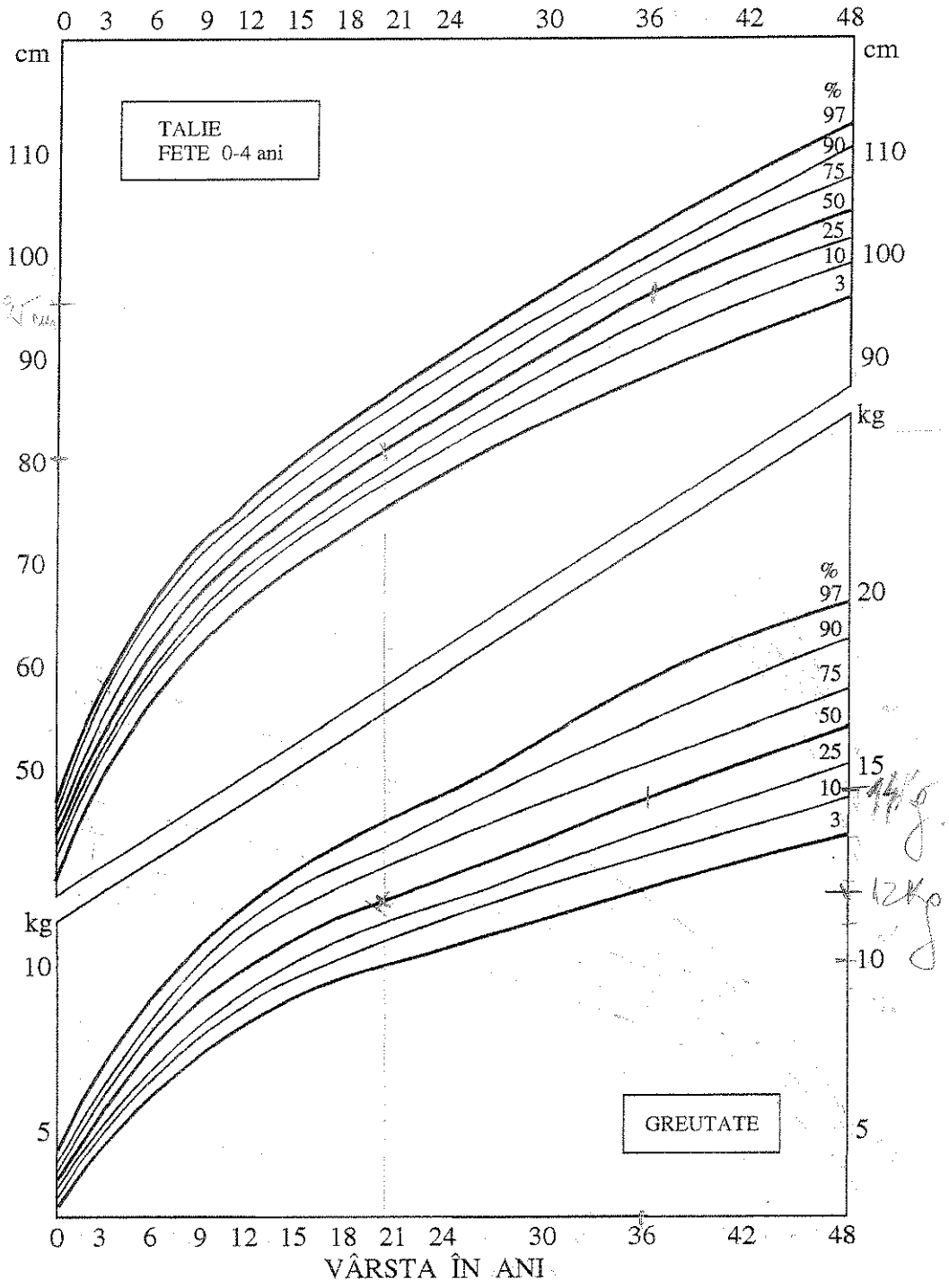


Fig. 4.1 f – Fete. Creşterea în greutate şi lungime de la 0-4 ani.

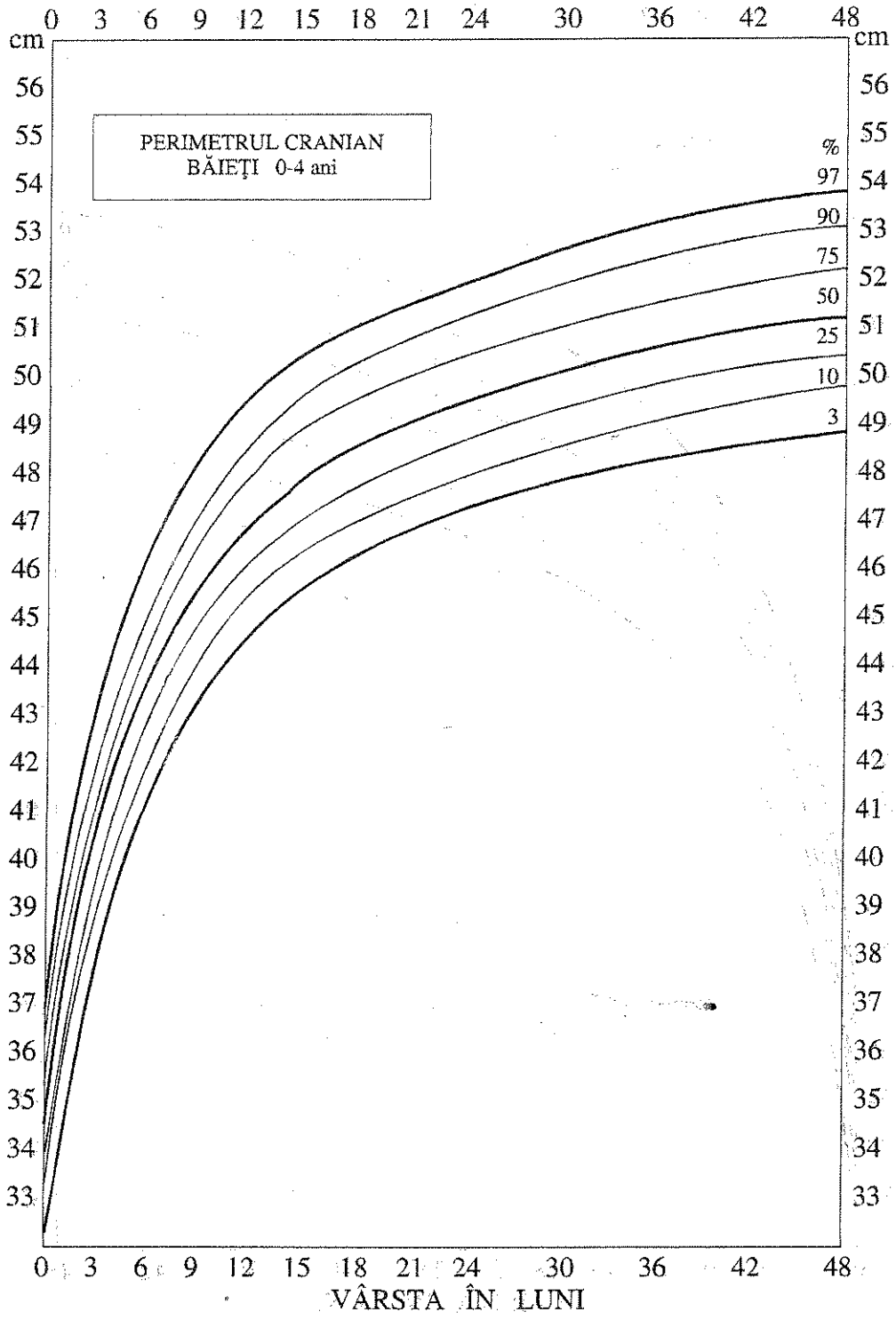


Fig. 4.1 g – Băieţi. Creşterea perimetrului cranian de la 0-4 ani.

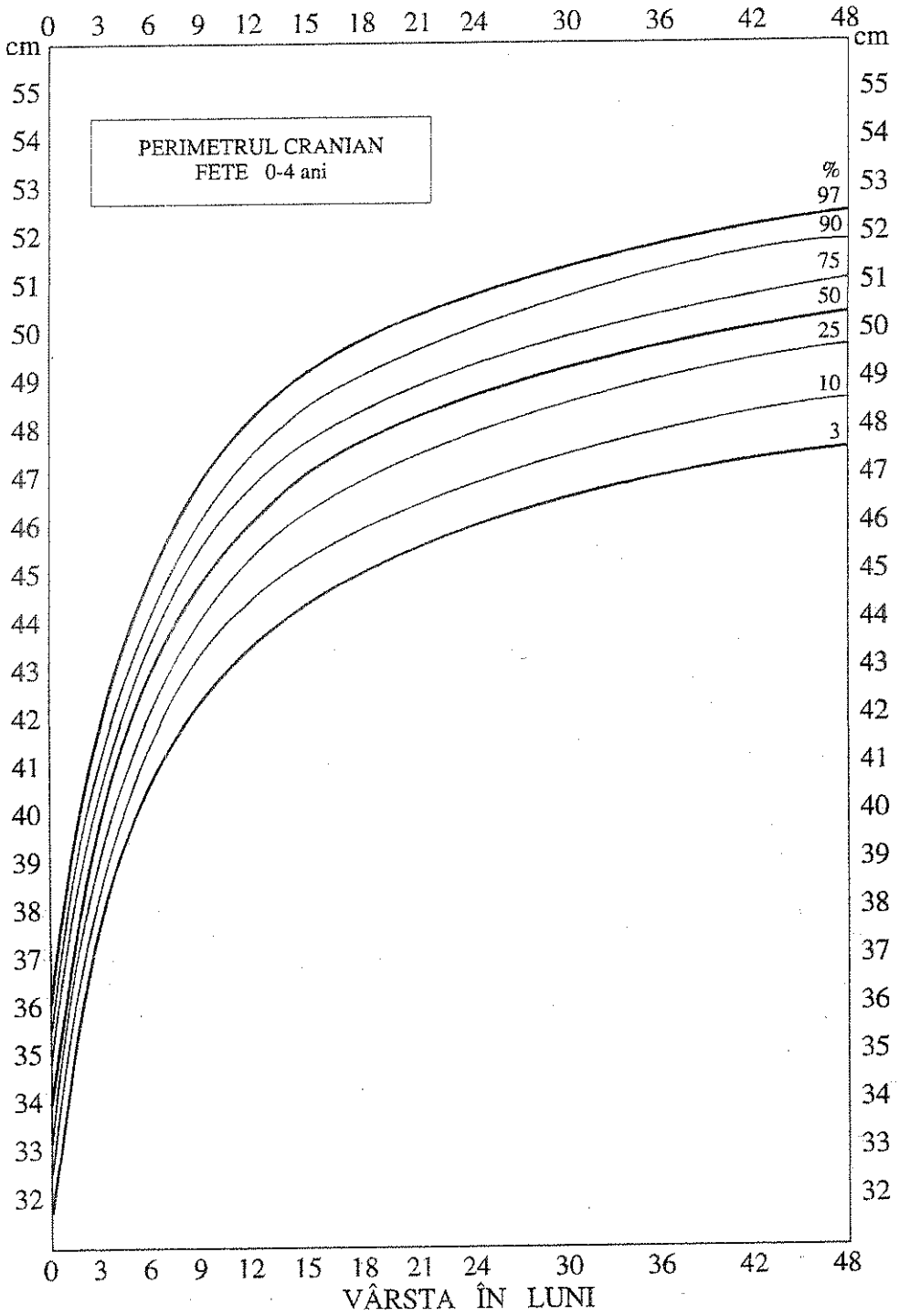


Fig. 4.1 h – Fete. Creşterea perimetrului cranian de la 0-4 ani.

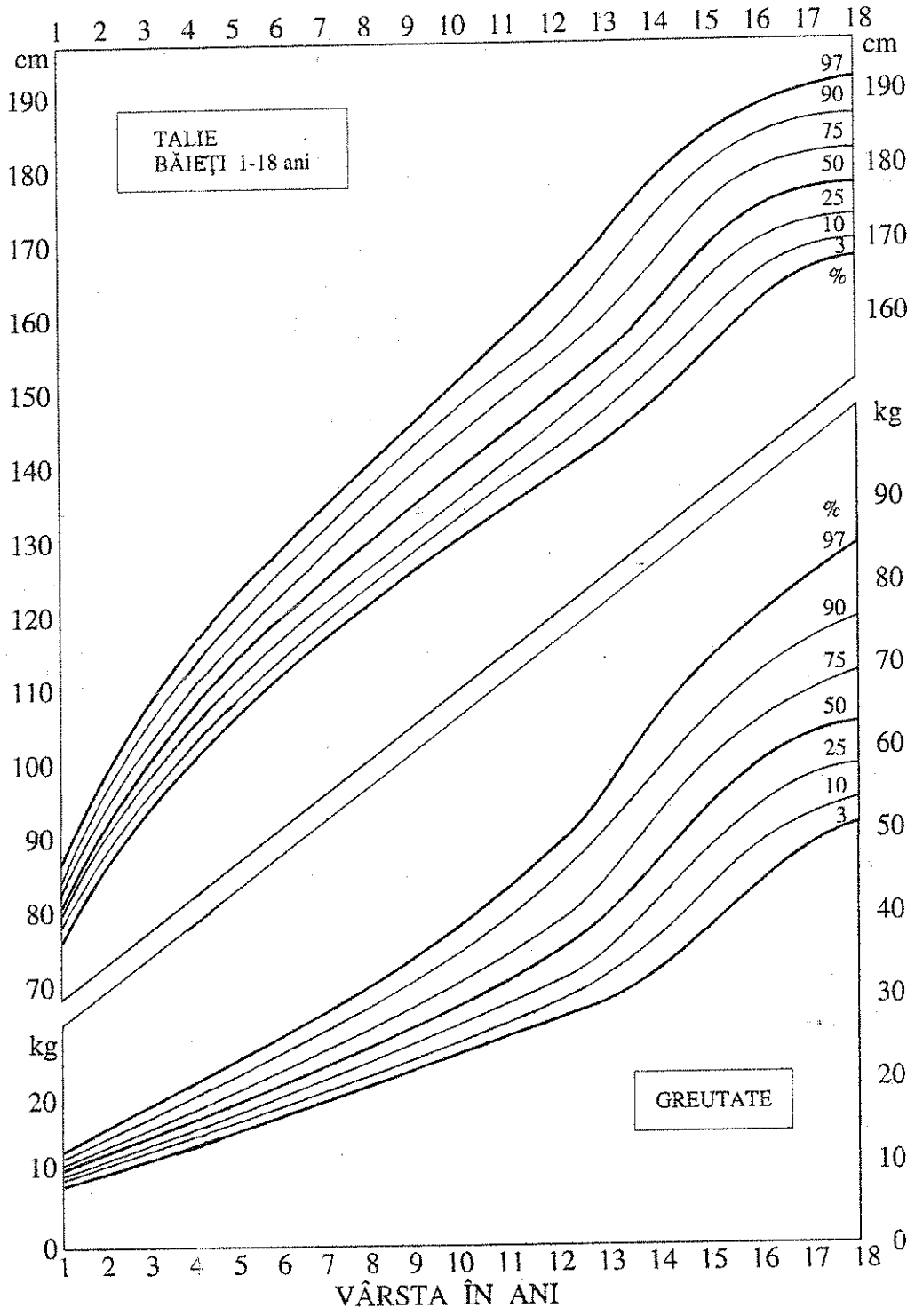


Fig. 4.1 i – Băieţi. Creşterea în greutate şi lungime de la 1-18 ani.

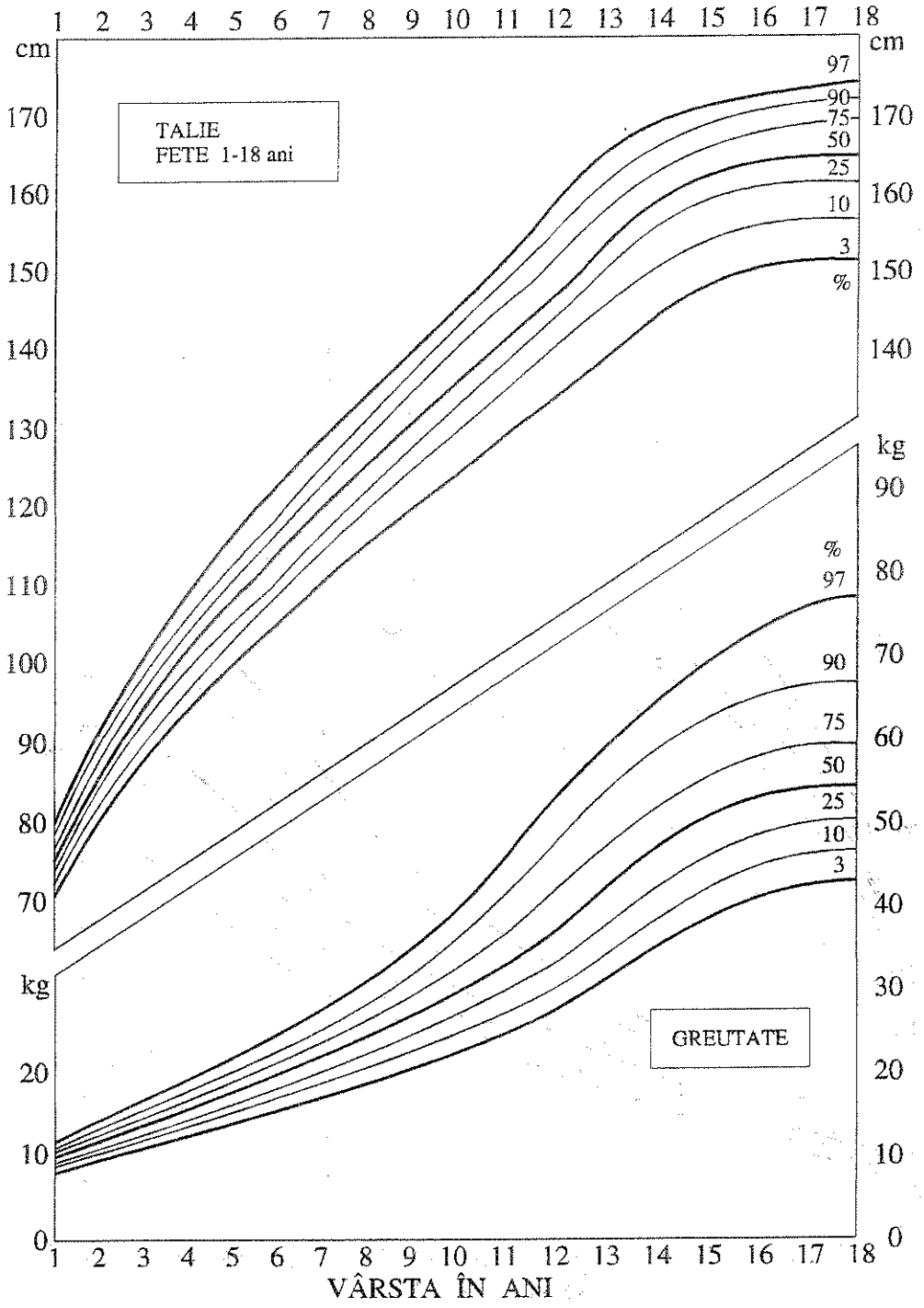


Fig. 4.1 j – Fete. Creşterea în greutate şi lungime de la 1-18 ani.

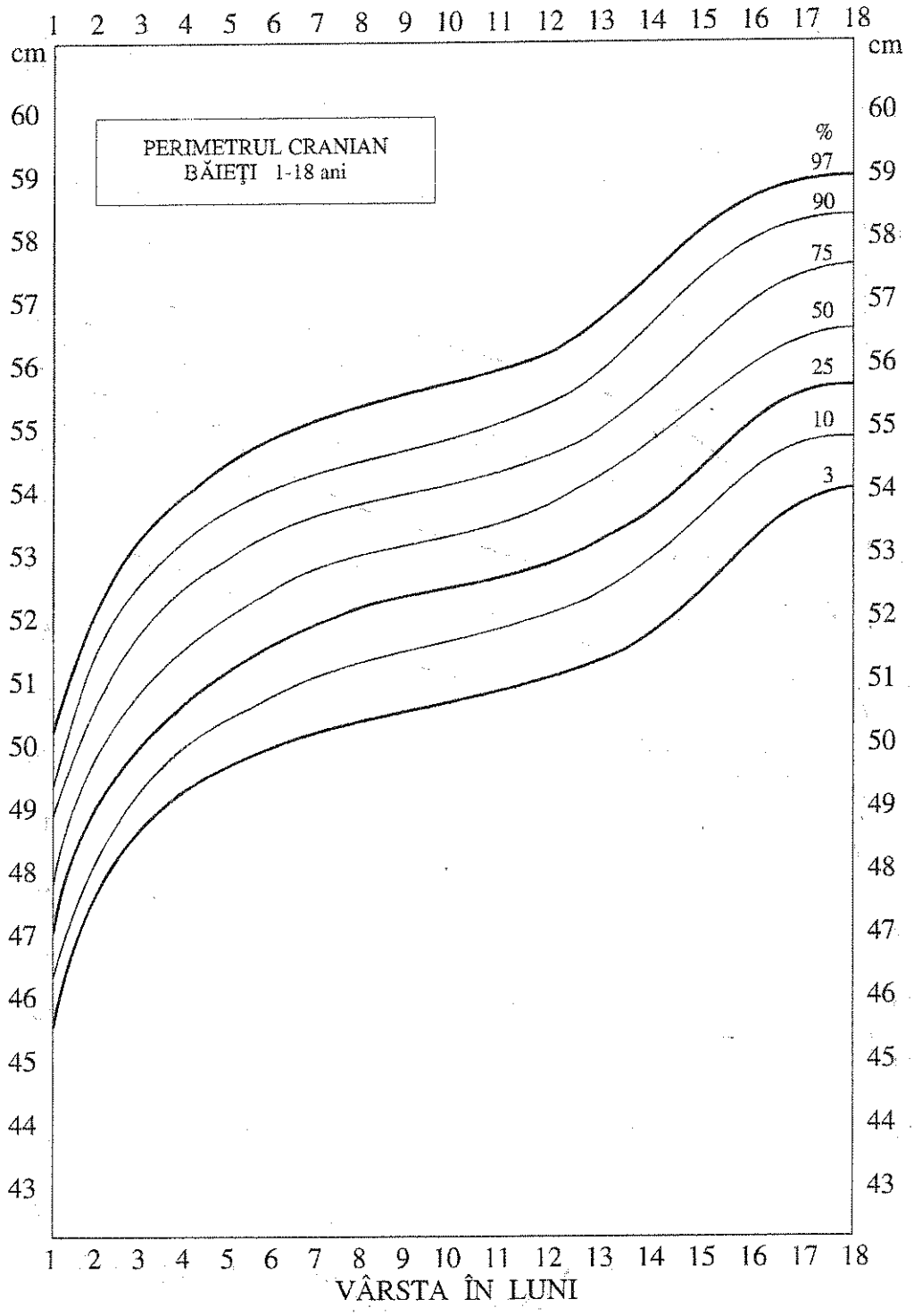


Fig. 4.1 k – Băieţi. Creşterea perimetrului cranian de la 1-18 ani.

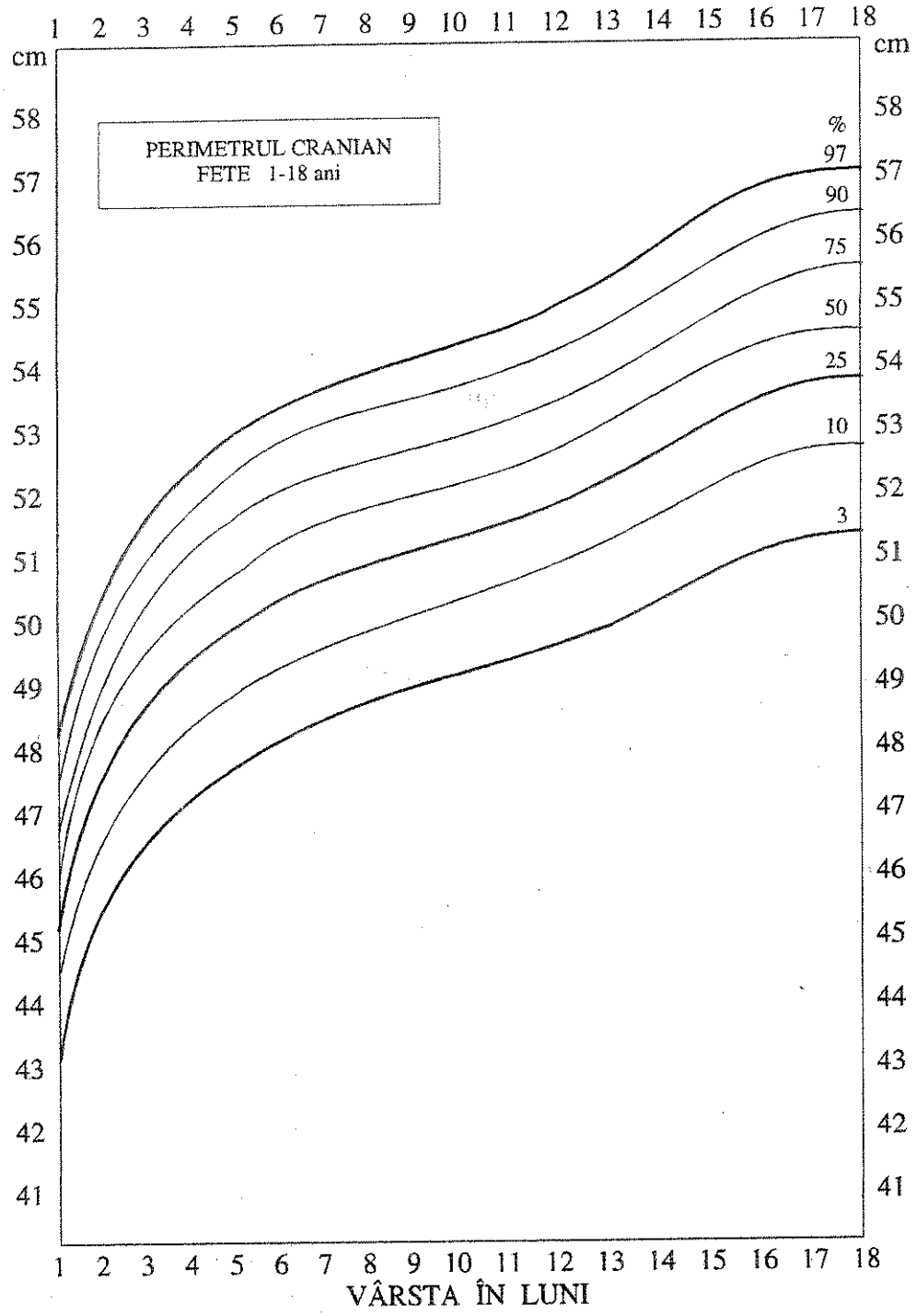


Fig. 4.1 1 – Fete. Creşterea perimetrului cranian de la 1-18 ani.

Evaluarea optimă a C. şi D. impune înregistrarea periodică a parametrilor, pe grafice-tip pentru percentile, şi acurateţe tehnică în efectuarea măsurătorilor (fig. 4.1 a...l).

Cele mai folosite modalităţi de evaluare a C. şi D. sunt: maturitatea scheletică şi dentară, talia, greutatea, perimetrul cefalic, starea de nutriţie, fontanelele ş.a.

Vârsta osoasă este cel mai fidel indicator al creşterii. Evaluarea ei foloseşte radiografii ale mâinii, în condiţii tehnice riguros stabilite (la nou-născut se folosesc clişee, în incidenţă laterală, ale genunchilor şi gleznelor). Vârsta osoasă se stabileşte pe baza numărului şi dimensiunilor centrilor epifizari, la vârste cronologice date, pe dimensiunile, forma, densitatea şi delimitarea contururilor capetelor osoase şi pe distanţa care separă centrii epifizari şi zona de calcifiere provizorie sau gradul de fuziune dintre aceste două elemente.

Apariţia şi fuziunea centrilor de osificare urmează un „program" relativ bine definit, program ce poate fi perturbat de anomalii specifice oaselor sau care afectează întregul organism.

Vârsta osoasă se stabileşte fie comparând clişeele subiectului cu atlase-standard ale zonei date, fie comparând numărul centrilor epifizari apăruţi la o vârstă dată cu datele obţinute de la loturi mari de copii. Menţionăm doar un aspect legat de osificarea (desmală sau endoconjunctivă) a bolţii craniene, care se realizează din mai multe puncte de calicificare ce se extind („în pată de ulei") şi se unesc, la naştere rămânând neosificate fontanelele:

– cea anterioară (fontanela mare), între osul frontal şi oasele parietale, prezentă la toţi nou-născuţii (dimensiuni de cca 3 × 4 cm), care se închide, în mod normal, până la vârsta de 18 luni şi

– fontanela posterioară (mică), între oasele parietale şi occipital, prezentă la naştere la cca 1/3 copii, de formă triunghiulară (cca 7 × 8 mm) şi care se închide înaintea vârstei de 4 luni.

Dentiţia: calcificarea dentiţiei primare începe prin a şaptea lună de sarcină. Primii dinţi erup de regulă la 6-8 luni (incisivii mediani inferiori), extremele fiind de la 1/1500 copii care se nasc cu un dinte, până la copii la care primul dinte erupe la cca 15-16 luni. Urmează apoi, cu aproximaţie, câte un dinte la fiecare lună (cei mandibulari îi precedă pe cei maxilari). La vârsta de un an copilul are cca 8 dinţi. Pe la 12-18 luni apare primul premolar (molarul mic prim), la 18-24 luni caninii şi pe la 2-2½ (3) ani al doilea premolar (molarii mici secunzi), completând cei 20 dinţi ai dentiţiei primare („de lapte").

Dentiţia definitivă începe cu molarul „de 6 ani", „fundaţie" a întregii dentiţii. Cel de-al doilea molar apare la cca 12 ani, între aceste două repere schimbându-se progresiv dinţii „de lapte", cam în aceeaşi ordine în care apăruseră. Molarul al treilea („de minte") apare (după pubertate) la orice vârstă, uneori niciodată.

Calitatea şi morfologia dinţilor sunt influenţate de ereditate, boli de nutriţie, boli cronice ş.a. Anomaliile dentare pot fi de număr (absenţa unor dinţi, mai rar dinţi supranumerari, anodonţia totală fiind, în afara displaziei ectodermale, cu totul excepţională), de formă, de structură sau de poziţie (erupţii ectopice).

Erupţia dentară, fenomen normal, este precedată de salivaţie crescută, prurit local (dureri la nivelul gingiilor), uşoară indispoziţie. Mai rar se pot nota: erupţii dificile (cu bombarea mucoasei), agitaţie, inapetenţă, scurte ascensiuni febrile. Foarte rar pot surveni accidente de tipul infecţiilor locale.

Lungimea (L.): măsurarea ei se face, până la vârsta de 6-8 ani, cu pediometrul, apoi în poziţie verticală. Lungimea la naştere (L.N.) este de 50 (47-55) cm. Creşterea este de cca 4 cm în prima lună, apoi câte 3 cm în lunile II-III şi 2 cm în luna a IV-a, după care se stabilizează la (minimum) 1 cm pe lună, astfel încât la un an copilul măsoară 70-75 cm (băieţii au un avans de cca 0,5 cm), deci câştigând cca 40-50% faţă de L.N.

În cel de-al doilea an copilul creşte cu încă 12 cm (cca 1 cm lunar), ajungând la 2 ani la 82-92 cm. Se estimează că talia adultă va fi reprezentată de dublul L. de la 2 ani.

Între 2 şi 6 ani copilul creşte cu cca 5-9 cm anual, iar în primii ani de şcoală cu cca 5,5-6,5 cm pe an, urmând apoi „saltul" prepubertar (care durează 1-2 ani, începând cu vârsta de cca 10 ani la fete şi 12 ani la băieţi), creşterea putând depăşi 8-10 cm pe an.

Dintre formulele propuse pentru estimarea L. la diferite vârste amintim:

– formula Geldrich (pentru copiii peste 2 ani): L. = 80 + 5 v (v = vârsta în ani);

– formula Weech: L. (în cm) = 50 cm la naştere, 75 cm la 1 an, 77 + 6 v între 2-12 ani.

Lungimea de la naştere (care reprezintă cca 30% din L. finală) se dublează pe la 4-5 ani şi se triplează pe la 13-14 ani.

Creşterea staturală încetineşte rapid după vârsta de 13 ani la fete şi 15 ani la băieţi, încetând pe la 17-19 ani la fete (la băieţi poate continua, foarte lent, chiar după vârsta de 20 ani). Talia fetelor mai creşte, după menarhă, în medie cu 7,6 cm (2,5-17,8 cm).

Creşterea mai accentuată a membrelor modifică proporţiile corpului. La naştere lungimea şezândă (vertex-fese) reprezintă cca 70% din lungimea totală, în primul an menţinându-se la cca 2/3 din aceasta. La 3 ani ea reprezintă cca 57%, iar pe la 15 ani cca 50% (la adult ea reprezintă 50–54% din lungimea totală). Jumătatea lungimii corpului este situată deasupra ombilicului la sugar, la nivelul ombilicului pe la 2 ani, sub ombilic pe la 6 ani şi imediat sub simfiza pubiană la adult. Capul reprezintă 1/4 din L. nou-născutului, 1/3 la 2 ani şi cca 1/8 la vârsta de 8 ani.

Variabilitatea instalării pubertăţii reduce valoarea normelor de referinţă pentru L. şi G. după vârsta de 10-12 ani.

S-au propus şi formule predictive pentru L. adultă:

– L. adultă ar fi dublul L. de la vârsta de 2 ani.

– După Tanner: L. adultă = L. de la 3 ani × 1,87 pentru băieţi (sau 1,79 pentru fete).

– L. adultă = (L. la 3 ani × 1,27) + 54,9 pentru băieţi şi (L. la 3 ani × 1,29) + 42,3 pentru fete.

Importanţa majoră a factorului genetic a dus la luarea în calcul şi a taliei părinţilor (media L. celor doi), Weech elaborând formula: L. adultă = (0,545 × L. la 2 ani) + (0,544 × talia medie a părinţilor) + 37,1 cm (pentru băieţi), iar pentru fete = (0,545 × L. la 2 ani) + (0,544 × talia medie a părinţilor) + 25,2 cm. Formule şi mai sofisticate iau în calcul şi vârsta osoasă a copilului şi vârsta mamei la menarhă.

Începerea adolescenţei accentuează diferenţele individuale de creştere în L. Creşterea staturală este mai accentuată în lunile de primăvară (cea ponderală mai ales toamna), adesea notându-se absenţa creşterii în lunile de iarnă.

Greutatea reflectă creşterea tuturor dimensiunilor şi este un valoros indicator al creşterii. De aceea se impune cântărirea de rutină a sugarilor.

Greutatea la naştere (G.N.) este de 3-3,5 kg (2,5-4,6 kg). Sub 2,5 kg copilul este considerat subponderal. Unii folosesc noţiunea de „euponderal" (pentru G.N. de 2,8-3,8 kg) şi de „supraponderal" pentru G.N. peste 3,8 kg. G.N. este influenţată de durata gestaţiei, starea de nutriţie şi gabaritul mamei, numărul de sarcini, toxice materne (nicotină, alcool ş.a), altitudine, diverşi factori patologici ca şi o serie de factori încă neelucidaţi. G.N. reflectă starea de nutriţie şi de sănătate a mamei în timpul sarcinii şi este un important factor de prognostic pentru mortalitatea infantilă şi sănătatea copilului.

După naştere survine „scăderea fiziologică în greutate" care cifrează cca 5-10% din G.N. (explicată de pierderile de meconiu şi urină, inadecvatul aport de lapte şi – la prematuri – de dispariţia edemelor „fiziologice"), revenirea la G.N. survenind în 7-10 zile.

Creşterea cifrează apoi săptămânal cca 200 g, în primele 3 luni (deci cca 750-1 000 lunar sau 20-30 g pe zi), cca 140 g în lunile IV-VI (cca 500 g lunar sau 15-20 g pe zi) şi cca 85 g în lunile VII-IX (8-10 g zilnic sau cca 250 g lunar). În lunile X-XII creşterea este de cca 70 g pe săptămână.

Ca atare, G.N. se dublează pe la 4-5 luni, se triplează pe la un an, se va cvadrupla pe la 2 ani, se va multiplica cu 5 pe la 3 ani, cu 6 pe la 5 ani, cu 7 pe la 7 ani şi cu 10 pe la 10 ani. Încetinirea creşterii în G. (asociată cu oarecare diminuare a apetitului), notată după cca 6 luni, alarmează adesea mamele (ele pot fi liniştite explicându-li-se că o menţinere a ritmului din primele 3 luni ar duce, la 14 ani, la o G. de 140-150 kg). Copiii cu G.N. sub cea normală recuperează de obicei rapid („subponderalii" pe la 6 luni, prematurii de gradul I până la 10-12 luni).

Cel de-al doilea an aduce un spor mediu lunar de 200-250 g (băieţii au, în primii doi ani de viaţă, o G. cu cca 500 g mai mare decât fetele).

După vârsta de 2 ani sporul ponderal este de cca 2-2,5 kg pe an, greutatea putând rămâne staţionară săptămâni în şir. Debutul „exploziei" creşterii ponderale prepubertare coincide cu cel al creşterii în L.

Dintre formulele de evaluare a creşterii ponderale menţionăm:

– Formula Herman (pentru copilul peste 1 an): G. = 9 + 2 v (v = vârsta în ani).

– Formula Weech:

$$\text{G. la sugar 3-12 luni} = \frac{\text{vârsta (în luni)} + 9}{2};$$

între 1-6 ani = 8 + 2 v;

între 6-12 ani: $\frac{7 v - 5}{2}$

– Pentru sugar se foloseşte formula Finkelstein: G. = G.N. + (vârsta în luni × 700) pentru 0-6 luni şi G. = G.N. + (vârsta în luni × 600) pentru sugarul de 6-12 luni.

Aprecierea stării de nutriţie a sugarului foloseşte o serie de indicatori bazaţi pe G. sau L.: indicele ponderal (I.P.) reprezentat de raportul G. actuală/G. ideală pentru vârstă (normal 0,9-1,2); indice statural (I.S.) = talia actuală / talia ideală pentru vârstă (normal: 1); indicele nutriţional (I.N.) = G. actuală / G. vârstei taliei (normal: 1). Indicele statural reflectă starea de sănătate şi de nutriţie pe termen lung, iar cel nutriţional reflectă malnutriţia acută, severă.

– **Perimetrul cranian** (P.C.) reflectă, în primii 2-3 ani, creşterea encefalului. P.C. creşte rapid, de la 35 (34-37) cm la naştere, la 40 cm la 4 luni (în primele 3 luni el poate creşte chiar cu 2 cm pe lună) şi cu încă 5 cm la vârsta de 1 an. Această creştere (paralelă cu cea a creierului) însumează deci 10-12 cm în primul an, din care cca 50% în primele 6 luni (ulterior, spre a mai creşte cu încă 10 cm îi vor fi necesari cca 17 ani!). Se estimează că encefalul atinge cca 50% din dimensiunile sale adulte pe la 6 luni, cca 60-66% pe la un an şi cca 75-80% pe la 2 ani (P.C. de 45-47 cm la un an, 48,5 cm la doi ani, cca 50 cm la 6 ani şi 51 cm la 10 ani), volumul de la naştere al creierului dublându-se între 0-6 luni, triplându-se pe la 2 ani şi atingând masa finală pe la 5 ani (vezi fig. 4.1 c, d, k, l).

– **Perimetrul toracic** (P.T.) este, la naştere, cu 1-4 cm mai mic decât P.C. (31-34 cm), atinge cca 47 cm la un an (egalând P.C.), apoi creşte mai rapid decât P.C., depăşindu-l progresiv, aproximativ cu atâţia cm câţi ani are copilul. La naştere diametrul toracic transvers este egal cu cel antero-posterior, ulterior primul crescând mai rapid (pe la 6 ani raportul devine cca 1,5).

– **Perimetrul abdominal** (P.A.) măsoară cca 38 cm la naştere, 44-45 cm la un an şi cca 46 cm la 2 ani (după care este net depăşit de P.T. cu care era aproximativ egal la 2 ani).

– **Suprafaţa corporală** (S.C.), importantă pentru posologia medicamentelor, este de cca 0,25 m^2 la naştere, 0,5 m^2 în primul an şi cca 1 m^2 pe la mijlocul copilăriei (Fanconi). O formulă orientativă (Lassablière) este: S.C.= $T^2 \times 0,92$ (T: talia). Există nomograme pentru S.C., bazate pe cunoaşterea L. şi G.

– **Alte date somato(antropo)metrice**, folosite uneori sunt: plica cutanată, circumferinţa gambei şi a braţului, grosimea tricepsului brahial, diametrul pelvin (biiliac), lărgimea umerilor (diametrul biacromial) s.a.

– **Pubertatea** este perioada dezvoltării caracterelor sexuale secundare şi a maturizării biologice a organelor sexuale, sfârşitul ei marcând debutul adolescenţei, în care creşterea staturală încetează.

Pubertatea începe pe la 11 (9-14) ani la fete şi pe la 13 (11-16) ani la băieţi, debutul fiind puternic influenţat de factori genetici (modelul părinţilor), climatogeografice (latitudinea), de nutriţie ş.a. Debutul ei este marcat de apariţia menarhei (la fete) şi a pilozităţii pubiene (pubarha) la băieţi.

Urmează apoi, succesiv, *la fete:* dezvoltarea sânilor, pilozitatea pubiană, apoi axilară, apariţia (neregulată) a menstrelor, iniţial anovulatorii, modificări morfologice ale coapselor şi trunchiului, instalarea ciclului menstrual regulat ş.a.; *la băieţi:* dezvoltarea pilozităţii (pubiene, axilare, faciale), dezvoltarea testiculelor (proces care se definitivează în cca 4 ani), pigmentarea scrotului, schimbarea vocii, dezvoltarea musculaturii etc.

Există standarde (Tanner ş.a.) care permit evaluarea stadiului dezvoltării sânilor, a organelor genitale externe etc.

Complexele fenomene neuroendocrine ale pubertăţii, determinate de axul hipotalamohipofizogonadal, exercită influenţe importante şi asupra altor organe şi aparate (cord, ficat, stomac, SNC ş.a.) şi se însoţesc de ceea ce se numeşte „sexualizare psihică", proces care va determina întregul comportament sexual al individului.

La pubertate, creşterea staturală recapătă rata de la vârsta de 2 ani, rată ce se va menţine 12-18 luni, sporul statural fiind de cca 10,5 (7-12) cm pe an la băieţi şi cca 9 (6-11) cm pe an la fete.

Creşterea şi dezvoltarea în anii adolescenţei implică o serie de modificări fizice (spre configuraţia adultă, finală), sexuale (maturaţia deplină, inclusiv psihosexuală), concomitent cu adaptări cognitive, emoţionale, socioculturale, de o mare complexitate (creşterea treptată a independenţei, noi motivaţii şi standarde comportamentale, adesea generând difi-

cultăţi în relaţiile cu părinţii. Progresiv se creează simţul datoriei şi al responsabilităţii (este necesară o abordare realistă din partea familiei spre a evita discrepanţele dintre aşteptări şi realizări, generatoare de conflicte serioase).

Variabilitatea individuală este pregnantă, inclusiv în dezvoltarea sistemului reproducător (între 13-16 ani, de exemplu, băieţii pot fi – unii – cu o deplină maturitate sexuală, alţii în stadiul preadolescent). Creşterea liniară încetează la aproximativ 17 ani la fete, 21 ani la băieţi (în general, după terminarea pubertăţii – 16 ani la fete, 18 la băieţi – rata ei este foarte mică).

Creşterea ca proces unitar: aprecierea finală a C. şi D. se va baza pe: *1)* anamneză (circumstanţe pre- şi perinatale, factori de risc, nutriţie, dezvoltare psihomotorie etc.), *2)* examenul fizic (tonus muscular, antropometrie, examen clinic), *3)* examene paraclinice (ORL, oftalmologic, radiologic, test Guthrie etc.) şi *4)* interpretare. Interpretarea, extrem de importantă, va avea în vedere faptul că, în mod normal, copiii diferă mult între ei (secvenţa C. şi D. este aceeaşi la toţi copiii, dar rata acesteia variază de la un copil la altul) şi că unele aspecte ale C. şi D. sunt mai importante decât altele. Astfel, în dezvoltarea psihică, cel mai puţin semnificative sunt achiziţiile motorii, mai fidele fiind masticaţia şi capacitatea de a manipula obiectele, cele mai importante fiind interesul copilului faţă de ceea ce îl înconjoară, rapiditatea răspunsurilor (reacţiilor) sale, puterea de concentrare şi dezvoltarea vorbirii.

Este dificil a separa normalul de anormal (limitele fiind foarte largi). Câteva exemple: sugarul zâmbeşte la 4-6 săptămâni (cu extreme 3 zile-8 săptămâni), şade nesprijinit la 6-7 luni (extreme: 4-12 luni), merge nesusţinut la 12-13 luni (extreme: 8-18 luni) şi pronunţă cuvinte singulare, cu înţeles, la 12 luni (extremele normalului fiind 8-36 luni).

Ca atare, extrem de complexul proces al C. şi D. conferă fiecărui copil, în parte, un tip *unic* de creştere care poate fi net diferit de „normal". În general, o creştere normală este aproape sinonimă cu sănătatea (orice întârziere sau oprire a C. şi D. impune investigarea promptă a cauzelor).

Pentru încadrarea copilului în „normal", mai importantă decât plasarea sa în parametri statistici medii este ca acesta să fie plin de energie, să nu acuze oboseală şi să evoce acea „joie de vivre" caracteristică vârstei. Orice interpretare trebuie să ia în calcul şi factorii genetici!

Dezvoltarea psihomotorie implică, la toate vârstele, comportamentul motor, comportamentul cognitiv, comportamentul verbal şi cel social-afectiv. O sumară trecere în revistă a principalelor achiziţii la sugar include:

– la o lună: uşoară hipertonie a muşchilor flexori, reflex de apucare prezent, reacţionează global la stimuli, urmăreşte cu privirea jucăria în mişcare pe un arc de 45-60°, prezintă reacţii diferenţiate de plăcere, neplăcere;

– la 2 luni: reacţionează la sunete, zâmbeşte persoanelor familiare, gângureşte, urmăreşte cu privirea;

– la 3 luni: îşi ţine capul ridicat, îşi recunoaşte mama, se joacă cu mâinile, emite sunete voioase;

– la 4 luni: şade (sprijinit) perioade scurte, întoarce imediat capul spre persoana care îi vorbeşte, stimulat, râde în hohote;

– la 5 luni: îşi manifestă bucuria în mod zgomotos, deosebeşte persoanele străine de cele familiare;

– la 6 luni: se întoarce de pe spate pe abdomen, transferă jucăria dintr-o mână în alta, şade timp îndelungat (uşor sprijinit);

– la 7 luni: susţinut de axile stă în picioare, şade în şezut nesprijinit, se uită după jucăria care i-a scăpat, emite silabe sporadice, arată preferinţă pentru unele persoane (jucării), caută contactul familial în mod activ;

– la 8 luni: se întoarce de pe abdomen pe spate şi invers, îşi recunoaşte numele, exprimă bucurie, plânge când este certat;

– la 9 luni: susţinut de axile face mişcări de mers, se ridică singur în picioare, apucă obiecte cu două degete (pensa digitală), îşi manifestă hotărât dorinţele;

– la 10 luni: umblă în patru labe, înţelege interdicţia, găseşte jucăria ascunsă sub şervet, înţelege cuvintele frecvent repetate de cei din jur;

– la 11 luni: merge ţinându-se de mobilă, înţelege câteva ordine simple, pronunţă spontan primul cuvânt cu semnificaţie precisă;

– la 12 luni: merge ţinut de o mână, arată la cerere două părţi ale corpului (ochi, nas sau gură); vocabular activ din 2 cuvinte cu sens.

După vârsta de un an jaloanele sunt:

– 15 luni: merge bine (nesprijinit), se aşează şi se ridică singur de la podea, vocabular pasiv îmbo-

găţit, foloseşte „jargonul", vocabular activ compus din 4-6 cuvinte cu sens precis, solicită atenţia;

– 18 luni: începe să alerge, urcă şi coboară trepte, susţinut, aduce la cerere un obiect familiar, vocabular activ compus din 8-10 cuvinte, cere oliţa la timp, îi plac jocurile cu alţi copii;

– 21 luni: aleargă liber, poate merge, de-a-ndăratelea, construieşte la cerere un turn din 4 cuburi, formează propoziţii din două cuvinte (substantiv şi verb);

– 24 luni: urcă şi coboară singur scările, se urcă singur pe scaun, pe pat, construieşte turn din 5 cuburi, face propoziţii din 2-3 cuvinte (substantiv, verb şi adjectiv sau pronume), execută mici treburi casnice;

– 27 luni: începe a pune întrebări, îşi cunoaşte şi pronunţă prenumele, formează propoziţii din mai multe cuvinte, îşi vorbeşte singur când se joacă;

– 30 luni: prinde mingea şi o aruncă, reproduce poezii scurte, cunoaşte sensul pluralului;

– 36 luni: poate urca o scară folosind alternativ picioarele, poate pedala un triciclu, repetă după examinator trei cifre, pune frecvent întrebări, îşi cunoaşte sexul şi vârsta, relatează situaţii din viaţa lui, se apropie în mod activ de alţi copii;

– pe la 4 ani numără corect 4-5 obiecte, desenează linii perpendiculare;

– la 5 ani numără corect 10 sau mai multe obiecte, desenează figuri cu linii duble sau frânte;

– la 6 ani începe a dezvolta capacitatea de a „traduce" noţiuni (concepte) abstracte în cifre şi structuri concrete (exemplu: simţul „T" în litera „T" şi ideea de „2" în cifra „2"), toate funcţiile motorii sunt stăpânite fără dificultate, apare gândirea logică.

Bibliografie selectivă

AUJARD Y., BOURRILLON A., GAUDELUS J.: Pédiatrie. Ellipses, Paris, 1989.

AVERY M.-E., FIRST L.R. (eds.): Pediatric medicine, ed. a 2-a. Williams and Wilkins, Baltimore, 1994.

BEHRMAN R.E., KLIEGMAN R.M. (eds.): Nelson-Essentials of Pediatrics, ed. a 2-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1994.

BEHRMAN R.E., KLIEGMAN R.M., ARVIN A.M. (eds.): Nelson textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Co., 1996.

CIOFU E., CIOFU C.: Esenţialul în pediatrie. Edit. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1997.

GEORMĂNEANU M., ROŞIANU-WALTER A.: Pediatrie, partea a 2-a. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1996.

HAY W.W., GROOTHUIS J.R., HAYWARD A.R., LEVIN M.J. (eds.): Current Pediatric Diagnosis and Treatment. Apleton and Lange, Stamford, Conn, 1997.

IORDĂCHESCU F. (sub. red.): Pediatrie. Edit. Naţional, Bucureşti, 1998.

LOWREY G.H.: Growth and Development of Children, ed. a 7-a. Year Book Medical Publisher INC, Chicago-London, 1978.

ROBINSON M.J., PHELAN P.A. (eds.): Practical Paediatrics, ed. a 2-a. Churchill-Livingstone, 1990.

WATSON E.H., LOWREY G.H.: Growth and Development of Children, ed. a 5-a. Year Book Medical Publishers, 1972.

Capitolul 5

NUTRIŢIE ŞI ALIMENTAŢIE

Carmen Ciofu

PRINCIPII DE NUTRIŢIE LA SUGAR ŞI COPIL

Nutriţia ar putea fi definită ca un ansamblu de funcţii ale organismului care asigură transformarea, asimilarea şi utilizarea alimentelor sau a substanţelor nutritive (alimentaţie parenterală) pentru a se asigura nevoile de creştere şi dezvoltare corespunzătoare vârstei, o activitate fizică şi intelectuală adecvată, promovând o bună stare de sănătate.

Necesarul de apă

Apa, constituent esenţial al organelor şi ţesuturilor, vehicul pentru excreţia metaboliţilor de către rinichi, constituent al sudorii cu rol esenţial în termoreglare, umidificator al căilor respiratorii, este inclusă între substanţele nutritive. Cantitatea de apă din organismul copilului (70-75%) este diferită de cea de la adult (60-65%), iar necesarul de apă la vârstele mici este sensibil mai mare decât la vârsta matură. Pierderile insensibile se raportează la suprafaţa corporală şi, cu cât este mai mic, sugarul are o suprafaţă corporală mai mare, corespunzătoare fiecărui kg/greutate. Se adaugă incapacitatea de concentrare a urinei la vârstele mici şi deci pierderi urinare care depăşesc 40-50% din volumul de lichide ingerat. În condiţii de temperatură ambiantă crescută (sau fototerapie!), precum şi în condiţii patologice (pierderi digestive, lipsă de aport) sugarul mic îşi păstrează cu dificultate balanţa hidrică, având mare tendinţă la deshidratare. Nevoile de lichide depind de vârstă, dar şi de conţinutul caloric al alimentelor. Pentru fiecare 100 kcal sunt necesare 12 g apă, şi aceasta variabil, după raportul diferitelor macronutriente din compoziţia hranei. Sugarul mic, alimentat natural nu necesită suplimentarea cu ceai a aportului hidric, chiar în condiţii de temperatură ambiantă ridicată (tabelul 5.I).

TABELUL 5.I

NECESARUL ESTIMAT DE APĂ LA DIFERITE VÂRSTE (ml/kg/zi)

Sugar		*Copil*	
Prematur cu greutate f. mică	170-200	2 ani	115-125
Nou-născut	100-150	4 ani	100-110
3 luni	140-160	6 ani	90-100
6 luni	130-150	10 ani	70-85
9 luni	125-145	14 ani	50-60
12 luni	120-135	18 ani	40-50

Necesarul de calorii (aportul energetic)

Raţia calorică a sugarului este raţia cu care creşte. O curbă ponderală satisfăcătoare este cea mai bună dovadă a unui aport caloric adecvat. Foamea este un mecanism fidel, ca indicator al nevoilor calorice la sugarul şi copilul sănătos. Acest mecanism începe să funcţioneze după vârsta de 6 săptămâni. Pentru prematuri se doreşte să se obţină postnatal un ritm de creştere egal cu ritmul de creştere intrauterină, ceea ce este posibil cu un aport caloric proporţional mai mare, care să poată susţine acest ritm accelerat (120 cal/kg). Necesarul caloric depinde de vârstă şi el este astfel repartizat: 50 kcal/kg (sugar) sau 20 kcal/kg (adult) reprezintă metabolismul bazal la care se adaugă 12-25 kcal/kg/zi pentru activitate fizică. Necesarul de creştere este egal cu 3-4,5 kcal pentru fiecare gram de spor ponderal. Se prevăd calorii suplimentare pentru acţiunea dinamică speci-

fică a proteinelor (7-8% din cantitatea totală de calorii), precum şi calorii pentru menţinerea echilibrului termic. Pentru nou-născut limita superioară a aportului caloric este de 165-180 kcal/kg/zi, căci peste această limită caloriile nu mai sunt utilizate adecvat pentru creştere. O creştere optimă a nou-născutului se obţine cu 100 cal/kg/zi dacă sursa este laptele matern, cu 10% mai multe calorii dacă sugarul este alimentat artificial. Necesarul caloric în primul an de viaţă se cifrează la 80-120 kcal/kg, urmând ca, pentru fiecare etapă ulterioară de 3 ani, necesarul caloric să scadă cu 10 kcal/kg/zi (tabelul 5.II).

TABELUL 5.II

NECESARUL ENERGETIC ESTIMAT PENTRU PREMATUR, ALIMENTAT ENTERAL (kcal/kg/zi) (după Klaus M., Fanaroff A.)

Metabolism bazal	47
Activitate musculară minimă	4
Stres ocazional prin scăderea temperaturii ambiante	10
Pierderi fecale	15
Creşterea, inclusiv termogeneza care rezultă din metabolizare	45
Total	121

Utilizarea surselor de azot din alimente se face mai eficient în prezenţa unui aport caloric adecvat. Pentru a se obţine o creştere optimă, cu depunere moderată de grăsimi (20%) şi utilizarea maximă a proteinelor este necesar un raport ideal calorii/proteine. Acesta este de 32-35 kcal pentru fiecare gram de proteine. Acest raport asigură o creştere în greutate de 18-20 g/zi. Pentru nevoile creşterii, prematurului cu greutate foarte mică (1180-1500 g, vârsta gestaţională 27-33 săptămâni) i se recomandă un aport caloric de 120 kcal/kg/zi la care aportul de proteine trebuie să fie de 3,2-3,6 g/kg/zi şi raportul calorii/proteine 32-35. Din metabolizarea unui gram de proteine rezultă 4 kcal, pe când din metabolizarea unui gram de lipide – 9 kcal, şi a unui gram de glucide – 4,2 kcal. 40-50% din calorii trebuie să rezulte din arderea hidraţilor de carbon, 35-40% din arderea lipidelor şi sub 10% din metabolizarea proteinelor.

Necesarul de proteine

Proteinele sunt constituenţi obligatorii ai alimentelor pentru copii, fiind macronutriente cu rol esenţial pentru creştere. Sursa exclusivă de proteine din alimentaţia primelor luni de viaţă este laptele uman sau formulele care asigură un aport adecvat calitativ şi cantitativ. Cazeina, zerul şi oul sunt considerate surse ideale de proteine, deoarece conţin toţi aminoacizii esenţiali. Din cei 24 aminoacizi, 9 sunt esenţiali (nu pot fi sintetizaţi şi trebuie să se găsească obligatoriu în hrana copilului mic). Aceştia sunt: treonina, valina, leucina, izoleucina, lizina, triptofanul, fenilalanina, metionina şi histidina. Dacă ne referim la prematur, se adaugă şi arginina, cistina şi taurina. Taurina se găseşte în cantitate mare în laptele uman şi ea se adaugă în formulele pentru prematuri, deoarece aceştia nu o pot sintetiza din cauza unor deficienţe enzimatice legate de vârstă. Are rol în sinteza substanţelor neurotransmiţătoare şi în desăvârşirea funcţiilor retinei. Unele proteine din laptele uman nu sunt absorbite (lactoferina, IgAs), dar ele conferă calităţile antiinfecţioase ale laptelui uman, neavând rol în nutriţie. Proteinele din alimentaţie care nu sunt specio-specifice (alte surse decât laptele uman) pot deveni alergenice (fiind antigenice). Orice copil cu anamneză familială pozitivă pentru alergie poate să dezvolte alergie la proteinele laptelui de vacă. În aceste cazuri se recomandă „întârzierea" introducerii în alimentaţie a proteinelor „străine" (carne, peşte, ou) peste vârsta de 6 luni. Prelungirea alimentaţiei naturale este o metodă eficientă de evitare a alergiei alimentare. Procesul industrial de preparare a formulelor scade potenţialul alergogen al proteinelor din laptele de vacă. Necesarul de proteine variază cu vârsta şi ritmul de creştere, precum şi cu calitatea sursei utilizate. Pentru prematurul cu greutate foarte mică la naştere, necesarul de proteine recomandat este de 3,2-3,6 g/kg/zi, dar sunt autori care acceptă şi 4 g/kg pentru a asigura un ritm de creştere postnatal identic cu ritmul de creştere intrauterin. Pentru toată perioada de sugar necesarul de proteine este de 2,2-2 g/kg/zi, pentru ca între 1-3 ani să fie de 23 g/zi, între 4-6 ani de 30 g/zi, între 7-10 ani de 34 g/zi, iar la adolescent să ajungă la 50 g/zi. Regimurile hiperproteice la vârstele mici conduc la acidoză şi creşterea valorilor ureei. Regimul hipoproteic are ca efect edeme hipoproteice sau malnutriţie de tip kwashiorkor. Regimurile alimentare hipoproteice au efecte complexe, căci se vorbeşte de un raport optim între mineralele din alimentaţie (mg) şi cantitatea de proteine (g).

Necesarul de hidraţi de carbon

Glucidele sunt macronutriente utilizate în organism ca sursă de calorii. Singura formă de depozitare a hidraţilor de carbon este glicogenul, aflat în ficat şi muşchi. Se găsesc în alimente sub formă de monozaharide (glucoza, galactoza, fructoza), dizaharide (lactoza, sucroza, maltoza) sau polizaharide (amidon). Necesarul de hidraţi de carbon este egal cu cantitatea care asigură 40-50% din nevoile calorice ale copilului. Un regim hipoglucidic (sub 15% din nevoile calorice) conduce la cetoza de foame, iar un regim cu exces de hidraţi de carbon conduce la hiperponderalitate şi obezitate. Nevoia de glucide este de 12 g/kg/zi pentru sugar şi copilul mic şi de 10 g/kg pentru celelalte vârste. Pentru prematur, nou-născut şi sugarul din primele 4-5 luni, sursa de hidraţi de carbon este reprezentată de laptele uman sau formule în care concentraţia de lactoză este de 7% şi reprezintă aproape în exclusivitate oferta de hidraţi de carbon. Pentru digestia lactozei este necesară lactaza, enzimă situată la nivelul marginii în perie a epiteliului intestinal. O parte din lactoză rămâne neabsorbită şi ajunge în lumenul intestinului gros, unde este fermentată de către flora intestinală, asigură un pH acid al scaunelor şi favorizează dezvoltarea lactobacilului bifidus. pH-ul acid favorizează şi absorbţia calciului şi fosforului. Prematurii cu vârsta de gestaţie de 30-34 săptămâni au o activitate a lactazei scăzută, 50% faţă de valoarea activităţii nou-născutului la termen, de aceea ei pot să nu tolereze formule cu conţinut standard de lactoză (7%). Glucoza se absoarbe printr-un mecanism de transport activ în conjuncţie cu sodiul cu care se absoarbe echimolar. Glucoza se poate absorbi fără hidroliză şi deci nu necesită nici o intervenţie enzimatică. Amidonul, polimer de glucoză se găseşte în forma liniară sau cu structură ramificată (amilopectine). În condiţii normale digestia amidonului este asigurată de amilaza de origine pancreatică sau salivară. Nou-născutul digeră amidonul cu ajutorul glucoamilazei intestinale. Rezultă produşi intermediari care sunt hidrolizaţi până la stadiul de glucoză de către sucrază, izomaltază şi maltazo-glucoamilază. Deşi au existat dispute în literatură, s-a demonstrat că nou-născutul poate digera amidonul.

Fibrele (pectina, celuloza, lignina, hemiceluloza), care nu se digeră şi nu sunt surse de calorii, fac parte de asemenea din grupa hidraţilor de carbon. Fibrele lipsesc din alimentaţia sugarului până în momentul în care se introduc alimente solide (diversificare). Ele participă la consistenţa scaunelor şi la reglarea tranzitului intestinal, absorb apa, acizii organici şi mineralele. Nu există date despre rolul fibrelor în reglarea funcţiei intestinale a sugarului, deşi rolul de reglator al tranzitului intestinal îndeplinit de supa de morcov este binecunoscut din pediatria clasică. Pentru viitor s-a născut ideea de a se introduce fibre în formulele pentru sugari, care ar putea eventual rezolva problema colicilor. Se estimează însă că fibrele din formule ar putea avea şi efecte nedorite asupra absorbţiei substanţelor minerale, de aceea există încă reţineri din partea cercetătorilor în a se face această recomandare.

Necesarul de lipide

Lipidele din alimentaţie sunt cea mai importanta sursă energetică, dar li se atribuie şi un important rol structural şi de vehicul pentru vitaminele liposolubile. Majoritatea surselor alimentare naturale de lipide sunt reprezentate de trigliceride (98%). Acizii graşi care intră în compoziţia acestora au catene cu lungime variabilă (de la 4 la 24 atomi de carbon) şi un număr variabil de legături simple sau duble (nesaturate). În funcţie de poziţia dublei legături (w3 sau w6), acizii graşi nesaturaţi au funcţii biologice distincte. Absorbţia şi rolul biologic al diferitelor tipuri de acizi graşi variază mult. Digestia şi absorbţia sunt de asemenea diferite în raport cu lungimea catenelor. Trigliceridele cu lanţuri medii (C:8-C:10) se absorb intact, fără hidroliză prealabilă, direct în circulaţia portală. Acestea, cunoscute sub denumirea internaţională de MCT (*medium chain triglycerides*) sunt constituenţi indispensabili ai produselor dietetice pentru sugar, care sunt indicate în afecţiuni în care există tulburări de absorbţie intestinală.

Acizii graşi esenţiali (EFA: *essential fatty acids*) nu pot fi sintetizaţi în organism, de aceea ei trebuie să se găsească obligatoriu în sursa de alimente. Este vorba de acidul linoleic (C18:2w6), acidul linolenic (C18:3w3) şi acidul arahidonic (C20:4w6), ultimul fiind considerat facultativ, deoarece s-a demonstrat că ar putea fi sintetizat in vivo din acidul linoleic. Acidul linoleic din formule trebuie să acopere 3% din calorii (300 mg/kcal).

PUFA (*poliunsaturated fatty acids*) sunt componente majore ale lipidelor structurale, care alcătuiesc membranele celulare cu rol vital în funcționalitatea acestora (menținerea integrității membranelor și a funcției enzimelor acestora). PUFA au rol în transportul transmembranar, permeabilitatea și afinitatea receptorilor membranelor celulare. Ei au rol în imunitate ca precursori ai eicosanoidelor, reglatori ai metabolismului colesterolului și rol specific în dezvoltarea creierului și a retinei. Deficiența lor conduce la creșterea susceptibilității la infecții (modificări structurale ale membranei limfocitare). Efectul antiinflamator al acizilor grași w3 este legat de inhibarea producției de citokine. Se știe că 60% din materialul structural al creierului este alcătuit din lipide, dar componentele majore sunt alcătuite din acidul docosahexaenoic (22:6w3) și acidul arahidonic (20:4w6).

Acizii grași polinesaturați cu catenă lungă (C20-C22) cunoscuți sub denumirea internațională de LCP (*long chain polyunsaturated fatty acids*) sunt componente integrale ale membranelor celulare cărora le asigură permeabilitatea și activitatea enzimelor legate de membrană. LCP au rol particular în dezvoltarea creierului fătului și sugarului mic și în ultimele luni de sarcină se remarcă un eficient transport transplacentar al acestora, pentru ca în perioada postnatală sursa lor să fie reprezentată de laptele matern. Doar cele mai noi formule speciale pentru alimentarea nou-născuților și prematurilor (formulele de ultimă generație) conțin LCP, deoarece chiar un nou-născut la termen are capacitate limitată de desaturare a acizilor grași.

Concentrația ridicată a colesterolului din laptele matern a atras atenția asupra posibilului rol al acestuia în dieta primei perioade de vârstă. Se știe că este precursorul hormonilor cu structură sterolică și are rol în formarea membranelor celulare. Colesterolul poate fi sintetizat în procent scăzut de ficatul copiilor prematuri, de aceea formulele speciale pentru prematurii cu greutate foarte mică trebuie să conțină 5 mg/dl colesterol pentru a promova un ritm de creștere optim.

Necesarul de lipide în alimentație este egal cu cantitatea de lipide care să asigure prin ardere 35-40% din totalul rației calorice. Pentru sugar această cantitate este egală cu 3,5-6 g/kg/zi și ea se majorează la 4,5 g/kg/zi la vârsta de 1-3 ani, după care rația lipidică se stabilizează la 2 g/kg/zi. Se vorbește și de un minimum lipidic care pare a fi 1,5 g/kg/zi. În schimb, dacă lipidele acoperă 60% din totalul caloriilor, apare cetoza.

Necesarul de electroliți și oligoelemente

Sodiul – este principalul electrolit al organismului. Se pare că nevoia de sodiu este de 2,5 mmol/kg pentru nou-născut (este inclus și necesarul pentru creștere). Necesarul de sodiu scade dramatic la adult, vârstă la care este de numai 0,7 mmol/kg. Dacă raportăm necesarul de sodiu la calorii, acesta este de 2,5 mmol/100 kcal. Deoarece sodiul nu se găsește în cantitate îndestulătoare în alimente, sarea de sodiu se adaugă în mâncare. Un regim obișnuit al unui adolescent conține 100/300 mmol/zi. Laptele de vacă are un conținut ridicat de sodiu (23 mmol/l, în comparație cu laptele uman, care are numai 6,5 mmol/l), de aceea alimentarea precoce a sugarului cu lapte de vacă induce o concentrație osmotică ridicată, care, în condiții obișnuite, este compensată de excreția renală și nu este urmată de hipernatremie. Această problemă apare doar la vârstele foarte mici (prematuri și nou-născuți), când există imaturitatea funcției renale. S-a susținut de asemenea că un aport excesiv de sodiu în perioada de sugar ar predispune la hipertensiune arterială la maturitate.

Potasiul – este un electrolit predominant intracelular (98%), cea mai mare cantitate din organism aflându-se la nivelul mușchilor scheletici. Necesarul de potasiu este de aproximativ 2,5 mmol/100 kcal, sursa fiind reprezentată de carne, lapte, cartofi, fructe.

Calciul – este constituentul esențial al oaselor și dinților (99%). În ultimul trimestru de viață intrauterină acreția de calciu este de 120-150 mg/zi, cantitate care postnatal nu este acoperită nici de laptele uman care conține calciu cu o foarte bună biodisponibilitate (40 mg/100 kcal). Nou-născuții alimentați cu lapte de vacă dezvoltă convulsii hipocalcemice de cauză nutrițională, mai ales pentru că li s-a oferit un aport inadecvat calciu/fosfor (exces relativ de fosfor). Osteopenia foștilor prematuri este o adevărată problemă cu care ne confruntăm în practică, de aceea formulele de start conțin 70-80 mg/dl calciu. Formulele fără lactoză induc o scădere a aportului de calciu cu 20%, prin scăderea absorbției paracelulare de calciu favorizată de lactoză. Cantitatea de calciu din organism variază cu vârsta; la naștere

cantitatea de calciu este de 8 g/kg, pentru ca la adolescenţă să ajungă la 19 g/kg. Această creştere este realizată printr-un aport zilnic de calciu care se cifrează la 180-200 mg. Pentru primele 4 luni de viaţă necesarul zilnic de calciu este de 177 mg (Fomon). El scade la 70 mg/zi între 3-4 ani, pentru a creşte în preajma pubertăţii la 380 mg/zi. Recomandările dietetice sunt în discrepanţă cu aceste nevoi. De exemplu, în Regatul Unit al Marii Britanii se recomandă să se primească zilnic 600-700 mg calciu de la naştere până la 18 ani! *Codex alimentarius* recomandă pentru sugar 50 mg/100 kcal sau 400-600 mg/zi, iar pentru prematur aportul recomandat este de 70-140 mg/100 kcal.

Fosforul – este un constituent principal al oaselor (80%) şi muşchilor (9%) având importante roluri structurale (intră în componenţa fosfolipidelor, nucleotidelor şi ATP-ului). Acreţia intrauterină de fosfor în ultimul trimestru de gestaţie este de 75-85 mg/kg/zi. Aportul postnatal asigură o creştere a cantităţii de fosfor de la 17 g (la nou-născut) la 700 g (la adult). Fomon a sugerat că acreţia de fosfor în cursul procesului de creştere este în medie de 90-100 mg/zi, dar necesarul de fosfor în primele 4 luni de viaţă este de 160 mg/zi, pentru ca la vârsta de 3 ani să scadă la 120 mg/zi. Raportul calciu/fosfor în organism este de 1,7 la naştere şi el creşte la 2 la adult, raport care nu se regăseşte în majoritatea surselor de alimente. Formulele pentru sugari propun însă un raport Ca/P de 2/1 sau 1,8/1. Laptele uman conţine 15 mg/dl P, ceea ce explică parţial osteopenia sugarilor alimentaţi natural exclusiv peste vârsta de 6 luni.

Magneziul – este cel mai important cation bivalent intracelular. Cantitatea de Mg la nou-născut este de 760 mg, pentru ca la adultul tânăr această cantitate să se majoreze la 28 g, ceea ce înseamnă o acreţie de Mg de 4 mg/zi. Jumătate din cantitatea de Mg se găseşte la nivelul oaselor, restul în ţesuturile moi, cofactor enzimatic la nivelul mitocondriilor, precum şi ion cu rol important în menţinerea excitabilităţii neuromusculare. Mg este un constituent important al clorofilei şi se găseşte în abundenţă în legumele verzi. Se recomandă un aport zilnic de 60 mg/zi pentru sugar, care va creşte la 300-400 mg/zi la adolescent. Hipomagneziemia este rareori de natură alimentară şi reprezintă mai des tulburări de homeostazie.

Fierul – este constituentul principal al hemoglobinei şi mioglobinei. Se mai găseşte în citocromi sau sub formă de fier de depozit (feritina) în ficat şi splină. Fierul circulă în sânge legat de o β-globulină, transferina, care în mod normal este saturată doar 30-40%. Cantitatea de fier în momentul naşterii este 250-300 mg (75 mg/kg). Ea se amplifică la adult până la 4 g (60 mg/kg), ceea ce corespunde reţinerii zilnice a unei cantităţi de fier de 0,5 mg/zi pentru nevoile de creştere. Se contează pe o absorbţie a fierului din alimente de 10%, dar acest procent este influenţat de numeroşi factori. Astfel, fierul conţinut în spanac se absoarbe în cantitate de 1-2% (!), în comparaţie cu fierul din carne, care se absoarbe în procent de 10-20% (hemul şi mioglobina se absorb intacte prin mucoasa intestinală). Depozitele de fier existente la naştere sunt suficiente până la vârsta de 4 luni, astfel că alimentaţia lactată, chiar fară supliment de fier, nu conduce la apariţia anemiei feriprive de cauză nutriţională. Prematurii necesită însă suplimentarea alimentaţiei cu fier (care se adaugă în formulă), cu condiţia să fie tolerat digestiv. Anemia din primele 6-8 săptămâni de viaţă nu este de cauză nutriţională, ci se datoreşte scăderii cantităţii de Hb şi a precursorilor eritroizi, prin inhibiţia postnatală tranzitorie a eritropoiezei, precum şi duratei de viaţă mai scurte a hematiilor încărcate cu Hb fetală. Demonstrarea unei absorbţii mai scăzute a fierului în primele 2 luni de viaţă se datoreşte unor depozite saturate de fier. Între 4-6 luni, depozitele se golesc şi cresc precursorii eritroizi. Abia după vârsta de 6 luni cantitatea de fier necesară creşterii depinde exclusiv de sursele alimentare. Necesarul de fier recomandat este de 6 mg/zi pentru primele 5 luni şi de 10 mg/zi până la vârsta de 1 an. Pentru prematuri se recomandă zilnic un aport de 2 mg începând cu vârsta de 2 luni. Laptele matern are un conţinut scăzut în fier, dar cu o absorbţie de 40% (condiţionată de prezenţa lactazei, lactoferinei, a acidului ascorbic şi a cantităţii relativ scăzute de cazeină). Formulele de lapte care nu sunt îmbogăţite cu fier conţin 0,07-0,14 mg/100 ml, pe când formulele de start îmbogaţite conţin 0,7-0,9 mg/100 ml, iar cele de continuare 0,7-0,14 mg/100 ml. Dacă se creşte mai mult cantitatea din fier din formule, se interferează absorbţia celorlalte oligoelemente.

Zincul – este constituentul unor metaloenzime sau al unor depozite hepatice. Se găseşte în cantitate mare în colostru şi concentraţia sa scade în laptele

matur. Un sugar alimentat natural primeşte 2 mg/zi sau 0,15-0,40 mg/kg/zi. Conţinutul în zinc al laptelui uman este relativ mic, dar suficient pentru a avea efect protector împotriva acrodermatitei enteropatice descrise la sugarii înţărcaţi, probabil şi prin prezenţa acidului picatinic (metabolit al triptofanului) cu care zincul formează complexe uşor absorbabile. Prezenţa fibraţilor (lapte de soia) scade absorbţia zincului. Pentru formulele de start conţinutul în zinc recomandat este de 200-300 µg/100 ml, pe când pentru formulele de continuare concentraţia de zinc recomandată este de 350 µg/100 ml.

Cuprul – se găseşte în depozitul hepatic în momentul naşterii în cantitate de 50% din întreaga cantitate din organism. Doar prematurii care au depozite insuficiente pot prezenta deficit de cupru între 3-6 luni în cazul în care nu au fost alimentaţi cu formule îmbogăţite. Cuprul din laptele uman, deşi aflat în cantitate mică, dispune de o foarte bună biodisponibilitate. Adaosul de cupru în formule creşte potenţialul de oxidare al acizilor graşi, de aceea doar unele formule de start sunt îmbogăţite cu 40 µg/100 ml cupru.

Iodul – este absolut necesar sintezei hormonilor tiroidieni. Principala sursă de iod sunt alimentele, pentru că apa este o sursă insuficientă de iod. Cantitatea de iod din sol (sursa pentru plante şi animale) este extrem de variabilă. Necesarul de iod pentru adult este de 50-100 µg/zi, dar este necesară o suplimentare de 25-50% în timpul sarcinii sau femeii care alăptează (pentru a compensa pierderile prin glanda mamară). Cele mai importante surse alimentare de iod sunt animalele marine (300-3 000 µg/kg), în comparaţie cu peştii de apă dulce care asigură doar 20-40 µg/kg. Pentru multe zone de pe glob doar consumul sării iodate asigură necesarul de iod. Prematurul trebuie să primească 30-40 µg/kg/zi, pe când pentru nou-născutul la termen o cantitate de 7-10 µg/kg/zi este suficientă. Formulele pentru sugari trebuie să conţină 35 µg/dl, nivel de iod considerat maxim (recomandările minime pentru formule sunt de 10-20 µg/dl).

Necesarul de vitamine

Vitaminele, descoperite în prima jumătate a secolului XX, sunt cofactori obligatorii pentru metabolism şi creştere. Au fost clasificate în: liposolubile (A, D, E, K) şi hidrosolubile (grupul vitaminelor B şi vitamina C). Necesarul de vitamine este asigurat de o alimentaţie echilibrată, dar el variază în funcţie de vârstă şi de compoziţia alimentelor. De exemplu, cantitatea de vitamină B_6 este raportată la cantitatea de proteine din alimentaţie, nevoia de vitamină E este în relaţie cu cantitatea de acid linoleic din dietă etc.

Vitamina A (retinolul). Se găseşte în cantitate mare în lapte, ou, ficat de peşte. Provitamina A (β-caroten) este însă de origine vegetală (sfeclă, morcov). Funcţia principală a retinolului este sinteza rodopsinei în celulele cu conuri din retină. Nevoia zilnică este de 10 µg/kg/zi, egală cu 30 U.I./kg/zi, deşi dozele recomandate pentru sugari sunt de 450 µg/zi, iar pentru copil de 750 µg/zi. Hipovitaminoza A are ca prim semn scăderea vederii la întuneric, iar în forma declarată este cunoscută sub numele de xeroftalmie (cornee uscată). Se întâlneşte în ţările Asiei de Sud-Est, unde alimentaţia conţine mult orez, aliment care nu conţine vitamina A. Formulele pentru sugari asigură 250 U.I./100 kcal.

Vitamina D. Este indispensabilă pentru creştere şi reglarea metabolismului fosfocalcic, inclusiv osificare. Sursa principală de vitamină D îşi are originea în piele, unde 7-dehidrocolesterolul furnizat de alimente de origine animală se transformă sub acţiunea razelor ultraviolete în colecalciferol (vitamina D_3). Pentru ţările cu climat rece şi temperat se contează pe surse alimentare de vitamină D (peşte, ou, unt) sau pe administrare medicamentoasă (în primul an de viaţă). Laptele uman conţine o cantitate mică de vitamină D liposolubilă, dar rahitismul apare rar la sugarul alimentat natural, probabil prin coexistenţa unui produs hidrosolubil (sulfat de vitamină D) şi a unui raport optim Ca/P. Laptele de vacă care conţine cantităţi mici de vitamină D şi un raport inadecvat Ca/P este considerat un aliment rahitigen. Doza de vitamină D recomandată pentru toate vârstele este 400 U.I./zi (10 µg). Nici formulele de lapte îmbogăţite în vitamină D (40 µg/100 kcal) nu acoperă necesarul, astfel că, pentru condiţiile climatice ale ţării noastre, adaosul medicamentos zilnic de vitamină D până la vârsta de 1 an este o practică obligatorie.

Vitamina E. Este considerată esenţială pentru creştere şi dezvoltare. Se găseşte în două grupe de substanţe naturale: tocoferoli (α, β, γ, δ) şi tocotrienoli. Cel mai activ biologic este α-tocoferolul. Doza

recomandată pentru primul semestru de viaţă este 3 mg/zi pentru ca pentru perioada următoare de 6 luni să crească la 4 mg/zi. Se recomandă 0,5 mg α-tocoferol pentru 100 cal şi 0,5 mg pentru fiecare gram de acid linoleic (0,9 mg pentru 1g PUFA). S-au acceptat ca normale următoarele valori: α-tocoferol ≥ 0,3 mg/dl (copil) sau ≥ 0,5 mg/dl (adult), raportul vitamină E/lipide totale ≥ 0,6 mg/g la copil şi ≥ 0,8 mg/g la adult. Administrarea medicamentoasă a vitaminei E la prematuri are efect favorabil în prevenirea retinopatiei prin prematuritate. Cel mai important rol biologic al vitaminei E este atribuit acţiunii antioxidante, prevenind distrucţia PUFA. Deficienţa de vitamină E la prematuri poate induce o formă de anemie hemolitică. Sursele naturale de vitamină E sunt reprezentate de uleiurile vegetale (soia, floarea soarelui).

Vitamina K. Este vorba de un grup de 10 compuşi liposolubili cuprinşi în această denumire, unii întâlniţi în vegetale verzi şi alţii sintetizaţi de către bacteriile de putrefacţie din lumenul intestinal. Au fost sintetizaţi şi analogi hidrosolubili de vitamină K (fitomenadiona), utilizaţi în scopuri terapeutice. Sursa intestinală de vitamină K este suficientă, dar numai în 3 situaţii se semnalează hipovitaminoză K, şi anume la nou-născuţi, înainte de colonizarea intestinului cu floră, în sindroame de malabsorbţie, inclusiv atrezie biliară sau după terapie antibiotică orală cu antibiotice cu spectru larg. Alimentarea sugarului cu formule de soia nesuplimentate cu vitamină K poate avea acelaşi efect. Deficienţa de vitamină K conduce la tulburări de sinteză a factorilor de coagulare şi este mai frecventă la sugarii alimentaţi exclusiv natural (în afara oricărei stări patologice), laptele uman asigurând o cantitate minimă de vitamină K la nou-născut. Supradozarea fitomenadionei favorizează hiperbilirubinemia mai ales la prematurul care asociază şi deficit de G6PD.

Vitamina B_1 (tiamina). Este coenzima enzimelor de decarboxilare; se găseşte în ficat, carne şi germeni de cereale. Necesarul zilnic este de 40 µg/100 kcal, cantitate acoperită de alimente cu excepţia populaţiilor care se hrănesc cu orez decorticat (15 µg/100 kcal) şi care dezvoltă beri-beri.

Vitamina B_2 (riboflavina). Este încorporată în flavin-nucleotide, având rol oxidoreducător. Este distribuită larg în sursele alimentare (lapte, vegetale, carne). Doza recomandată este de 100 µg/100 kcal.

Vitamina B_6 (piridoxina). Formează grupul prostetic al aminotransferazelor, participând de asemenea la conversia triptofanului în acid nicotinic. Deficienţa nutriţională este excepţională, piridoxina găsindu-se în foarte multe alimente. Necesarul de vitamină B_6 depinde de cantitatea de proteine ingerată. Doza zilnică recomandată este 0,4 mg/zi la 1 an şi de 2 mg/zi până la 18 ani sau 35 µg/100 kcal.

Acidul nicotinic (niacina). Este coenzima pentru NAD şi NADP cu rol oxidoreducător şi este larg răspândită în sursele alimentare ale omului. Sinteza niacinei are loc şi în organism din triptofan, cu participarea vitaminelor B_1, B_2 şi B_6 dacă aportul oral de vitamină este insuficient. Aceasta presupune însă un aport oral adecvat de triptofan. Necesarul este de 250 µg/100 kcal şi aceasta este şi cantitatea recomandată în formule.

Vitamina B_{12} (ciancobalamina). Are structura asemănătoare inelului porfirinic; are nevoie pentru absorbţie de o glicoproteină secretată de celulele parietale ale stomacului (factor intrinsec). Este cofactor enzimatic şi are rol în mielinizarea sistemului nervos. Deficienţa de vitamină B_{12} conduce la anemie pernicioasă. Nevoia de vitamină B_{12} variază între 0,3 µg/zi la sugar până la 3 µg/zi la adolescent.

Vitamina C (acidul ascorbic). Spre deosebire de plante şi unele animale care o sintetizează din glucoză, sursele de vitamină C pentru om sunt de natură alimentară exclusivă. Numeroase implicări în procesele metabolice fac să fie indispensabilă unei nutriţii adecvate. Sursele principale sunt fructele, în special citricele şi vegetalele verzi. Tratamentul termic al alimentelor distruge vitamina C. Se recomandă doze zilnice de 20-30 mg/zi.

Acid folic (vezi capitolul 13 „Anemii megaloblastice").

ALIMENTAŢIA SUGARULUI ŞI COPILULUI MIC

Compoziţia laptelui uman

Laptele uman este considerat alimentul ideal pentru hrănirea sugarului în primele 6 luni de viaţă, fiind specific speciei. Valoarea energetică de 67 kcal/100 ml variază (64-72,3 kcal/100 ml) în funcţie de factori socioeconomici, starea nutriţională a mamei, paritate,

momentul zilei şi distanţa faţă de data naşterii. Conţinutul energetic variază pe măsură ce perioada de lactaţie progresează şi această variaţie este interpretată ca fiind o adaptare la nevoile sugarului. Valoarea energetică a laptelui uman acoperă nevoile energetice din primul trimestru de viaţă, care după ultimele determinări sunt de 95 kcal/kg/zi. Nevoile energetice sunt asigurate de compoziţia în macronutriente (proteine, lipide, hidraţi de carbon). Colostrul conţine proteine mai multe, adaptate necesităţilor nou-născuţilor.

Proteinele laptelui uman sunt de 2 g/100 ml în colostru şi apoi scad la 1,1 g/100 ml (0,7-2,1 g/100 ml). Ele sunt alcătuite din seroproteine, cazeină, proteine de membrană a globulelor de grăsime şi proteine celulare (tabelul 5.III). În mod clasic se consideră că raportul cazeină/seroproteine este invariabil în laptele uman (40/60), dar cercetări recente au stabilit că şi acest raport este variabil (10/90-50/50) în funcţie de momentul lactaţiei.

TABELUL 5.III

COMPOZIŢIA ŞI CONCENTRAŢIA PRINCIPALELOR PROTEINE DIN LAPTELE MATERN
(după Ghraf R., Falkner F., Kleinman R.)

Fracţiunea proteică	*Componente*	*Concentraţie*
Cazeină	β-cazeina	200-476 mg/100 ml
	γ-cazeina	urme
	k-cazeina	30 mg/100 ml
	αs1-cazeina	urme
Seroproteine	α-lactalbumina	50-480 mg/100 ml
	seroalbumina	20-177 mg/100 ml
	lactoferina	130-1 650 mg/100 ml
	feritina	2,1-900 µg/100 ml
	IgA secretor	26-4 080 mg/100 ml
	proteine derivate din celule	10 mg/100 ml
	alte proteine	variabil

În primele 3 luni de lactaţie, conţinutul în aminoacizi esenţiali este însă stabil (53%) şi asigură necesarul de creştere al sugarului. Azotul neproteic, reprezentând 20-30% din întreaga cantitate de azot (350-560 mg/l) are cea mai mare valoare din laptele tuturor speciilor de mamifere. Este reprezentat în special de aminoacizi liberi, al căror nivel variază în cel mai înalt grad cu starea de nutriţie a mamei. Cei mai importanţi dintre aceştia sunt: acidul glutamic (sursa de acid α-cetoglutaric necesar ciclului acizilor tricarboxilici, substrat energetic pentru enterocit, element de facilitare a transferului intestinal de zinc) şi taurina (ameliorează absorbţia lipidelor, favorizează colonizarea intestinului cu lactobacil bifidus cu rol de neuromodulator, neurotransmiţător). Taurina nu va fi încorporată în proteine, dar concentraţia ei este mai ridicată în colostru decât în laptele matur.

Hidraţii de carbon din laptele uman sunt reprezentate de mono-, di- şi oligozaharide, dar şi de glicoproteine şi glicosfingolipide. Lactoza (alcătuită dintr-o moleculă de glucoză şi una de galactoză) este principalul constituent din grupa acestor macronutrienţi şi se găseşte în laptele uman într-o concentraţie de 6-7 g/100 ml. Lactoza nu are numai valoare energetică, ci are şi rolul de a stimula sinteza lactazei intestinale, este unica sursă de galactoză (cu rol major în mielinizarea sistemului nervos), favorizează metabolizarea calciului şi fosforului şi, prin fermentare, permite un pH intestinal acid, mediu optim pentru dezvoltarea microflorei. Oligozaharidele sunt reprezentate din 9 structuri, dintre care ginolactoza are rol de factor bifidus cu rol de apărare intestinală.

Lipidele laptelui uman (3-6 g/100 ml) sunt reprezentate în procent de 98-99% din trigliceride, în timp ce colesterolul, esterii de colesterol şi fosfolipidele reprezintă doar 1-2%. Compoziţia şi nivelul lipidelor variază remarcabil cu momentul post-partum, observându-se o creştere progresivă a concentraţiei lipidelor până în a 21-a zi de lactaţie şi apoi după 3 luni, probabil prin creşterea sintezei intramamare, acoperind nevoile calorice în creştere, paralel cu maturarea tubului digestiv. Unii autori au denumit această creştere progresivă a concentraţiei lipidelor ca „factor de saţietate". Concentraţia acizilor graşi cu catenă lungă (C13:0 până la C20:4) este mult mai ridicată în colostru în comparaţie cu laptele matur. Concentraţia acizilor graşi polinesaturaţi scade semnificativ în cursul lactaţiei, în timp ce acidul linoleic se menţine în concentraţie ridicată tot timpul lactaţiei. Acizii graşi polinesaturaţi cu catenă lungă se găsesc în concentraţie de 25-42 mg/100 ml, ceea ce reprezintă 0,76-1,62% din cantitatea totală de lipide a laptelui uman. Aceştia sunt precursorii lipidelor structurale, ca şi a prostaglandinelor, leucotrienelor şi tromboxanilor. Concentraţia de colesterol din laptele uman (liber şi esterificat) scade în timpul lactaţiei, fiind în laptele matur de 10-20 mg/100 ml. Este un component important al membranelor celulare şi un precursor al acizilor biliari, al hormonilor

sexuali, al vitaminei D_3, având rol esențial în mielinizarea sistemului nervos central.

Compoziția electrolitică a laptelui uman variază cu momentul lactației. Sodiul și clorul scad în laptele matur în comparație cu colostrul și ajung la 12 mmol/l pentru Na, 17 mmol/l pentru K și 13 mmol/l pentru Cl. Calciul este substanța minerală esențială din compoziția laptelui mamiferelor, a cărui concentrație variază enorm în cursul lactației. 20% se află legat de grăsimi, 43% de seroproteine, 33,6% în fracțiuni moleculare cu greutate mică și doar 2,3% legat de cazeină. Raportul Ca/P este însă constant, iar conținutul în calciu al laptelui nu depinde nici de starea nutrițională a mamei și nici de adaosul de vitamină D. Concentrația de calciu este în medie de 350 mg/l, în timp ce concentrația de fosfor este de 170 mg/l. Raportul Ca/P relativ constant este 2,7 în colostru și 2 în laptele matur. Fosforul se leagă preferențial de IgA secretor și lactoferină. Concentrația magneziului este variabilă și ea cu momentul lactației, dar se situează în medie la 35-40 mg/l. Conținutul în fier al laptelui uman descrește logaritmic cu perioada de lactație și variază larg între 65-5 000 µg/l fără legătură cu nivelul seric al mamei sau suplimentarea cu fier a dietei acesteia. Un procent de 1-4% din fierul din lapte este legat de lactoferină. Pentru primele 4 luni de viață (când sugarul își dublează greutatea) depozitele de fier prezente la naștere unui nou-născut la termen asigură necesarul de fier și o sursă alimentară exogenă de fier nu este obligatorie. Dar, după 4 luni, pentru a-și menține un nivel adecvat de fier, copilul devine dependent de o suplimentare exogenă de fier care se impune la prematur începând cu lunile a 2-a - a 3-a de la naștere. Deși în primele luni de viață aportul de fier zilnic este de numai 0,30 mg/zi, asigurat de laptele uman, aceasta nu conduce la apariția anemiei feriprive datorită unei absorbții și utilizări optime. Rolul lactoferinei intră în discuție în acest caz. Se mai găsesc zinc (component esențial al unor metaloenzime), cupru, seleniu, iod, flor, vitamine lipo- și hidrosolubile.

Factorii funcționali ai laptelui uman au rol imunologic specific și caracteristici metabolice. Peptidele biologic active din laptele de femeie sunt reprezentate de peptide tiroparatiroidiene calcitonin-like, peptide cu rol reglator gastrointestinal și hormoni cu rol de creștere hipotalamohipofizari. Se poate vorbi de un adevărat sistem imun al laptelui uman cu rol protector, fiind reprezentat de factori cu acțiune antimicrobiană, factori antiinflamatori și alte substanțe bioactive cu rol imunomodulator. Aceste categorii de substanțe sunt multifuncționale și interactive (tabelul 5.IV).

TABELUL 5.IV

AGENȚI ANTIMICROBIENI DIN LAPTELE UMAN
(după Ghraf R., Falkner F., Kleinman R.)

Agenți	*Concentrație*	*Funcție primară*	*Sinergie*
Proteine			
– Lactoferină	1-2 mg/ml	chelare Fe	IgAs
– Lizozim	250 mg/ml	degradare de peptidoglicani	IgAs
– Fibronectină	1-34 mg/ml	opsonine	?
– IgA secretor	1 mg/ml	legare de antigen	Lactoferină Lizozim
– Mucină	?	antirotavirus; analogi de receptor	
– C3	< 20 mg/dl	fragmentele de opsonine	IgAs, Lizozim
Oligozaharide	10-20 g/l	analog de receptor	?

IgA, lactoferina și lizozimul au important rol protector. Oligozaharidele favorizează dezvoltarea florei intestinale specifice, caracterizată prin creșterea lactobacilului bifidus care permite menținerea unui pH acid ce protejează copilul împotriva infecțiilor gastrointestinale. Ele inhibă adeziunea bacteriană de suprafața celulelor epiteliale, moment esențial în dezvoltarea infecțiilor. Mucusul din laptele de femeie împiedică aderența germenilor și a rotavirusurilor de suprafața intestinală, cea mai comună cauză de enterită infecțioasă la sugar. Datorită acestui sistem imun, rata îmbolnăvirilor digestive la sugarul alimentat natural este evident mai mică decât a celor alimentați artificial, și această diferență este foarte evidentă pentru familiile dezavantajate economic. Dintre factorii imunologici din laptele uman, celulele reprezintă elemente principale (macrofage, granulocite, limfocite 10-20%). Dacă ne referim la aspectele umorale ale imunității, modelul imunoglobulinelor din colostru, atât de diferit de cel din serul mamei, indică existența unui sistem de sinteză locală în glanda mamară și nu o trecere pasivă a acestor componente din serul matern. Nivelul IgAs (IgA secretor) din colostru scade de la 50 mg/ml până la 1 mg/ml, dar în paralel crește volumul secreției lactate și astfel se consideră că volumul IgAs pe care sugarul îl primește prin laptele matern este constant. O parte din IgAs din colostru este intracelular, fiind purtat în macrofage. Concentrația de IgG din lapte este paralelă cu concentrația din ser, indicând că se secretă

pasiv. În laptele matern mai există complement şi antiproteaze (al căror rol rămâne obscur).

Rolul biologic al unor proteine din laptele uman a fost recent redefinit. Există factori de creştere a căror prezenţă a fost demonstrată în urmă cu două decenii. Dintre aceştia, cei mai studiaţi sunt EGF *(epidermal growth factor)* şi IGF-I *(insulin-like growth factor I)*, care constituie factori de maturaţie ai tractului gastrointestinal în special la prematur.

Lactoferina este o glicoproteină din zer care leagă fierul. Deşi a mai fost identificată şi în sucul pancreatic, lacrimi şi sudoare, concentraţia este substanţială în laptele uman. Concentraţia descreşte de la 5-7 mg/ml în colostru la 1 mg/ml în laptele matur. Doar 6-8% din întreaga cantitate de lactoferină este saturată cu fier (fiecare moleculă poate lega două molecule de ion feric). Recent, lactoferina a fost identificată ca factor de creştere *(enterocyte growth – promoting role)*. Se pare că stimulează absorbţia fierului existând receptori de lactoferină specio-specifici în marginea în perie a intestinului sugarului. Aceasta ar putea explica raritatea anemiei feriprive la sugarii alimentaţi natural. Afară de aceasta, are importante proprietăţi antimicrobiene. Fixând fierul (element esenţial pentru dezvoltarea multor bacterii), lactoferina produce deprivarea nutriţională de fier a bacteriilor, inducând bacteriostaza. Are rol bacteriostatic şi chiar bactericid pentru germenii patogeni enterici.

Cazeina (β-cazeina) şi BSSL *(bile-salt stimulated lipase)* au fost recunoscute pentru acţiunile lor biologice de enzime, hormoni sau substanţe hormon-like. Laptele uman a fost considerat alimentul ideal pentru prevenirea alergiei alimentare la copiii cu risc crescut de alergie, fiind lipsit de proteine străine speciei. Studiile ulterioare au demonstrat că prin laptele de femeie se pot transmite antigene alimentare (proteinele laptelui de vacă, proteine de ou) în cantităţi măsurabile, suficiente pentru sensibilizare. Încă de acum 80 ani, Talbot a notat asocierea eczemei la copiii alimentaţi exclusiv natural ale căror mame consumau ciocolată. Şi totuşi, alimentarea sugarului cu lapte de femeie are efecte antialergice. IgAs conţinut în laptele matern este îndreptat împotriva antigenelor alimentare la nivelul lumenului intestinal, ajutând enterocitele pentru limitarea absorbţiei acestora.

În concluzie, superioritatea alimentării sugarului cu lapte uman rezidă din rolul dual al acestuia. Pe de o parte se recunoaşte că reprezintă un aliment complet care oferă aport energetic, macronutriente, cofactori enzimatici în proporţii şi cantităţi optime adaptate nevoilor copilului de la naştere (colostru) până în primele 6 luni (laptele matur). Pe de altă parte, componentele laptelui specific speciei au rol funcţional, care se referă la calităţile lui imunologice, antimicrobiene şi metabolice. Aceste calităţi îi conferă calitatea de aliment ideal şi pare un paradox faptul că, deşi se adaugă în fiecare an noi descoperiri care pledează pentru superioritatea alimentaţiei naturale în comparaţie cu oricare alt tip de alimentaţie, numărul copiilor alimentaţi natural este incredibil de mic (nu depăşesc 30% pentru primul trimestru în România) şi creşte în paralel numărul sugarilor alimentaţi cu preparate dietetice (formule). Laptele de femeie este standardul de aur la care se fac toate referirile compoziţiei formulelor.

Compoziţia formulelor de lapte pentru sugari

Termenul de formulă este împrumutat din literatura anglo-saxonă şi denumeşte un produs de lapte care a suferit importante modificări în decursul preparării industriale, cu scopul declarat de a-l face cât mai apropiat prin compoziţie de laptele de femeie. A existat tendinţa ca aceste produse să fie denumite lapte umanizat, dar, cum toţi cercetătorii au fost siliţi să recunoască că nu se poate obţine decât un surogat al laptelui de femeie, prin consens aceste produse au mai fost denumite lăpturi adaptate (nevoilor sugarului). Deşi denumirea de lapte adaptat exprimă corect calitatea acestor produse, se remarcă tot mai mult tendinţa de a se folosi termenul de formulă (preluat direct din lexicul medical anglo-saxon) care ca neologism este puţin sugestiv în limba română în afara familiei specialiştilor în alimentaţie şi nutriţie pediatrică.

Formulele au fost necesare pentru a se asigura alimentarea corectă a sugarilor, căci situaţia de fapt este următoarea: deşi nou-născuţii sunt alimentaţi natural în proporţie de 67%, numărul sugarilor care beneficiază de lapte matern scade vertiginos în special după luna a 3-a. Orice fel de modificări au fost operate, laptele de vacă astfel transformat nu va avea niciodată toate calităţile laptelui uman. Acest adevăr este unanim recunoscut, de aceea promovarea alimentaţiei naturale prin orice mijloace

rămâne o sarcină primordială a pediatrului, iar companiile producătoare de formule sunt obligate să nu facă publicitate agresivă, să nu scadă mult preţul şi să nu ofere gratuităţi. Numeroase companii îşi oferă produsele pe piaţă, majoritatea sub formă de pulbere (ce urmează a fi reconstituite prin adaos de lichid de diluţie), în Europa, fie sub formă lichidă, preambalate, gata pentru administrare imediată – în S.U.A. Compoziţia formulelor are tendinţa să copieze standardul de aur: laptele uman. Datorită unor criterii foarte stricte impuse de organisme internaţionale şi de ESPGAN *(European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition)* pentru Europa, se observă compoziţii asemănătoare pentru produsele diferitelor firme. Valoarea energetică a formulelor variază între 60-75 kcal/100 ml (în comparaţie cu 67 kcal/100 ml pentru laptele uman), ceea ce asigură aportul caloric necesar creşterii sugarilor care primesc exclusiv alimentaţie lactată. Pare mai importantă distribuţia calorică a diferitelor macronutriente (grăsimi, glucide, hidraţi de carbon). Conform recomandărilor ESPGAN, grăsimile din produs trebuie să ofere 47% din totalul caloriilor, hidraţii de carbon 44% şi proteinele 9%. Se evită astfel un ritm de creştere nesatisfăcător sau supraponderalitatea. Aceste procente nu sunt însă identice cu cele din laptele de femeie.

Proteinele variază între 1,2-3 g/100 ml (2,8-3 g/100 kcal). Această diferenţă (faţă de 1,1 g/100 ml lapte matern) se datoreşte diferenţelor calitative ale proteinelor laptelui de vacă, care numai în această cantitate de proteine asigură necesarul de aminoacizi (în special aminoacizi esenţiali). De asemenea se contează pe o biodisponibilitate diferită a proteinelor animale. Se consideră că o cantitate de 1,8 g/100 ml proteine este cea mai bună pentru o digestie şi absorbţie bună (în special înainte de 6 luni, când lipsa de disponibilitate a pepsinei, enterokinazei şi chemotripsinei le reduce din valoarea biologică). Un alt parametru important care trebuie respectat este raportul cazeină/seroproteină. Raportul cazeină/seroproteină de 40/60 este caracteristic laptelui matur şi 50/50 celui hipermatur. Laptele de vacă are însă un raport de 90/10 şi, dacă se fac modificările necesare pentru a obţine raportul optim 40/60, rezultă o compoziţie foarte diferită în aminoacizi. Pentru model se ia aminoacidograma laptelui matur, în fond diferită de cea din colostru. Se insistă pe prezenţa acelor aminoacizi întâlniţi exclusiv în laptele uman, denumiţi „aminoacizi relevanţi nutriţional". Această idee este la originea metodei de a fortifica cu aminoacizi laptele destinat prematurilor. Se ştie că aminoacizii liberi din laptele de femeie sunt primii factori necesari nutriţiei enterocitului şi, ca un component major al azotului neproteic din lapte, cresc utilizarea netă a proteinelor. Laptele de vacă conţine azot neproteic în cantitate mult mai mică, 25-35 mg/100 ml, şi aceasta nu se regăseşte în formulă, ci aminoacizii din formulă provin toţi din suplimentare (taurina, de exemplu). Îmbogăţirea cu taurină a formulelor de start are în vedere că aceasta are rol important în dezvoltarea creierului, ca neurotransmiţător şi rol în conjugarea sărurilor biliare. Laptele de femeie este bogat în taurină. Procesul industrial schimbă chimic, nutriţional şi organoleptic proteinele în procesul de preparare şi pierderi suplimentare ale calităţilor nutriţionale apar prin alte etape ale procesului tehnologic.

Hidraţii de carbon: lactoza este macronutrientul major atât din laptele de vacă, cât şi din laptele uman (7 g/100 ml). Diferenţa de compoziţie este evidentă la oligozaharide (50 în laptele uman şi doar 30 în laptele animal) foarte diferite cantitativ şi calitativ. Posibilitatea de a adăuga oligozaharide la laptele industrial este abia recent realizabilă[1]. În schimb formulele conţin lactuloză, un dizaharid cetonic rezultat din izomerizarea parţială a lactozei în cursul procesului de fabricaţie (tratare termică). Aceasta are ca efect accelerarea tranzitului intestinal, poate schimba gustul, mirosul şi culoarea formulei, dar constituie şi un factor de stimulare a creşterii lactobacilului bifidus. De aceea, unii autori l-au denumit factorul bifidus din formule. Principalul hidrat de carbon din formule este lactoza; unele preparate conţin şi dextrin-maltoză şi amidon. Nici o formulă manufacturată în prezent nu conţine glucoză (în amestec cu proteinele se formează glicoproteine – caramel – conform reacţiei Maillard).

Lipidele din laptele de vacă sunt reprezentate de trigliceride (98%) – globule de grăsime. Pentru formulă, recomandările internaţionale sunt ca lipidele să reprezinte 3,2 g/100 ml (2,2-4,1 g/100 ml). Mai importante decât cantitatea sunt tipul de lipide oferite şi biodisponibilitatea lor. Absorbţia lipidelor depinde de gradul de desaturare şi lungimea lanţurilor de carbon. Cea mai bună absorbţie o au acidul palmitic şi stearic, care reprezintă în majoritatea prepa-

[1] Produsul „Conformil" – Milupa, lansat în România în anul 2000.

ratelor 90-95%. Sursa acestor lipide poate fi vegetală sau mixtă (vegetală şi animală). Dacă sursa lipidelor este vegetală, atunci se adaugă şi colesterol într-o proporţie variind între 53-243 mg/100 g lipide. Acizii graşi polinesaturaţi cu catene lungi (LCP) sunt precursorii lipidelor de structură, ai prostaglandinelor şi tromboxanilor aflaţi în laptele uman în concentraţie de 40 mg/100 ml. Deoarece nou-născutul nu îi poate sintetiza, unele formule de ultimă generaţie pentru prematuri conţin şi LCP. La vârstele mai mari, LCP ar putea fi sintetizate din acid linoleic şi acid linolenic. PUFA, cu rol în dezvoltarea cerebrală precoce, sunt şi ele componente adăugate formulelor. Acidul linoleic (n:6) se adaugă în cantitate de 300 mg/100 kcal, iar raportul acid linoleic/acid linolenic este de 5/15. Formulele standard nu conţin MCT (trigliceride cu lanţuri medii).

Vitaminele în număr de 13-14 sunt adăugate în toate formulele în cantitate care să acopere nevoile, cu excepţia vitaminei D care va fi administrată suplimentar sub formă medicamentoasă. Concentraţia în Na, Cl şi K este inferioară celei din laptele de vacă şi este similară celei din laptele de femeie. Fierul cu care se suplimentează formulele are o absorbţie de numai 5-10%. Adaosul de fier variază între 0,5-1,5 mg/100 kcal. Toate oligoelementele se regăsesc în formule în cantitate optimă adaptată nevoilor sugarului (tabelul 5.V).

TABELUL 5.V

COMPOZIŢIA STANDARDIZATĂ A FORMULELOR PENTRU SUGAR[1]
(după Ghraf R., Falkner F., Kleinman R.)

Nutrienţi	*Nivelul minim*	*Nivelul maxim*
Hidraţi de carbon	7	8,3
Proteine (g)	1,8	4,5
Grăsimi (g)	3,3	6,0
% calorii	30	54
Acid linoleic (mg)	300	—
% calorii	2,7	—
Vitamină A (U.I.)	250	750
Vitamină D (U.I.)	40	100
Vitamină E (U.I.)	0,7	—
Vitamină K (μg)	4	—
Vitamină B_1 (μg)	40	—
Vitamină B_2 (μg)	60	—
Vitamină B_6 (μg)	35	—
Vitamină B_{12} (μg)	0,15	—
Niacină (μg)	250	—
Acid folic (μg)	4	—
Acid pantotenic (μg)	300	—
Biotină (μg)	1,5	—
Vitamină C-ac.ascorbic (mg)	8	—
Colină (mg)[2]	7	—
Inozitol (mg)[2]	4	—
Calciu (mg)	60	—
Fosfor (mg)	30	—
Magneziu (mg)	6	—
Fier (mg)	0,15	3,0
Zinc (mg)	0,5	—
Mangan (μg)	5	—
Cupru (μg)	60	—
Iod (μg)	5	75
Sodiu (mg)	20	60
Potasiu (mg)	80	200
Clor (mg)	55	150

1 Pentru fiecare 100 kcal de formulă preparată în concentraţia recomandată de firma producătoare.
2 Se adaugă numai în formulele preparate din soia.

Tipuri de formule pentru sugari

Nici un alt aliment comercializat pentru consum nu se supune unui control atât de strict privind compoziţia ca formulele pentru sugari. Acestea sunt riguros concepute ştiinţific şi se supun recomandărilor organismelor internaţionale, care sunt uşor diferite în Europa faţă de S.U.A., deşi principiile sunt identice. Concentraţia macronutrientelor sau oligoelementelor variază în limite destul de stricte, fără a se influenţa gustul şi aportul adecvat nevoilor sugarului căruia îi sunt destinate. Se are în vedere categoria de copii care sunt alimentaţi exclusiv cu formule şi al căror aport de principii alimentare depinde doar de ceea ce li se oferă în formule. Organismele ştiinţifice care fac recomandările şi aprobă compoziţia formulelor sunt – pentru Europa – ESPGAN *(European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition)* şi SCF *(Scientific Committee for Food of the Commission of the European Communities)*, iar pentru S.U.A. este CON/AAP *(Committee on Nutrition of the American Academy of Paediatrics)* şi FDA *(Food and Drug Administration)*. Cea mai importantă legislaţie americană privind conţinutul şi calităţile standard pentru formule pen-

tru sugar este IFA *(Infant Formula Act)* (ultimul amendament a fost stabilit în 1986) (tabelul 5.VI).

TABELUL 5.VI

REGLEMENTĂRI PRIVIND COMPOZIȚIA FORMULELOR PROPUSE DE COMITETE ȘTIINȚIFICE

ESPGAN	*SCF-CEC*
1974: Primul meeting	1983: Caracteristicile minime ale formulelor din lapte de vacă pentru start și continuare
1977: Recomandări privind formulele adaptate	1988: Opinii privind compoziția formulelor din soia
1981: Formule de continuare și diversificare	1989: Formule din lapte de vacă și soia – primul adendum
1982: Recomandări privind alimentarea sugarului	1990: Alimente pentru diversificare
1987: Nutriția și alimentația prematurilor	1991: Directivele Comisiei privind formulele de start și continuare
1990: Formule de continuare lapte de vacă	1991: Caracterele formulelor hipoalergenice
1990: Formule de soia	1992: Al doilea adendum: adaosul de nucleotide
1991: Lipidele din formule	1993: Nevoile esențiale ale sugarului în formule de start și continuare
1993: Formule hipoantigenice	
1994: Dietă pediatrică/boli cardiace	

Formulele pentru sugari sunt clasificate în 3 categorii (ESPGAN, SCF-1993):

1. Formule de start pentru sugar care pot fi administrate de la naștere până la 6 luni (1 an)
   - formule adaptate
   - formule hipoalergenice/hipoantigenice
2. Formule de continuare
   - pentru sugari 5-12 luni
   - pentru sugari și copii până la 3 ani (formula junior)
3. Formule speciale
   - prematuri și nou-născuți
   - delactozate sau hipolactozate, cu sursă de proteină din lapte de vacă sau din soia
   - lipsite de acid fenilpiruvic
   - formule hipocalorice
   - formule elementale sau semielementale
   - formule hiperenergetice, sărace în sodiu
   - formule sărace în calciu.

Formule de start

Sunt formule adaptate având ca sursă de proteine laptele de vacă. Pot fi administrate de la naștere până la 4-6 luni, fiind adaptate fiziologiei nounăscutului (tabelul 5.VII). În ultima recomandare ESPGAN, formulele hipoalergenice sunt clasificate alături de formulele adaptate, cu diferența că sursa de proteine este „divizată" în molecule mai mici, peptide, din care au fost îndepărtați epitopii. Se recurge de obicei la asocierea temperaturii ridicate și proteoliza cazeinei folosind endopeptidaza, tripsina sau chemotripsina. Prin acest proces tehnologic apar diferite dezavantaje, printre care un gust neplăcut conferit de cantitatea mare de aminoacizi liberi, di- și tripeptide, precum și creșterea presiunii osmotice (care trebuie menținută sub 400 mOsm în orice formulă). Produsele hipoalergenice riscă să aibă o valoare nutritivă mai mică. În plus sunt foarte scumpe și nu vor fi recomandate decât atunci când alergia la proteina laptelui de vacă este bine documentată. Ele nu au indicație în diareea cronică a sugarului.

În România (2000) majoritatea produselor aflate pe piață provin din import.

Formule de continuare

Sunt formule având ca sursă proteinele laptelui de vacă și sunt recomandate de la vârsta de 6 luni până la vârsta de 1 an, în perioada în care sugarul primește pe lângă lapte și alte alimente (diversificarea). *Follow-up formula* este o propunere de aliment, ca alternativă la administrarea de lapte de vacă nemodificat. Laptele de vacă (în concepția actuală, care ține cont de rigorile dieteticii pediatrice moderne) nu este considerat un aliment acceptabil în alimentația sugarului sub 1 an. Conceptul de formule parțial adaptate a dispărut din recomandările de după anul 1991. Formulele de continuare (tabelul 5.VIII) pot fi administrate până la 3 ani (ESPGAN, Codex Alimentarius Commission) sau numai până la 1 an, după care sunt recomandate formule junior.

Formule speciale

Formule pentru prematuri. Sunt adaptate nevoilor speciale de creștere ale acestora. Din punct

TABELUL 5.VII

FORMULE ADAPTATE (DE START) (CARACTERISTICI ŞI COMPOZIŢIE LA 100 ml DILUŢIE STANDARD)

Produs	*Proteine totale (g)*	*Albumină/ cazeină*	*Grăsimi (g)*	*Hidraţi de carbon (g)*	*Lactoză (g)*	*Amidon*	*Malto-dextroză*	*Zaharoză*	*Ac. linoleic/ α-linolenic*	*Adaosuri speciale*
Aptamil 1 (Milupa)	1,7	60:40	3,6	8,3	7,3 (100%)	–	1	–		–
Beba (Nestlé)	1,68		3,22	7,27		–	–	+	0,31 g ac. linoleic	Colină Taurină
Enfamil 1 (Mead-Johnson)	1,49	60:40	3,7	7		–	–	–	0,6/0,064	Colină Taurină
Morinaga BF (bifidus factor) (Morinaga)	1,69	60:40	3,51	7,16	6,75 (90-95%)	–	0,42	–	0,43/0,052	Lactuloză Carnitină Taurină
Nan (Nestlé)	1,65		3,43	7,42		–	–	–	0,44 g ac. linoleic	Taurină Carnitină Colină
Nutricare special (Israel)	1,4			7,2	7,2				1/0,12	–
Similac	1,5		3,63	7,35	7,35 (100%)	–	–	–	1 g ac. linoleic	Colină Taurină
Remedia (formula) (Humana Herford) (Israel)	1,53	60:40	3,4 (vegetale)	7	8,3	–	–	–		Taurină Cisteină Tirozină Colină Inozitol
Similac cu Fe (Ross)	1,5a		3,63	7,35	7,35	–	–	–		Colină Taurină

Produs	*Minerale (g)*	*Na (mg)*	*Ca (mg)*	*P (mg)*	*Raport Ca/P*	*Fe (mg)*	*Osmolaritate mOsm/kgH_2O*	*Calorii (kcal)*	*Obţinerea energiei în %*			*Adaosuri speciale*
									Proteine	*Grăsimi*	*Hidraţi carbon*	
Aptamil 1 (Milupa)	0,4	20	75	44	1,7	0,7		72				–
Beba (Nestlé)	0,34	20	56	39	1,43	0,8		67				Colină Taurină
Enfamil 1 (Mead-Johnson)	0,29	17,6	45	30	1,5	0,8		67,6				Colină Taurină
Morinaga BF (bifidus factor) (Morinaga)	0,29	21	47	27	1,7	0,8	280	67	10	47	43	Lactuloză Carnitină Taurină
Nan (Nestlé)	0,3	17	53	30	1,76	0,81		67				Taurină Carnitină Colină
Nutricare special (Israel)		15,6	42,38	28,47	1,4	0,96		68				–
Remedia (formula) (Humana Herford) (Israel)		17,5	59	33	1,8	0,90	317	70	8,8	44	47	Taurină Cisteină Tirozină Colină Inozitol
Similac	0,4	23	56	41				68				Colină Taurină
Similac cu Fe (Ross)	0,4	23	56	41		1,2		68				Colină Taurină

de vedere caloric se asigură 20-24 kcal/30 ml. Conţinutul de proteine este mai ridicat decât în formulele de start (1,8-2,4 g/100 ml). Cantitatea de calciu şi fosfor este aproape dublă decât într-o for-

TABELUL 5.VIII

FORMULE DE CONTINUARE (FOLLOW-UP)
(CARACTERISTICI ŞI COMPOZIŢIE LA 100 ml DILUŢIE STANDARD)

Produs	*Proteine totale (g)*	*Albumină/ cazeină*	*Grăsimi (g)*	*Hidraţi de carbon (g)*	*Lactoză (g)*	*Amidon*	*Malto-dextroză*	*Zaharoză*	*Ac. linoleic/ α-linolenic*	*Adaosuri speciale*
Aptamil 2 (Milupa)	2	50:50	3,5	9	7,8	–	1	–	–	Malto-dextroză
Enfamil 2 (Mead-Johnson)	2,2	–	3	8					0,5/0,05	Colină Taurină
Milumil 1 (Milupa)	1,8	50:50	3,6	8,8	7,4	0,8	0,6	–	–	Amidon Malto-dextroză
Milumil 2 (Milupa)	2,1	20:80	3,3	9,2	5,9	0,9	0,6	1,8	–	Amidon Dextrin-maltoză Zaharoză
Morinaga Chil-mil Follow-Up (Morinaga)	2,3	40:60	2,6	7,15	6,12	–	0,64	0,39	0,35/0,04	Dextrin-maltoză Zaharoză Lactuloză
Nutrilon Follow-On (Nutricia)	2,8		2,9	8,6	4	de porumb 4,6	–	–	–	Amidon Porumb

Produs	*Mine-rale (g)*	*Na (mg)*	*Ca (mg)*	*P (mg)*	*Raport Ca/P*	*Fe (mg)*	*Osmolaritate $mOsm/kgH_2O$*	*Calorii (kcal)*	*Obţinerea energiei în %*			*Adaosuri speciale*
									Proteine	*Grăsimi*	*Hidraţi carbon*	
Aptamil 2 (Milupa)	0,5	30	107	65	1,6	1,2		75				Malto-dextroză
Enfamil 2 (Mead-Johnson)	0,5	33	78,4	62	1,26	1,2		67,9				Colină Taurină
Milumil 1 (Milupa)	0,5	30	82	60	1,4	0,8		75				Amidon Malto-dextroză
Milumil 2 (Milupa)	0,5	40	82	60	1,4	0,8		75				Amidon Dextrin-maltoză Zaharoză
Morinaga Chil-mil Follow-Up (Morinaga)	0,52	33	78	46	1,69	0,8		61				Dextrin-maltoză Zaharoză Lactuloză
Nutrilon Follow-On (Nutricia)	0,6	40	95	80	1,18	1,3		72				Amidon Porumb

mulă standard şi chiar şi conţinutul în vitamine este mai ridicat (vitaminele A şi D). Proteinele sunt predominant din zer şi sunt suplimentate cu taurină, bine tolerată şi care realizează un profil al aminoacizilor plasmei superior celui realizat de formulele în care domină cazeina. Hidraţii de carbon sunt reprezentaţi doar 50% din lactoză. Cealaltă jumătate este alcătuită din polimeri de glucoză pentru a compensa intoleranţa parţială la lactoză a copilului prematur. Grăsimile sunt reprezentate 50% din MCT pentru a compensa secreţia pancreatică limitată de lipază şi cantitatea scăzută de acizi biliari. Concentraţia crescută de minerale, vitamine şi proteine au rol hotărâtor în asigurarea unui ritm adecvat de creştere a unui organism cu capacitate limitată de absorbţie şi limite în a tolera volume mari de li-

chid. Firma Milupa a adăugat formulei pentru prematuri – Milupan, conceput de laboratoarele de cercetare ale firmei, care este un amestec de grăsimi şi vitamine liposolubile compus din LCP menite să furnizeze un surplus de energie şi să asigure un ritm accelerat de creştere (tabelul 5.IX).

HMF (human milk fortifiers). Sunt produse destinate prematurilor alimentaţi exclusiv natural şi care cântăresc sub 1 800 g. Pentru a promova un ritm de creştere optim şi o mineralizare osoasă bună aceştia se adaugă la alimentaţia cu lapte uman. Datorită conţinutului ridicat în calciu şi vitamina D, aceste produse ar putea induce hipercalcemie. Vor fi administrate cu prudenţă prematurilor care primesc peste 160 ml lapte/kg. Se pot asocia şi cu alte formule (nu numai lapte uman) dacă acestea nu sunt

TABELUL 5.IX

FORMULE SPECIALE – FORMULE ADAPTATE PENTRU PREMATURI (CARACTERISTICI ŞI COMPOZIŢIE LA 100 ml DILUŢIE STANDARD)

Produs	*Proteine totale (g)*	*Albumină/ cazeină*	*Grăsimi (g)*	*Hidraţi de carbon (g)*	*Lactoză (g)*	*Amidon*	*Malto-dextroză*	*Zaharoză*	*Ac. linoleic/ α-linolenic*	*Adaosuri speciale*
Alprem (Nestlé)	2	70:30	3,4 (39% MCT)	8	6	–	2	–	9:1	Taurină
Enfamil Premature (Mead-Johnson)	2		3,4	7,4	50%	50% polimeri glucoză	–	–		
Enfamil Premature 24 (Mead-Johnson)	2,4		4,1	8,9	50%	50% polimeri glucoză	–	–		
Nutrilon Premium (Nutricia)	1,4	60:40	3,6	2,1	7,1 (100%)	–	–	–	5:1	–
Pre-Aptamil cu Milupan (Milupa)	1,5	60:40	3,6	7,2	7,2 (100%)	–	–	–	–	Milupan
Similac Special Care (Ross)	1,8		3,6	7,1	50%	50% polimeri glucoză	–	–		
Similac Special Care 24 (Ross)	2		4,4	8,6	50%	50% polimeri glucoză	–	–		

Produs	*Minerale (g)*	*Na (mg)*	*Ca (mg)*	*P (mg)*	*Raport Ca/P*	*Fe (mg)*	*Osmolaritate mOsm/kg H_2O*	*Calorii (kcal)*	*Obţinerea energiei în %*			*Adaosuri speciale*
									Proteine	*Grăsimi*	*Hidraţi carbon*	
Alprem (Nestlé)	0,38	26	70	46	1,52	1,1		70				Taurină
Enfamil Premature (Mead-Johnson)	–		112	56	2	0,17	260	70				
Enfamil Premature 24 (Mead-Johnson)	–		134	68	2	0,2	310	81				
Nutrilon Premium (Nutricia)	0,3	18	54	27	2	0,5	92	66	8,5	49	42,5	–
Pre-Aptamil cu Milupan (Milupa)	0,39	20	66	42	1,6	0,7		67				Milupan
Similac Special Care (Ross)	–		120	60	2	0,2	235	70				
Similac Special Care 24 (Ross)	–		146	73	2	0,3	300	81				

concepute special pentru prematuri. Monitorizarea săptămânală a calciului devine necesară. Compoziția în substanțe nutritive a formulelor standard este considerată suboptimală pentru prematuri. Se vor evita formulele de soia la prematur.

Formule din lapte de vacă fără lactoză. Aceste produse dietetice au fost concepute pentru nou-născutul și sugarul care prezintă intoleranță la lactoză, cel mai frecvent ca urmare a unei infecții digestive. Sursa de proteine este laptele de vacă, dar s-au operat importante modificări în structura acestuia pentru a deveni un aliment medicament. Pentru a putea corespunde scopului ele sunt lipsite total (sau aproape total) de lactoză. Sursa de hidrați de carbon este reprezentată de polimeri de glucoză, glucoză, maltodextroză sau amidon. Lipidele au sursă vegetală exclusivă (soia, nucă de cocos, ulei de porumb) sau sunt de origine mixtă (vegetală și animală). Produsele dietetice sunt bogate în MCT (trigliceride cu lanțuri medii – C8:C10) care nu necesită intervenție enzimatică pentru absorbție, acizii grași fiind absorbiți direct în sistemul venos portal. Formulele fără lactoză au un conținut adecvat în substanțe minerale și vitamine, de aceea în caz de necesitate pot fi administrate un timp mai îndelungat fără inconveniente pentru creșterea și dezvoltarea sugarului (tabelul 5.X).

Formule din soia. Indicația majoră a produselor dietetice din soia este reprezentată de intoleranța secundară la lactoză, alergia sau intoleranța la proteinele laptelui de vacă și galactozemie. Fiind total lipsite de lactoză, entitățile amintite beneficiază de tratament dietetic cu aceste produse. Pentru îmbunătățirea calității proteinelor, acestea sunt îmbogățite cu metionină, taurină, carnitină, dar și cu sirop de porumb și sucrază. Trebuie subliniat că un număr apreciabil de copii cu teren alergic dezvoltă concomitent alergie la proteina laptelui de vacă și la proteinele din soia. În aceste condiții, singura formulă dietetică recomandată rămâne laptele hipoalergenic. Sursa de hidrați de carbon sunt polimerii de glucoză sau maltodextrina, în unele produse, ușor de digerat și absorbit. Este de evitat administrarea formulelor din proteine de soia la prematuri, iar utilizarea lor în dieta bolnavilor cu fibroză chistică este controversată. Cantitatea ridicată de fitați din laptele de soia, care predispune la hipofosfatemie, o face nerecomandabilă la prematuri, cu atât mai mult cu cât nu promovează la aceștia un ritm de creștere optim și determină retenție azotată, iar cantitatea de vitamine cu care sunt suplimentate nu este optimă pentru această categorie de copii (tabelul 5.XI).

Dieta elementală și semielementală. Cuprinde produse dietetice profund modificate în structură, ușor digerabile și absorbabile, deoarece principalii macronutrienți sunt incluși într-o formă predigerată. Sursele de proteină sunt cazeina hidrolizată enzimatic; sursa de hidrați de carbon este reprezentată de polimeri de glucoză, iar lipidele sunt MCT (50%), având drept sursă uleiul de porumb, soia sau nuca

TABELUL 5.X

FORMULE SPECIALE – FORMULE DELACTOZATE. SURSA DE PROTEINE: LAPTELE DE VACĂ (CARACTERISTICI ȘI COMPOZIȚIE LA 100 ml DILUȚIE STANDARD)

Produs	*Proteine totale (g)*	*Lipide (g)*	*Sursă*	*Glucide (g)*	*Lactoză (g)*	*Amidon*	*Malto-dextroză*	*Glucoză (g)*	*Polimeri glucoză*	*Osmola-ritate (Osm/l)*	*Calorii*
AL_{110} (Nestlé)	1,9	3,3		7,4	0	–	7,4	–	–		67
Humana H (Heilnahrung) cu MCT (Humana)	2,4	1,4	Vegetală MCT	9	0,3	–	–	1,5 zaharoză	–		58
Milupa HN_{25} Formula specială (Milupa)	2,4	1,2	Vegetală	9,5	<0,1	3,4	1,5	1,3		310	58
Morinaga NL 33 Lactose-Free formula (Morinaga)	1,69	3,6	Vegetală	8,03	0	–	7,38	0,65 sucroză	–	170	62
Nutrilon Low lactose (Nutricia)	1,4	3,6	Vegetală 3,4	7,1	1,3	–	–	Sirop de glucoză	–	195	66

TABELUL 5.XI

FORMULE SPECIALE – FORMULE DELACTOZATE ŞI HIPOALERGICE. SURSA DE PROTEINE: SOIA (CARACTERISTICI ŞI COMPOZIŢIE LA 100 ml DILUŢIE STANDARD)

Produs	*Proteine totale (g)*	*Sursă*	*Lipide (g)*	*Sursă*	*Glucide (g)*	*Lactoză (g)*	*Glucoză*	*Maltoză*	*Polizaharide*	*Amidon*	*Calorii*	*Osmolaritate (Osm/l)*
Alsoy (Nestlé)	1,86	Proteine soia	3,33		7,37	0	–	7,37	–	–	67	
Enfamil-Soya (Mead-Johnson)	2	Proteine soia	3,6	Grăsimi vegetale din soia, cocos	6,6	0	Polimeri de glucoză	–	–	–	67,6	–
Isomil (Ross)	1,8	Proteine soia	3,7	Porumb, cocos, soia MCT	6,9	0	3,9 sirop de porumb	3 (sucroză)	–	–	68	260
Milupa Som (Milupa)	2		3,5		7,6	0	2,8	0,3	3,9	0,6		
Nutricare-Soya (Israel)	1,98	Proteine soia	3,5	Vegetale	6,8	0	–	dextrin-maltoză	–	–	67,9	
Nutrilon-Soya (Nutricia)	1,8	Proteine soia + taurină + L-metionină	3,6	Grăsime vegetală: ac. linoleic; ac. linolenic	6,7	0	Polimeri de glucoză	–	–	–	66	180
Prosobee (Mead-Johnson)	2	Proteine soia + L-metionină	3,6	Grăsimi vegetale: ulei palmier 45% ulei soia 20% ulei cocos 20%	6,8	0	Polimeri de glucoză din sirop de porumb (amestec de dextroză maltoză)	–	–	–	67,6	200

de cocos. Fiind produse care nu conţin lactoză, au indicaţie specială în tulburările severe de digestie şi absorbţie (intoleranţă severă la lactoză; sindroame grave de malabsorbţie, sindrom de intestin scurt, fibroză chistică) (tabelul 5.XII).

Formula specială pentru anomalii limfatice intestinale şi chilotorax persistent. *Portagen* este un astfel de produs cu destinaţie specială. Sursa de proteine este cazeina, sursa de hidraţi de carbon sunt polimerii de glucoză (75%) şi sucroză (25%). MCT, care se absorb direct în circulaţia portală, asigură 85% din cantitatea totală de lipide. 7% din totalul caloriilor este asigurat de acidul linoleic. Produsul are indicaţii suplimentare în boli hepatice cronice şi insuficienţa pancreatică cronică. Există formule special concepute pentru tratamentul fenilcetonuriei[1] (lipseşte dintre ingrediente fenilalanina), formule sărace în calciu[2] (indicate în stările asociate cu hipercalcemie), formule sărace în fosfaţi (indicate în insuficienţa renală cronică), formule hiperenergetice care conţin puţin sodiu (indicate în insuficienţa cardiacă ireductibilă a sugarului).

Soluţii concentrate pentru nutriţie enterală. Aceste produse concepute de laboratoarele Ross sunt utilizate ca sursă alimentară unică sau ca supliment de dietă pentru copilul grav, de obicei mai mare de 1 an, aflat în secţiile de terapie intensivă. Indicaţiile cele mai comune sunt în afecţiuni digestive sau extradigestive care împiedică alimentaţia enterală normală sau cu formule convenţionale. Aşa sunt esofagita postcaustică, chirurgia gastrointestinală, diareea intractabilă, sindromul de intestin scurt, insuficienţa hepatică gravă, stări hipermetabolice (arsuri, sepsis), boli neurologice (coma prelungită), postoperator imediat. Soluţiile concentrate pentru nutriţie enterală (*Ensure* pentru adulţi, *Pediasure* pentru copii) asigură într-o formă concentrată o nutriţie echilibrată. Cantitatea de reziduuri este minimă, comparabilă cu a formulelor elementale. Pro-

[1] Phenex-Abbott.
[2] Calcilo XD-Abbott.

TABELUL 5.XII

FORMULE SPECIALE – FORMULE DELACTOZATE ȘI HIPOALERGENICE. SURSA DE PROTEINE: HIDROLIZAT PROTEIC (CARACTERISTICI ȘI COMPOZIȚIE LA 100 ml DILUȚIE STANDARD)

Produs	*Proteine totale (g)*	*Sursă*	*Lipide (g)*	*Sursă*	*Glucide (g)*	*Dextrin-maltoză*
Alfare (Nestlé)	2,2	Hidrolizat din proteine din zer, ultrafiltrat, hidroliză enzimatică	3,3	Trigliceride cu lanțuri medii (50%); ulei de porumb (20%), grăsimi din lapte (30%)	7	60,5
Hipp. H.A. (Nutricia)	1,6	Hidrolizat proteic	3,6	Vegetală	6,9	–
Milupa (Pregomin)	2	Albumină; soia, colagen de vită în hidrolizat proteic	3,6	Vegetală	8,6	6,8
Nutramigen (Mead-Johnson)	1,9	Cazeină hidrolizată enzimatic	2,6	Vegetală (soia porumb)	9,1	–
Pepti-junior[1] (Nutricia)	2	Peptide cu lanțuri scurte	3,7	Trigliceride cu lanțuri medii (50%); ulei de porumb (50%)	6,7	–
Portagen (Mead-Johnson)	2,4	Hidrolizat de cazeină	3,2	MCT	7,8	25% sucroză
Pregestimil (Mead-Johnson)	1,9	Cazeină hidrolizată enzimatic + cisteină, tirozină, triptofan	3,8	Trigliceride cu lanțuri medii – 50% ulei de porumb și soia, nucă de cocos	6,9	–

[1] Dietă semielementală.

Produs	*Amidon*	*Glucoză*	*Lactoză*	*Osmolaritate (Osm/l)*	*Calorii*	*Indicații*
Alfare (Nestlé)	8,1 din cartofi	–	1,4		65	Diaree acută și cronică. Sindroame de malabsorbție (fibroză chistică, sindrom de intestin scurt, boală Crohn), sugar cu istoric familial de alergie, alergie la proteine, malnutriție severă.
Hipp. H.A. (Nutricia)			0		67	Sugar cu alergie la proteinele laptelui de vacă, după 4 luni.
Milupa (Pregomin)	1,8	–	0	200-210	75	Diaree acută și cronică. Intoleranță la proteinele laptelui de vacă. Intoleranță la dizaharide. Malabsorbție. Celiachie.
Nutramigen (Mead-Johnson)	Din cereale 16%	Polimeri de glucoză 84%	0	290	67,6	Alergie la proteinele laptelui de vacă, alergii alimentare severe și multiple, galactozemie. Intoleranță la lactoză.
Pepti-junior[1] (Nutricia)	–	Polimeri de glucoză 66%	0,1	190	66	Aceleași indicații.
Portagen (Mead-Johnson)	–	Polimeri de glucoză 75%	0	230	70	Pacienți cu deficiențe de absorbție a lipidelor prin anomalii limfatice congenitale sau disrupții limfatice. Chilotorax persistent.
Pregestimil (Mead-Johnson)	Modificat	Polimeri de glucoză	0	290	67,6	Alergie alimentară severă. Diaree intractabilă. Intoleranță la dizaharide. Steatoree. Fibroză chistică. Malnutriție protein-calorică severă. Tulburări severe de absorbție.

[1] Dietă semielementală.

teinele se găsesc într-o formă predigerată (di- și tripeptide), sursa de lipide este vegetală și este reprezentată de MCT și acizi grași esențiali, iar sursa de glucide este un amestec de zaharoză și glucoză, polimeri de glucoză. Nu conțin lactoză, unele sunt moderat hiperosmolare (sub 500 mOsm/l), dar există și soluții izotone (osmolite-Ross). Aportul energetic variază între 1-1,5 kcal/ml, adică un aport energetic ridicat într-un volum mic. Pentru pacienții cu boli respiratorii cronice, aflați în stare gravă, a

fost conceput produsul *Pulmocare* (Ross), special adaptat pentru insuficienţa respiratorie. Acesta are un conţinut crescut în lipide şi scăzut în glucide, special adaptat pentru scăderea producţiei de bioxid de carbon. Calea obişnuită de administrare este sonda nazogastrică sau enterostomia, fiind destinată cazurilor grave. Se pot administra în bolus sau infuzie continuă. Sunt destinate exclusiv căii enterale.

Diversificarea alimentaţiei

Introducerea progresivă de alimente solide şi semisolide în alimentaţia sugarului eutrofic cu vârstă mai mare de 4-5 luni, înlocuindu-se treptat alimentaţia lactată exclusivă, este cunoscută sub denumirea de diversificare. Diversificarea este un proces progresiv care durează câteva luni şi are ca scop suplimentarea alimentaţiei (caloric şi calitativ), într-un moment în care alimentaţia lactată exclusivă nu mai acoperă nevoile energetice şi plastice ale sugarului din al doilea semestru de viaţă. Diversificarea schimbă pattern-ul alimentar de la sucţiune la masticaţie, pregătind copilul pentru ablactare. Diversificarea prilejuieşte introducerea fibrelor în alimentaţie şi trecerea de la alimentaţia cu tetina la alimentaţia cu linguriţa, moment crucial al tehnicii alimentării sugarului. Se realizează o ablactare în trepte. Au existat dispute importante în literatură referitoare la momentul optim al diversificării alimentaţiei, părerile oscilând între diversificarea precoce (la vârsta de 3 luni) sau tardivă (la vârsta de 5-6 luni). Ambele variante au partizani şi adversari. Diversificarea precoce are următoarele avantaje:

– favorizează dezvoltarea structurilor orale solicitate în procesul de masticaţie;

– induce cu uşurinţă un ritm mai alert de creştere şi spor ponderal;

– constituie un aport suplimentar de vitamine, fier, fibre.

Dintre dezavantajele diversificării precoce se pot cita:

– solicitarea timpurie a funcţiilor digestive, într-un moment când acestea nu sunt suficient maturate;

– realizarea unei încărcături osmotice mari pentru un rinichi incomplet dezvoltat funcţional;

– favorizează obezitate de aport;

– proteinele vegetale au valoare biologică inferioară celor din lapte;

– glutenul introdus precoce favorizează apariţia celiachiei.

Momentul diversificării mai depinde de locul geografic, tradiţie, particularităţile temperamentale şi nutriţionale ale sugarului, preferinţele familiei şi ale medicului. Toţi nutriţioniştii sunt de acord asupra necesităţii introducerii progresive a alimentului nou şi respectarea recomandării de a nu se introduce concomitent două alimente noi. Căpşunile, fragii, albuşul de ou şi peştele, care sunt alimente alergizante, se vor introduce după vârsta de un an. În ţara noastră tradiţia este ca diversificarea să se facă cu fructe şi legume proaspete şi alimente preparate casnic în bucătăria familiei.

Primul aliment va fi sucul de fructe (aport de vitamina C, minerale); se va introduce treptat, în cantitate progresiv crescândă, după vârsta de 6 săptămâni (suc de citrice, morcov, mere), crescând treptat consistenţa, prin adaos de pulpă mixată, şi volumul; masa de fructe va înlocui, la vârsta de 5 luni, o masă de lapte. Ea poate fi agrementată cu făinos instant fără gluten sau brânză de vaci.

Făinosul este prin tradiţie primul aliment semisolid care se administrează sugarului. Tot mai multe familii acceptă făinosul cu lapte preparat instant. Se recomandă întârzierea administrării făinosului de grâu după 6-7 luni; pentru vârstele mai mici, făinosul de porumb şi de orez pare soluţia optimă, adminstrate în apă sau lapte.

Momentul introducerii cărnii în alimentaţia sugarului este vârsta de 5-6 luni. Aport suplimentar de proteine şi fier, carnea va fi administrată iniţial fiartă şi mixată, amestecată cu supa de legume, care poate fi introdusă în alimentaţie cu 2-3 săptămâni anterior. Trecerea de la gustul dulce de lapte la gustul sărat poate provoca protest din partea sugarului, mai ales la cei alimentaţi exclusiv natural, învăţaţi cu gustul monoton al laptelui uman. Brânza de vaci, amestecată cu piureul de fructe, se poate introduce aproape concomitent. Carnea recomandată sugarului este carnea de pasăre sau de vită, lăsând carnea de porc şi peşte pentru perioada de după un an. Ficatul de pasăre fiert va fi oferit după vârsta de 6 luni.

Oul este un aliment ideal pentru oferta de principii nutritive, dar ar putea fi alergenic. Prima administrare va fi după vârsta de 6 luni, sub formă de

gălbenuş fiert tare. Iniţial se va administra un sfert, apoi o jumătate de gălbenuş de 2-3 ori pe săptămână.

Iaurtul proaspăt poate fi oferit după vârsta de 5 luni, zaharat 5%, eventual amestecat cu făinos instant. Sugarul de 5 luni primeşte cu plăcere o „papă" alcătuită din orez fiert, apoi pasat, zaharat 5%, în care a fost mixată o cantitate de 20-30 g brânză de vaci. Spre vârsta de un an, copilul mănâncă încă 2 mese de lapte (care poate fi formulă de continuare sau chiar de start) şi alte 3 mese semisolide (masă de fructe, supă de carne cu carne şi piure de legume, o masă de iaurt sau brânză de vaci cu făinos instant). În cursul procesului de diversificare majoritatea caloriilor vor fi asigurate tot de către lapte (60%), urmând ca restul caloriilor să fie rezultate din alimente semisolide. Având în vedere calităţile nutriţionale excepţionale ale laptelui uman, sugarii alimentaţi exclusiv natural, cu ritm foarte bun de creştere, sunt candidaţi pentru o diversificare tardivă.

Preparatele industriale pentru diversificare nu sunt suficient de bine cunoscute în ţara noastră de către părinţi şi chiar de către medici, au un preţ ridicat şi nu există tradiţie pentru utilizarea lor (au lipsit complet de pe piaţă până recent!). Folosirea lor va putea fi introdusă în timp, deoarece prezintă unele avantaje certe, cum sunt: economie de timp, comoditate extremă în administrare, preparare instant, posibilitate de stocare, mare varietate indiferent de sezon. Aceste preparate prezintă însemnate avantaje nutriţionale având densitate nutritivă standardizată (respectă criterii recomandate ESPGAN/FAO), digestibilitate foarte bună (obţinută în procesul de preparare industrială), conţinut redus de sare (2 g/kg), majoritatea nu conţin zahăr cristalizat (previn obezitatea, cariile dentare), făinurile nu conţin gluten, cerealele sunt îmbogăţite cu fier şi au o biocalitate garantată (nu conţin conservante), sunt securizate bacteriologic, toxic şi oncologic. Preparatele industriale de diversificare au norme de calitate înscrise pe ambalaj, cum sunt: vârsta pentru care sunt recomandate (baby, junior), cantitatea şi tipul glucidelor, *gluten-free*, calorii, sodiu, vitamine, fier, alte ingrediente care depăşesc 2%, data expirării. Exemple de astfel de preparate sunt: piureuri de legume şi fructe în diferite combinaţii, cereale cu sau fără gluten, cereale cu sau fără lapte, amestecuri de cereale (7) sau alimente combinate (legume + carne de vită sau pui, legume + carne + făinos, fructe + făinos + lapte etc.).

Cele mai alergizante alimente rămân oul, peştele, căpşunile, acestea nu vor fi administrate sugarilor cu teren alergic (anamneză familială), dar aceste măsuri, care se referă la o populaţie infantilă selecţionată, nu trebuie extrapolate la toţi sugarii, nefiind recomandată o schemă dietetică generală.

Tehnica alimentaţiei copilului sănătos şi bolnav

Alimentaţia la sân

Laptele uman rămâne „standardul de aur", alimentul ideal pentru nou-născutul la termen şi sugarul din primele 6 luni de viaţă. În afară de certe avantaje nutriţionale, neegalate de nici o formulă, oricât ar fi ea de sofisticată, alimentarea la sân creează o relaţie optimă mamă-copil care va fi resimţită toată viaţa la nivelul acestui cuplu. Toţi nou-născuţii sunt candidaţi pentru a fi alimentaţi la sânul mamei proprii, şi numai situaţii care trebuie considerate ca excepţionale vor putea motiva privarea de acest avantaj. Este vorba de prematuri cu greutate foarte mică la naştere care nu au reflex de deglutiţie sau au fost traumatizaţi sever neurologic intra- sau perinatal. *Orice nou-născut, indiferent de greutate, care poate să sugă, va fi pus la sân.* Unele malformaţii, cum sunt despicăturile labiopalatine, pot împiedica nou-născutul să fie alimentat natural, dar aceste situaţii sunt destul de restrânse numeric. Dintre contraindicaţiile care ţin de mamă, în afară de unele incidente locale (ragade) care sunt trecătoare, contraindicaţiile alimentării nou-născutului sunt stările febrile, stările septice, tuberculoza activă, neoplaziile şi infecţia HIV diagnosticate la mamă. Conform recomandărilor din pediatria clasică, o mamă luetică îşi poate alăpta propriul nou-născut.

Se recomandă o pregătire a sânilor încă înainte de naştere prin masaj, frecţionări ale mameloanelor cu un prosop mai aspru etc.

Nou-născutul va fi pus la sân după primele 6 ore, la început câte 5 minute la fiecare sân, după care timpul va fi majorat la 10 minute ş.a.m.d. Se consideră că un supt nu trebuie să se prelungească peste 20 minute. Există varianta de a se oferi sugarului sânii alternativ la mese succesive sau câte 10 minute la fiecare sân în timpul aceleiaşi alăp-

tări. Singura metodă de a menţine secreţia lactată în cantitate adecvată este suptul copilului, nici o altă metodă nu este la fel de eficientă pentru stimularea lactaţiei. Mulsul sistematic şi repetitiv sfârşeşte prin a scădea nedorit cantitatea de lapte. Metoda „liberală" de administrare a sânului „la cerere" este acceptată de pediatri dacă se obţine o curbă ponderală optimă (spor ponderal de 20-30 g/zi). Nu există lapte uman de calitate necorespunzătoare (argument anecdotic care „justifică" introducerea alimentaţiei artificiale), ci numai lapte uman în cantitate insuficientă. Această situaţie este probată în primul rând de un ritm de creştere insuficient. Toată lumea se aşteaptă ca nou-născutul care nu primeşte suficient lapte să plângă de foame, ceea ce în practică este greu de sesizat, mai frecvent staţionează apoi scade în greutate, uneori prezintă semne de deshidratare, oligurie sau constipaţie, semne clinice care vor atrage atenţia medicului. Dovedirea unei cantităţi de lapte cu volum suficient, aducându-se ca argument „curgerea sânilor", este neconvingătoare dacă ritmul de creştere al nou-născutului este nesatisfăcător. Hipogalactia este o realitate, dar nu trebuie să constituie un pretext pentru recurgerea nejustificată la alimentaţia artificială.

Prematurii cu greutate foarte mică la naştere vor primi, alături de laptele de mamă, suplimente din formule destinate special acestor vârste pentru a se obţine un ritm de creştere identic cu cel din viaţa intrauterină. Sunt foarte puţine mamele care „refuză" să-şi alimenteze nou-născutul la sân. Falimentul alimentaţiei naturale este mai frecvent opera medicului pediatru care recurge cu mare uşurinţă la alimentaţia artificială (din necunoaştere, comoditate şi supraaprecierea valorii formulelor).

Momentul alăptării este un moment de intimitate al cuplului mamă-copil pe care aceştia şi-l acordă reciproc. El trebuie să decurgă într-o atmosferă de calm şi linişte, într-o încăpere separată, netulburată de agitaţia casei. Dacă nou-născutul doreşte o masă în cursul nopţii, este bine să-i fie satisfăcută această cerere, căci pentru primele luni de viaţă o pauză de 6-8 ore poate fi intolerabilă pentru copil. De obicei, după masa din cursul nopţii, ambii parteneri adorm liniştiţi şi fericiţi. Comoditatea administrării, lipsa oricărei investiţii financiare şi mai ales enormul avantaj nutriţional pe care îl oferă alimentarea sugarului cu lapte matern fac din aceasta modalitatea optimă de hrănire a sugarului. Metoda dă rezultate în special în mediile dezavantajate economic pentru care alimentarea cu formule este un lux pe care nu şi-l pot permite.

Alimentaţia cu biberonul

Un număr îngrijorător de mare de sugari chiar sub vârsta de 3 luni nu beneficiază de alimentaţie naturală. Industria alimentelor pentru copii oferă o gamă foarte diversificată de formule ale căror principii de fabricare şi compoziţie au fost larg comentate în subcapitolele anterioare. Spre deosebire de formulele fabricate în S.U.A., care se comercializează „gata de administrare" în formă lichidă cu biberoane şi tetine de unică folosinţă, tradiţia europeană, la care se aliniază şi ţara noastră, utilizează formule care se prezintă sub formă de pulbere în cutii închise ermetic. Cutia are înscrise explicit compoziţia produsului, destinaţia, modul de preparare (alcătuirea diluţiilor). Majoritatea formulelor au o concentraţie standard de o măsură pentru 30 ml apă, dar există şi alte diluţii recomandate. Toate formulele sunt instant, au o compoziţie adecvată şi se prepară prin dizolvare uşoară în apă fiartă şi răcită la temperatura de administrare, fără adaosuri sau fierbere după preparare. Acest mod „comod" de preparare presupune însă un întreg arsenal de veselă specială pentru sugari (biberoane, tetine, vase de fiert apă, vase pentru sterilizarea biberoanelor şi tetinelor). Pentru a se evita orice neajuns, manipularea igienică impecabilă a veselei sugarului, sterilizarea prin fierbere după fiecare utilizare, prepararea produsului pentru o singură masă sunt măsuri elementare care trebuie respectate. Cea mai comună eroare (în afară de nerespectarea igienei) este prepararea unui produs într-o concentraţie necorespunzătoare, ceea ce are ca prim efect administrarea necorespunzătoare de calorii şi substanţe nutritive, un spor ponderal inadecvat, tendinţa de a schimba formula din motive neîntemeiate („nu-i merge bine"), ştiindu-se că formulele sunt foarte asemănătoare între ele pentru aceeaşi categorie de produs, având o compoziţie strict standardizată.

Spre deosebire de alimentaţia naturală, alimentaţia artificială cu formule se administrează la ore fixe. Cantitatea de produs pentru 24 ore este egală cu nevoia de lichide, iar numărul de mese se stabileşte în funcţie de vârstă, greutate, tiparul ali-

mentar al copilului, variind între 7 mese/24 ore la nou-născut și scăzând până la 5 mese/24 ore la sugarul din al doilea semestru de viață.

Relația afectivă între mamă și sugar există și în alimentația cu biberonul. În timpul mesei ei se examinează reciproc, își vorbesc. Cu timpul, sugarul manifestă o reacție de înviorare la vederea biberonului și devine neliniștit în apropierea orelor de masă.

O formulă alimentară intermediară este reprezentată de *alimentația mixtă*, termen care definește combinația de alimentație la sân (de obicei insuficientă cantitativ) și alimentația cu biberonul (cu formule). Există 2 metode de administrare a alimentației mixte: metoda alternativă (mese la sân alternând cu mese la biberon) și metoda complementară. Este esențial ca laptele uman să fie primul administrat, pentru ca sugarul înfometat să fie „motivat" de a face efortul să sugă, după care i se va administra formula de completare, în mod ideal cu linguriță. Din experiență se știe că un sugar alimentat mixt devine curând alimentat artificial, dacă nu există o grijă specială din partea mamei și a medicului de a menține, măcar parțial, alimentația cu lapte uman.

Alimentația cu linguriță

Diversificarea este considerată de către unii pediatri nutriționiști ca „a doua naștere", pregătind tiparul de alimentare al sugarului pentru alimentația care-i va fi proprie tot restul vieții. În esență se trece de la sucțiune la masticație. Succesiunea dezvoltării sugarului și adaptarea în funcție de aceasta a tehnicilor de hrănire la sugarii normali, sănătoși, născuți la termen sunt prezentate în tabelul 5.XIII.

Tehnica trecerii de la alimentația cu biberonul la alimentația cu linguriță se învață treptat atât de mamă, cât și de copil. Dintre greșelile cele mai comune citățm prelungirea administrării alimentelor cu biberonul, chiar după diversificare și chiar după vârsta de 1 an, când mesele de lapte continuă să fie administrate „tradițional" tot cu tetina. Trecerea la alimentația cu linguriță presupune noi situații comportamentale. Tot timpul mesei mama trebuie să se afle în interacțiune cu copilul, să mențină contactul ochi în ochi. În jurul vârstei de 1 an copilul începe să aibă manifestări de autonomie, printre

TABELUL 5.XIII

SUCCESIUNEA DEZVOLTĂRII SUGARULUI ȘI TEHNICILE DE HRĂNIRE LA SUGARII NORMALI, SĂNĂTOȘI, NĂSCUȚI LA TERMEN[1]

Vârsta copilului	*Dezvoltarea aptitudinilor*		
	Performanțele gurii	*Aptitudinile mâinii și ale corpului*	*Modalități de hrănire sau abilități de care sugarul este capabil*
De la naștere până la 5 luni	• Reflex supt/înghițire • Reflex de propulsie a limbii • Reflex de fixare pentru supt	• Control slab al mișcărilor capului, gâtului și trunchiului • Duce mâinile la gură la aproximativ 3 luni	• Înghite lichide, dar împinge majoritatea obiectelor și alimentelor solide afară din gură
4-6 luni	• Apasă buza superioară sau inferioară când linguriță este introdusă în gură • Mișcări de ronțăire în sus și în jos • Poate transfera alimentul de pe partea de sus pe partea de jos a limbii pentru a înghiți • Reflexul de propulsie al limbii și reflexul de fixare încep să dispară • Deschide gura când vede apropiindu-se linguriță	• Control bun al capului • Stă sprijinit • Folosește mâna pentru a apuca obiectele (apucare palmară)	• Ia dintr-o linguriță piure sau alimente solide și le înghite • Bea cantități mici de lichide dintr-o ceașcă
5-9 luni	• Începe să controleze poziția alimentului în gură • Mișcări de ronțăire sus-jos, jos-sus • Poziționarea mâncării între maxilare pentru mestecare	• Începe să stea singur nesusținut • Urmărește alimentele cu ochii • Începe să folosească degetul arătător și policele pentru a apuca obiecte (apucare prin ciupire)	• Începe să mănânce alimente fierte • Mănâncă ușor dintr-o linguriță • Ține o sticlă în mod independent cu una sau amândouă mâinile • Bea dintr-o cană cu o anumită împroșcare • Începe să se hrănească singur cu mâinile

TABELUL 5.XIII (continuare)

8-11 luni	• Mişcă alimente dintr-o parte în alta a gurii • Începe să-şi arcuiască buzele în jurul marginii căniţei • Începe să mestece după un model rotativ (mişcare diagonală a maxilarelor după cum mâncarea se mişcă de pe o parte sau din cerul gurii)	• Stă în şezut cu uşurinţă • Duce obiectele din mână la gură	• Începe să mănânce alimentele măcinate sau tocate mărunt şi bucăţi mici de alimente moi • Începe să experimenteze (să mănânce cu linguriţa), dar preferă să se hrănească singur cu mâinile • Bea dintr-o cană cu mai puţină împroşcare
12 luni	• Mestecare rotativă (mişcare diagonală a maxilarelor), mâncarea este mişcată de pe părţile laterale sau centrale ale gurii	• Începe să bage lingura în gură • Începe să ţină singur cana • Coordonarea ochi-mână-gură este foarte bună	• Mănâncă alimente tocate şi bucăţi mici de alimente moi gătite • Începe să se hrănească singur, dar cu ajutor

[1] Stadiile de dezvoltare sunt aproximative şi pot varia de la un sugar la altul.

care doreşte să mănânce singur. Acceptarea acestor tendinţe stimulează iniţiativa şi obţinerea unei experienţe personale, elemente esenţiale pentru dezvoltarea cognitivă a copilului. Primele încercări de autoalimentare vor fi stângace, locul mesei nu va avea un aspect tocmai curat! Primele gesturi pe care le face copilul nu sunt acceptate de anturaj (ia mâncarea cu mâna din farfurie şi apoi o duce la gură). Ulterior, cu tact, se poate obţine educarea copilului pentru un comportament acceptabil social. Interacţiunea din timpul orelor de masă pentru copilul mai mare de 18 luni poate fi folosită ca prilej de educare şi învăţare. Administrarea forţată de alimente este cauza anorexiei psihogene, atât de frecventă în familiile cu copii hiperprotejaţi. De la 2 ani copilul va fi aşezat pe un scaun special şi va lua masa împreună cu părinţii. După 4 ani trebuie să utilizeze corect linguriţa şi furculiţa, iar după 7 ani trebuie să ştie să folosească şi cuţitul. Pentru orice perioadă de vârstă, este de dorit să existe cel puţin o masă pe zi când familia reunită mănâncă împreună, prilej de cunoaştere şi interacţiune reciprocă. Masa trebuie să rămână o experienţă plăcută pentru toată lumea. Ea va fi permanent utilizată ca prilej educaţional şi pentru deprinderea regulilor de comportare în societate.

Alimentaţia cu sonda nazogastrică

Cea mai fiziologică metodă de alimentare a copilului, chiar dacă este grav bolnav, este calea digestivă, cu numeroase avantaje psihologice, tehnice şi mai ales nutriţionale. Alimentaţia parenterală exclusivă trebuie să rămână o procedură de excepţie. În situaţii speciale, când reflexul de deglutiţie este abolit (comă) sau la prematuri cu greutate foarte mică la naştere, pentru menţinerea căii digestive în circuitul aportului nutriţional, se poate recurge la tehnici speciale. Gavajul (sonda nazogastrică) se utilizează curent în secţiile de prematuri cu vârstă de gestaţie mai mică de 32 săptămâni sau pentru copii cu anomalii congenitale maxilofaciale. Sonda se introduce în stomac controlând cu atenţie poziţia intragastrică. Introducerea sondei în căile respiratorii este un accident regretabil care se poate solda cu deces. Pe sonda nazogastrică formula poate fi administrată *în bolus* sau în ritm continuu, cu pompa, ultima metodă fiind indicată doar la copii care au regurgitaţii frecvente şi tolerează doar volume gastrice foarte mici. Este de preferat administrarea alimentelor în bolus şi mai ales este obligatoriu ca zilnic să existe în tubul digestiv un mic volum de lapte (10 ml/kg/zi pentru prematurul foarte mic) care asigură aşa numita *alimentaţie trofică.* Chiar în cantitate foarte mică, aceasta are rol în stimularea dezvoltării tractului gastrointestinal, favorizează eliberarea hormonilor digestivi şi pregăteşte intestinul pentru nutriţie enterală. Dacă acest deziderat nu este îndeplinit, se instalează curând atrofia mucoasei vilozitare.

Sonda nazogastrică este metoda curentă de administrare a formulelor, dar există situaţii în care, din cauza regurgitaţiilor frecvente sau pentru că nu sunt tolerate volume gastrice acceptabile, este necesar ca sonda să traverseze pilorul (sondă transpilorică). Introducerea de volume relativ mari de lichide direct în intestin se poate solda frecvent cu distensii abdominale şi diaree. Pentru copii cu stare gravă din secţiile de terapie intensivă, se pot utiliza soluţii con-

centrate pentru nutriție enterală, care aduc substanțe nutritive într-un volum mic.

Indicațiile nutriției enterale sunt prezentate în tabelul 5.XIV.

TABELUL 5.XIV

INDICAȚIILE NUTRIȚIEI ENTERALE LA BOLNAVII GRAV

Boli digestive	*Boli extradigestive*
• Esofagita postcaustică • Chirurgia tractului gastro-intestinal • Diaree cronică nespecifică • Sindrom de intestin scurt • Insuficiență hepatică	• Stări hipermetabolice (arsuri, sepsis) • Probleme neurologice: – comă prelungită – tulburări de deglutiție – postoperator

În situații speciale, în care se estimează o durată a alimentației enterale de peste 8 săptămâni, se recomandă gastrostomie sau enterostomie. Imediat ce alimentația pe cale orală se poate relua, aceasta va fi administrată prin orice mijloace.

Alimentația parenterală

Alimentația parenterală (AP) sau, mai corect, nutriția parenterală, constă în folosirea căii venoase pentru asigurarea aportului de substanțe nutritive, în condițiile în care calea digestivă este imposibil de utilizat, inadecvată sau chiar periculoasă. Categoriile de copii care sunt candidați pentru AP sunt reprezentate în primul rând de prematurii cu greutate foarte mică (sub 1800 g) la care se estimează că nu vor putea primi cantitate suficientă de principii alimentare din cauza imaturității funcționale digestive sau din cauza situației neurologice, nou-născuții supuși tratamentului chirurgical pentru corectarea unor malformații digestive, cazuri de diaree nespecifică asociate cu malabsorbție și malnutriție severă care nu tolerează nici un fel de formulă dietetică, chilotorax postoperator. AP trebuie considerată o procedură de excepție și, imediat ce situația clinică permite, se va recurge la calea orală.

Abordarea căii venoase pentru perfuzarea substanțelor nutritive se face în două variante: *vene periferice,* mai simplu de cateterizat din punct de vedere tehnic, procedeu care se însoțește de complicații mai rare și mai puțin severe și *cateterul venos central,* care este plasat la nivelul venelor cave (superioară sau inferioară) pe cale chirurgicală, percutanat sau prin venotomie. Cateterul venos central are avantajul de a permite perfuzarea unor soluții hiperosmolare într-un volum mic, dar are dezavantajul unor complicații infecțioase greu de evitat chiar dacă se interpune filtrul bacterian (0,22 μm) pe circuitul de perfuzie.

Cantitatea totală de lichide perfuzate depinde direct de necesarul energetic, știind că fiecare 100 kcal necesită 140 ml (0,71 kcal/ml), iar maximum de volum tolerat este de 250 ml/kg. În afară de necesarul de calorii pentru metabolism bazal și nevoi de creștere, se au în vedere pierderi de lichide prin hiperventilație (5-20 ml/100 kcal/24 ore), transpirații profuze (5-25 ml/100 kcal/24 ore) sau febră (15-20 ml/kg/24 ore pentru fiecare grad de temperatură care depășește 37°C). Pentru prematurii cu greutate foarte mică se începe cu 40-60 ml/kg/24 ore și se crește lent în cursul primei săptămâni de viață până la 100-200 ml/kg/24 ore. Cantitatea medie care se perfuzează prematurilor la sfârșitul primei săptămâni de viață este de 140-150 ml/kg/24 ore.

Hidrații de carbon: glucoza este cea mai utilizată sursă de calorii în AP. Se utilizează soluții 10-12,5% în AP administrată în vene periferice și soluții 20% pentru perfuzia cu cateter venos central. Soluțiile de glucoză oferă 3,4 kcal/g. Toleranța la glucoză a copilului prematur depinde de greutatea acestuia și vârsta gestațională. Dacă un nounăscut la termen tolerează 7-8 mg/kg/min și se poate ajunge la 10-14 mg/kg/min, prematurul tolerează doar 6-7 mg/kg/min, ceea ce corespunde unei cantități de 100 ml/kg soluție glucozată 10%. Pentru prematuri se recomandă doze de 80-120 ml/kg/zi soluție 10% glucoză, ceea ce acoperă nevoile calorice și posibilitățile de metabolizare cu riscuri mici de hiperglicemie. Se mai recomandă ca nici o soluție administrată într-o venă periferică să nu aibă osmolaritate mai ridicată de 100 mOsm/100 ml.

Proteinele în AP sunt obținute din soluții cristaline de aminoacizi. Soluțiile pediatrice au avantajul adaosului unor aminoacizi esențiali, cum sunt taurina, acidul glutamic, acidul aspartic, precum și acela al cantităților mai mici de metionină și fenilalanină. Se începe cu administrarea a 1 g proteină/kg și se crește doza progresiv până se ajunge la 3 g/kg/24 ore pentru prematuri, 2-2,5 g/kg/24 ore pentru copii și 1-1,5 g/kg/24 ore pentru adulți.

Lipidele constituie sursa cea mai concentrată de calorii. Infuzarea de soluții de lipide este indispensabilă în AP ca sursă energetică majoră și sursă de

PUFA. Riscul administrării parenterale de lipide ţine de inducerea colestazei. Doza recomandată variază între 0,5-2 g/kg/24 ore, ritmul de perfuzie recomandat fiind de 0,15 g/kg/oră.

Aportul *electroliţilor* în AP este identic cu nevoile de bază. Aportul de Na, K, Cl şi Ca trebuie să asigure o cantitate de 1-2 mEq/kg/24 ore, urmând ca eventualele pierderi să fie înlocuite. Ajustarea cantităţii de electroliţi se poate face după ionogramă serică.

AP corectă asigură şi aport de fosfor, vitamine şi oligoelemente.

Calcularea osmolarităţii soluţiilor perfuzate se face astfel: glucoză (g/l × 5,5), proteine (g/l × 10,9), lipide 10% (280 mOsm/l). Creşterea zilnică a osmolarităţii soluţiilor nu trebuie să depăşească 100 mOsm/l pentru fiecare 24 ore de AP, cu un nivel maxim de 800 mOsm/l care nu trebuie depăşit.

AP nu este o procedură lipsită de riscuri, chiar când calcularea volumelor, caloriilor şi principiilor nutritive a fost făcută corect. Cele mai temute complicaţii sunt: complicaţiile infecţioase (mai ales pentru procedurile pentru cateter venos central), complicaţiile mecanice (migrarea cateterului), complicaţiile metabolice (colestaza, steatoza hepatică). Procedura trebuie să fie folosită numai în situaţii bine justificate, de colective familiarizate cu această tehnică, cu experienţă în domeniu.

Bibliografie

BARNESS L.A.: History of infant feeding practices. Am. J. Clin. 1987; 46:168-70.

BEHRMAN R. E., VAUGHAN V. C.: Nelson Textbook of Pediatrics. W.B.Saunders Company, 1987, p. 113-154.

CIOFU C., POPESCU A.: Unele aspecte ale alimentaţiei parenterale. Pediatria (Bucureşti) 1979; 28 (3); 267-75.

CIOFU C.: Interacţiunea părinţi-copii. Edit.-Medicală Amaltea, Bucureşti, 1998.

CIOFU E., CIOFU C.: Esenţialul în Pediatrie. Edit. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1997.

CLOHERTY J. P., STARK A. R.: Manual of Neonatal Care. Lippincott-Raven, 1998, p. 101-138.

FOMON S. J.: Nutrition in infancy. W.B.Saunders, Philadelphia, 1993.

FORFAR J.O., ARNEIL G.C.: Textbook of Pediatrics. Vol. II. Churchill-Livingstone, 1990, p. 1288-1332.

GHRAF R., FALKNER F., KLEINMAN R., KOLETZKO B., MORAH J. (eds.): New perspectives in infant nutrition. Murcia (Spain), 6-8 october 1993. Ediciones Ergon.

HAMBURGER R. N.: Food intolerance in infancy (allergology, immunology and gastroenterology). Raven-Press, New York, 1989.

HILL D. J., FIRER M. A., BALL G., HOSKING C. S.: Natural history of cow's milk allergy in children. Clin. Exp. Allergy 1993; 23: 124-31.

HILL D. J., CAMERON D. J., GONZALES-ANDAYA A. M., HOSKING C. S.: Challenge confirmation on late onset reactions to extensively hydrolysed formulae in infants with multiple food protein intolerance. J. Allergy Clin. Immunol. 1995; 96: 386-394.

IONESCU-TÂRGOVIŞTE C.: Diabetologie modernă. Edit. Tehnică, Bucureşti, 1997, p. 7-11 şi 13-46.

KLAUS M., FANAROFF A.: Care of the High Risk Neonate. Saunders, Philadelphia, 1993.

MINCU I., MOGOŞ V.: Bazele practice ale nutriţiei omului bolnav. Edit. R.A.I., Bucureşti, 1997.

SAARINEN V.M., KAJOSAARI M.: Brest feeding as prophylaxis against atopic disease. Lancet 1995; 346: 1065-69.

WINICK M.: Nutrition, pregnancy and early infancy. Williams and Wilkins, Baltimore, Hong Kong, London,Sydney, 1989.

***: American Academy of Pediatrics – Committee of Nutrition. Pediatric Nutrition Handbook, Illinois, 1993.

***: F A O – Handbook of Human Nutritional Requirements, FAO, Roma, 1989.

***: W H O: Energy and protein requirements - Technical Report Series, 724WHO Geneva, 1983.

NUTRIŢIA ŞI ALIMENTAŢIA ŞCOLARULUI ŞI ADOLESCENTULUI

Dan Mararu

Adolescenţa este una din cele mai dinamice etape ale vieţii unei fiinţe umane atât din punct de vedere fizic cât şi fiziologic, o perioadă de mare dezvoltare fizică şi emoţională, perioadă de alegere pentru intervenţii preventive în special pentru a creşte conştientizarea individuală, cunoştinţele, capacităţile şi motivaţiile pentru obişnuinţe alimentare bune.

Particularităţi ale creşterii la adolescent:

- creşterea are o alură extraordinară, fiind cea mai rapidă din viaţa postnatală;
- creşterea în greutate este de 16 g/zi la fete şi 19 g/zi la băieţi;
- depunerea minerală osoasă se completează, iar vârful masei osoase este critic, în raport cu dezvoltarea ulterioară posibilă a unei osteoporoze;
- încep să apară leziuni de ateroscleroză;
- anorexia nervoasă şi bulimia au incidenţa cea mai ridicată;

• excesul ponderal şi obezitatea care se dezvoltă la pubertate au efecte defavorabile asupra sănătăţii în anii ulteriori;

• obişnuinţele alimentare căpătate la adolescenţă par să persiste şi la adult.

Factorii de risc nutriţionali sunt aportul inadecvat, sărăcia familiei, boli care influenţează nutriţia, factori psihosociali, modul de viaţă sedentar.

Nevoile nutriţionale diferă în funcţie de sex şi devin mai pronunţate la pubertate; se datoresc modificărilor mărimii corpului, specifice fiecărui sex. Croşetul de creştere la fete este în general cu 2 ani mai devreme ca la băieţi. Ca rezultat, la începutul adolescenţei, fetele maturate precoce pot fi mai mari ca băieţii de aceeaşi vârstă şi au nevoi egale sau mai mari în unele nutrimente. La cele două sexe, pubertatea se însoţeşte de o creştere a masei slabe şi a masei grase.

Pentru evaluarea nevoilor nutriţionale, vârsta de dezvoltare (apreciată prin gradul de maturaţie sexuală şi vârsta osoasă) constituie o bază mai precisă ca vârsta cronologică.

Nevoi nutriţionale: în general lipsesc datele ştiinţifice privind nevoile nutriţionale ale adolescenţilor.

• *Aportul energetic:* acest aport trebuie să acopere nevoile legate de creşterea activităţii fizice şi nevoile legate de accelerarea creşterii (tabelul 5.XV).

TABELUL 5.XV

NECESARUL CALORIC RECOMANDAT PENTRU COPILUL ŞCOLAR ŞI ADOLESCENT

Vârsta	*Băieţi Total calorii*	*Limite*	*Fete Total calorii*	*Limite*
7-10 ani	2000	1600-2400	2000	1600-2400
11-14 ani	2500	2000-3000	2200	1760-2640
15-18 ani	3000	2600-3600	2200	1760-2640
19-24 ani	2900	2320-3480	2200	1760-2640

• *Proteinele* reprezintă 12-14% din aporturile energetice. Vârful nevoilor proteice coincide cu cel al nevoilor energetice. Nevoile proteice exprimate în funcţie de sex şi talie (g/cm/zi) sunt prezentate în tabelul 5.XVI.

• *Grăsimile* reprezintă 30-34% din aporturile energetice, ele reprezentând o sursă concentrată de energie de 9 kcal/g şi o sursă de acizi graşi esenţiali precum şi un vehicul pentru vitaminele liposolubile. Ca sursă de energie grăsimile sunt concomitent o binecuvântare şi o nenorocire. Pericolele privind obezitatea şi ateromul pot apărea prin consumul abuziv de snacksuri bogate în grăsimi şi viaţa sedentară în societatea de consum, care pot lua caracter epidemic. Este necesară o reducere a grăsimilor totale şi a grăsimilor nesaturate în regimul adolescenţilor.

TABELUL 5.XVI

NEVOI PROTEICE LA ŞCOLAR ŞI ADOLESCENT

Vârsta	*Băieţi (g/cm/zi)*	*Fete (g/cm/zi)*
11-14 ani	0,29	0,29
15-18 ani	0,34	0,27
19-24 ani	0,33	0,28

• *Hidraţii de carbon* reprezintă principala sursă de energie la adolescenţi, şi anume 55% din aporturile energetice. Sunt preferate hidrocarbonatele complexe care sunt şi sursă de fibre, ca cereale, paste, pâine; hidrocarbonatele au de asemenea caracter organoleptic şi edulcorant.

• *Mineralele:* nevoile de calciu la adolescent sunt controversate. Astăzi se recunoaşte că maximul masei osoase probabil este atins până la 25 ani. Se consideră că aportul de calciu la adolescenţi este scăzut. 97% din calciul organismului este concentrat în masa scheletică, a cărei creştere la adolescent este foarte importantă. Este unanim admis că aportul de calciu trebuie crescut pentru a satisface aceste nevoi asigurându-ne că adolescenţii consumă trei mese zilnice cu alimente bogate în calciu.

• *Zincul:* modificările concentraţiei zincului variază cu stadiile pubertăţii fără a se evidenţia un deficit franc. Carenţa în zinc este responsabilă de nanism şi întârziere pubertară, dar este rară.

• *Fierul:* adolescenţa este vârsta la care prevalenţa carenţei în fier este cea mai ridicată din toată populaţia mondială. Accelerarea creşterii masei slabe antrenează o cerere crescută de fier pentru sinteza mioglobinei. Doza zilnică recomandată este de 15 mg Fe; creşterea aportului de fier este importantă pentru toţi adolescenţii, în special fete, care adesea au un aport foarte scăzut. În mod obişnuit, doza recomandată pentru fier rămâne 15 mg/zi pentru fete toată adolescenţa, pentru a compensa pierderile menstruale, pe când la băieţi doza scade de la 12 mg la 11-14 ani la 10 mg ulterior. Căutarea anemiei la adolescent se impune, întrucât simptomele carenţei de fier sunt necaracteristice. În acest sens, cercetarea anemiei se face:

– cel puţin o dată în adolescenţă la copiii fără factori de risc particulari;

– investigaţie repetată în fiecare an în caz de: sarcină, pierderi menstruale abundente sau alte pierderi de sânge, regim vegetarian strict, obiceiuri alimentare particulare, antrenament fizic intensiv.

• *Vitaminele:* nevoile vitaminice la adolescent sunt mai mari. Necesarul de vitamine nu este bine cunoscut, dar se ştie că nevoile vitaminice la adolescent sunt modificate de: activitate fizică, sarcină, contraceptive orale, boli cronice.

Vitamina A: aportul de vitamina A este în general mic, deşi nevoile sunt crescute datorită rolului său în proliferarea şi diviziunea celulară.

Vitaminele din gupul B sunt importante în perioada de creştere, deoarece au rol în metabolismul energetic celular.

Vitamina C: nevoile cresc odată cu creşterea, întrucât vitamina C este importantă pentru sinteza de colagen. Fructele şi legumele proaspete care sunt principalele surse de vitamina C sunt, din păcate, adeseori absente din alimentaţia adolescentului.

Vitamina D este necesară absorbţiei calciului şi mineralizării osului, iar acidul folic sintezei de ADN. Ambele au o importanţă majoră pentru adolescent şi un supliment de acid folic este necesar sistematic la adolescentele însărcinate şi la fetele tinere din medii defavorizate.

Ghidul de nutriţie la adolescent:

Principii de bază pentru o nutriţie bună sunt:

• Alimentaţie variată, care permite evitarea carenţelor sau exceselor nutriţionale.

• Menţinerea unei greutăţi ideale, echilibrând aporturile şi cheltuielile energetice. Pentru menţinerea unei greutăţi convenabile şi a unei compoziţii satisfăcătoare este necesară promovarea activităţii fizice şi un regim sărac în grăsimi saturate şi în colesterol. Această măsură previne bolile cronice la adult şi excesul ponderal în adolescenţă.

• Consum de fructe, legume, cereale întregi, care permit să se menţină densitatea nutriţională a regimului, să se evite alimentele bogate în grăsimi, să asigure un tranzit intestinal normal. Pentru a atinge obiectivele menţionate, piramida alimentară este un bun mijloc de învăţare (fig. 5.1).

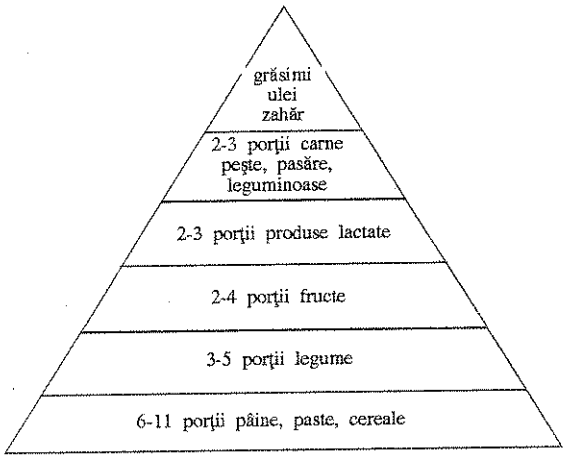


Fig. 5.1 – Piramida alimentară.

Bibliografie

ALTON I., STORY M.: Guidelines for adolescent nutrition - DHHS US Public Health Service, September, 1993.

BULL N.L., PHIL M.: Dietary habits, food consumption and nutrient intake during adolescence. J. Adolesc. Health 1992; 13:384-8.

CAVADINI G., GYGER M., NARRING F.: Habitudes alimentaires des adolescents en Suisse. Nestlé Research Centre, 1994.

FRAU R. G. C., NICKLAS T. A., WEBBER L. S.: A food frequency questionnaire for adolescents: defining eating patterns. J. Am. Diet. Assoc. 1992; 92:313-8.

HIMES J. H., DIETZ W. H.: Guidelines for overweight in adolescent preventative services: recomandation from an expert commitee. Am. J. Clin. Nutr. 1994; 50:307-16.

JOHNSON R. K., JOHNOSN D. G., MIN QI WANG: Characterizing nutrient intakes of adolescents by sociodemographic factors. J. Adolesc. Health 1994; 15:149-154.

MAHAN K. L., REES J. M.: Nutrition in adolescence. Mosby, St. Louis, 1984.

MICHAUD C., BAUDIER F.: Habitudes et consommations alimentaires des adolescents français – synthèse d'enquêtes recentes. Arch. Fr. Pediatr. 1991; 48:475-9.

SHILS M. E., OLSON J. A., SHIKE M.: Modern nutrition in health and disease, ed. a 8-a. Lea and Febiger, Philadelphia, 1994.

***: CDC criteria for anemia in children and childbearing aged women. Morb, Mostal Wkly. Rep. 1989; 38:400-404.

Capitolul 6

TULBURĂRI DE NUTRIŢIE ŞI BOLI ASOCIATE

MALNUTRIŢIA

Emil Tomescu

Importanţa malnutriţiei în patologia copilului

Malnutriţia este o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate infantilă, mai ales în ţările subdezvoltate. În aceste ţări, majoritatea celor 14 milioane de copii, care mor anual, înainte de vârsta şcolară, sunt subnutriţi. Întrucât mulţi supravieţuiesc, iar mulţi alţii nu sunt cuprinşi în nici o raportare, reiese că numărul total al copiilor malnutriţi este mult mai mare.

Malnutriţia nu apare drept cauză directă de mortalitate, în documentele de statistică sanitară, pentru că acestea înregistrează numai boala terminală, de obicei infecţioasă. În fapt, starea de nutriţie precară este cea care a favorizat apariţia şi evoluţia letală a bolii terminale, în foarte multe cazuri. Pediatria clasică exprimă relaţia dintre malnutriţie şi cauza directă a morţii într-un adagiu, bine cunoscut generaţiilor mai vechi de medici: aceşti copii (malnutriţi) „trăiesc ca distrofici şi mor ca bronhopneumonici".

Instalată la vârstă mică, malnutriţia determină perturbări de creştere şi dezvoltare, cu urmări nefavorabile asupra potenţialului viitorului adult. Formarea deficitară a unor structuri nervoase, din cauza nutriţiei insuficiente în primele luni de viaţă, are drept consecinţă reducerea performanţelor psihointelectuale ulterioare. Prin sumare, poate fi limitat potenţialul unor categorii sociale defavorizate sau chiar al unor populaţii din anumite zone geografice.

În cea mai mare parte a lumii, cauza principală a malnutriţiei infantile este sărăcia şi corolarul ei, subdezvoltarea socială şi culturală. Lipsa unor reţele de asistenţă socială şi medicală sau ineficienţa acestora completează contextul. Situaţia este brutal înrăutăţită de dezastre naturale şi politice.

În ţările dezvoltate, subnutriţia prin lipsă de hrană este mult mai rară. În schimb, sunt evidente şi în creştere stările de nutriţie deficitară secundare multor boli (gastrointestinale cronice, SIDA, prematuritate, neoplazii etc.) sau datorate unor situaţii specifice (familii dezorganizate, copii nelegitimi, abandonaţi, părinţi alcoolici sau dependenţi de droguri, copii maltrataţi sau neglijenţă).

În România se regăsesc, cu o frecvenţă nedorită, toate condiţiile determinante şi favorizante amintite, având drept urmare o incidenţă crescută a malnutriţiei. Formele extreme sunt relativ rare, dar nu lipsesc. Comparativ cu datele din literatură, constatăm frecvent o vârstă mică de apariţie a malnutriţiei în România.

Această observaţie se poate explica prin cel puţin trei situaţii documentate: tendinţa la înţărcare precoce, accentuată progresiv în ultimele două decenii; incapacitatea asigurării unei alimentaţii artificiale corecte, la sugarii de vârste mici, în mediile defavorizate; numărul mare de copii abandonaţi sau cu familii dezorganizate încă de la naştere.

Importanţa subnutriţiei în prognosticul morbidităţii şi efectele nefavorabile tardive au impus cercetarea atentă a perturbărilor din malnutriţie şi relaţia acesteia cu îmbolnăvirile. Cunoaşterea are drept scop precizarea metodelor de prevenţie şi de tratament al malnutriţiei şi organizarea unor programe regionale în zonele endemice.

Terminologie. Definirea conceptului

Literatura franceză a introdus în practica pediatrică termenul distrofie, consacrat de foarte mulţi ani în România.

Autorii anglo-saxoni au impus conceptul de malnutriţie, utilizat astăzi în toată lumea.

Din punct de vedere strict etimologic (dis+trophe, respectiv mal+nutriţie), ambele denumiri sunt imprecise şi evocă orice abatere de la starea normală de nutriţie, fie în plus (obezitatea), fie în minus, global sau selectiv.

În practică, cei doi termeni sunt folosiţi pentru a defini starea de nutriţie deficitară a unui sugar sau copil mic (1-3 ani) însoţită întodeauna de întârziere sau oprire în creştere.

Malnutriţia presupune o cauză alimentară carenţială (subnutriţie), pentru creşterea insuficientă ponderală sau staturoponderală şi pentru celelalte manifestări de nutriţie precară.

Subnutriţia are întotdeauna ca rezultat un deficit ponderal, în raport cu vârsta. Când este severă, determină tulburări metabolice importante. Când apare precoce şi este prelungită, are efecte negative ireversibile asupra dezvoltării copilului.

Dar aceste caracteristici ale subnutriţiei nu sunt numai consecinţa carenţelor alimentare, ci şi a multor alte cauze: boli organice cronice (cardiace, hepatice, renale), îmbolnăviri cronice ale sistemului nervos, boli metabolice, imunologice, infecţii cronice etc. Aceste boli realizează, prin tulburări primare, „endogene" (metabolice, neurovegetative) deteriorarea stării generale de nutriţie şi a creşterii („failure to thrive").

Toate aceste boli presupun şi asocierea de condiţii carenţiale alimentare (anorexie, tulburări de deglutiţie sau ale dinamicii gastrointestinale, ale proceselor de digestie şi de absorbţie), care sunt implicate, în proporţii diferite, în producerea deficitului nutriţional.

De aceea, este greu de făcut o demarcaţie netă între starea precară de nutriţie (distrofia) secundară unei oferte alimentare insuficiente (malnutriţie propriu-zisă) şi cea consecutivă multor boli cronice.

În acest sens, termenul „distrofie" este mai larg (şi mai imprecis).

Parcurgând literatura recentă, constatăm folosirea termenilor: „distrofie" (autori francezi), „failure to thrive", „malnutriţie" (autori anglo-saxoni) pentru definirea aceleiaşi stări de fapt.(stare de nutriţie şi creştere precară), determinată de cauze şi mecanisme diferite.

OMS a adoptat termenii malnutriţie protein-calorică (M.P.C.) şi malnutriţie proteică (M.P.) pentru a desemna principalele forme etiopatogenice şi clinice de subnutriţie cronică.

Mulţi autori de referinţă utilizează conceptul de M.P.C. pentru toate categoriile de subnutriţie, între care M.P. apare înscrisă ca o formă particulară.

Cauze de malnutriţie

1. **Carenţe** (dezechilibre) **alimentare:**

1.1. *Cantitative:* raportul dintre principiile alimentare conţinute în dietă este adecvat, dar ele sunt insuficiente faţă de nevoi, iar potenţialul caloric al dietei este prea mic.

1.1.1. Oferta alimentară global insuficientă.

- Hipogalactie maternă (sugar alimentat natural).
- Cantităţi prea mici de alimente oferite în 24 ore (sugar alimentat artificial sau diversificat).
- Alimentaţie suficientă cantitativ, dar hipocalorică.
- Diluţii prea mari de lapte.

1.1.2. Refuzul parţial al alimentaţiei.

- Anorexie psihogenă.
- Anorexie secundară unor boli trenante.

1.1.3. Aport nutritiv insuficient, faţă de nevoile crescute.

- Marasm nutriţional.
- Stări de hipercatabolism (cu etiopatogenie diversă).

1.1.4. Piedici în parcursul alimentelor, de la gură până la intestin.

- Tulburări de deglutiţie.
- Vărsături repetate, prelungite în timp.
- Regurgitaţii abundente şi frecvente.

1.1.5. Disponibilizare insuficientă de substanţe nutritive la nivelul intestinului.

- Atrofia mucoasei intestinale.
- Sindroame de malabsorbţie.

1.2. *Calitative:* anumite principii nutritive sunt insuficiente în alimentaţie sau raportul dintre ele este inadecvat.

1.2.1. Alimentaţie hipoproteică.

- Diete compuse exclusiv din făinoase (realizează distrofia de făinoase).
- Erori în diversificarea sugarului (alimentaţie compusă numai din zarzavaturi, fructe, făinoase şi dulciuri).
- Convingeri familiale vegetariene (inclusiv religioase).
- Calamităţi (distrofia de război).

1.2.2. Alimentaţie hipoglucidică.

- Alimentarea sugarului exclusiv cu lapte de vacă nezaharat (realizează distrofia laptelui de vacă).

1.2.3. Diete carențate în anumiți aminoacizi esențiali (cu efect limitativ asupra creșterii).

• Diete unilaterale, în țări subdezvoltate, unde se practică extensiv culturi unilaterale: de manioc (carență de metionină), de mei (carență de lizină), de porumb (carență de triptofan).

1.2.4. Diete carențate în acizi grași esențiali.

1.2.5. Alimentație hiperproteică (oprește creșterea).

1.2.6. Sindroame de malabsorbție care determină carențe selective (predominant proteice, în acizi grași etc.).

1.2.7. Carență relativă de aport proteic, față de pierderile proteice mari (boala Leiner, sindrom nefrotic congenital, enteropatii exsudative).

2. **Boli infecțioase și parazitare:** sunt cauze importante de distrofie, acționând prin mecanisme diverse: catabolism crescut, inapetență, vărsături și/sau diaree, malabsorbție, vicierea unor procese metabolice.

2.1. Acute recurente.

2.2. Cronice.

3. **Boli cronice neinfecțioase:** realizează starea de nutriție deficitară prin intermediul multora din mecanismele deja enunțate (1 și 2).

3.1. Boli de metabolism.

3.2. Unele aberații cromozomiale.

3.3. Miopatii cronice.

3.4. Suferințe neurologice cronice.

3.5. Boli organice cronice (de ficat, rinichi, cord, plămân).

4. **Condiții necorespunzătoare de îngrijire:** majoritatea acestor condiții sunt întrunite în realizarea aspectului de „hospitalism".

• Absența mamei.

• Nerespectarea regulilor de alimentație.

• Condiții ambientale nefavorabile.

• Carențe afective (lipsă de dragoste față de copil).

• Situații conflictuale copil-persoană de îngrijire.

Toate cauzele enunțate:

• au efect maxim în primul trimestru de viață (când rata de creștere este mare și necesarul de nutrimente maxim);

• sunt potențate de prematuritate (sau greutate mică la naștere);

• sunt favorizate de condiții sociale și igienico-sanitare precare.

Aprecierea cantitativă a stării de nutriție a unui copil

Evaluarea se face prin comparare cu valori de creștere standard.

Se utilizează, în toată lumea, standarde de creștere stabilite pe copii sănătoși din S.U.A. și din Europa occidentală, pentru că:

• diferențele între valori sunt mici, la copii din etnii diferite, corect alimentați;

• deosebirile între copii de aceeași vârstă și același sex sunt corelate cu condițiile social-economice.

Metode

1. Informația cel mai ușor de obținut se bazează pe utilizarea tabelelor de creștere, pe care sunt desenate curbele standard de creștere în lungime, greutate și perimetrul cranian în funcție de vârstă, la cele două sexe. Deviații standard (DS) sau percentile marchează abaterile de la valorile medii ale populației standard.

Prin înscrierea datelor subiectului pe aceste curbe standard și mai ales prin urmărirea evoluției în timp, se poate face o apreciere imediată a stării lui de nutriție.

În practica pediatrică zilnică și în lipsa tabelelor, se utilizează pentru comparație valori standard calculate pe baza unor formule aritmetice simple.

2. Folosirea **indicatorilor antropometrici** pentru aprecierea stării de nutriție (respectiv a malnutriției).

2.1. *Greutatea pentru vârstă* (Gomez, 1956):

– *Indice ponderal* (I.P.). Constă în compararea greutății actuale a subiectului cu greutatea medie standard (percentila 50) a unui copil de aceeași vârstă și același sex.

$$\text{I.P.} = \frac{\text{Greutatea actuală}}{\text{Greutatea ideală / vârstă (percentila 50)}}$$

În funcție de acest indicator, malnutriția (distrofia) unui copil se împarte în 3 grade:

Gradul I: 0,89-0,76 (89-76% din greutatea ideală), corespunzător unui deficit ponderal de 10-25%.

Gradul II: 0,75-0,61 (75-61%), corespunzător unui deficit ponderal de 25-40 %.

Gradul III: < 0,60 (sau < 60%), corespunzător unui deficit ponderal de peste 40%.

2.2. *Lungimea pentru vârstă:*

– *Indice statural* (I.S.). Este compararea taliei (lungimii) actuale a subiectului cu talia medie standard a unui copil de aceeaşi vârstă şi acelaşi sex.

$$\text{I.S.} = \frac{\text{Lungimea actuală}}{\text{Lungimea ideală / vârstă (percentila 50)}}$$

În exprimare procentuală se disting 3 grade de subnutriţie:

Gradul I : 90-95%.

Gradul II: 85-90%.

Gradul III: < 85%.

Este de remarcat că efectul subnutriţiei asupra lungimii devine aparent după 4 luni de influenţare negativă a greutăţii.

2.3. *Greutatea, pentru lungimea copilului:*

– *Indice nutriţional* (I.N.). Este mai fidel pentru ilustrarea stării de nutriţie decât primii doi indicatori prezentaţi, pentru că se corelează mai bine cu suprafaţa corporală şi cu metabolismul bazal.

Se compară greutatea actuală a subiectului cu greutatea medie (percentila 50) a unui copil standard, având aceeaşi lungime. (Greutatea ideală a corpului: Ideal Body Weight - I.B.W.)

Concret se procedează astfel:

- talia (lungimea) actuală a subiectului se suprapune pe valoarea standard (percentila 50) din tabel: se citeşte vârsta;
- apoi se citeşte greutatea standard (percentila 50) pentru această vârstă = greutatea ideală a corpului;
- greutatea actuală se compară cu greutatea ideală a corpului şi se exprimă în procente (din greutatea ideală a corpului).

$$\text{I.N.} = \frac{\text{Greutatea actuală}}{\text{Greutatea ideală a corpului}}$$

Acest indicator permite o mai bună stratificare a pacienţilor cu malnutriţie semnificativă:

Gradul I: 0,89-0,81 (89-81%).

Gradul II: 0,80-0,71 (80-71%).

Gradul III: < 0,70 (< 70%).

Pentru copiii hrăniţi bine sau în exces, indicatorul arată următoarele depăşiri:

copil normal: 90-110%;

supraponderal: 110-120%;

copil obez: 120%.

Indicatorii de bază pentru definirea statusului nutriţional al copilului sunt I.S. şi I.N.

De aceea s-a propus (Waterlow, 1972) şi se utilizează o schemă bidimensională de apreciere, cu I.N. ca măsură a denutriţiei acute şi I.S. ca măsură a denutriţiei cronice. Scăderea ambilor indicatori sugerează o combinaţie de subnutriţie prelungită şi deficite nutriţionale curente.

2.4. Pentru că I.N. nu este independent de vârstă, mai ales în primul an de viaţă, s-a propus (Mc Laren şi Read, 1972) compararea raportului dintre greutatea actuală (g) şi lungimea actuală (cm) cu valoarea aceluiaşi raport, pentru un copil standard de aceeaşi vârstă şi de acelaşi sex.

Rezultă diferenţe apreciabile de încadrare în categoriile de: normali-uşor-mediu-sever denutriţi.

Indicatorii prezentaţi permit încadrarea necesară unor decizii medicale şi sociale.

Ei ar trebui utilizaţi ca teste de screening pentru denutriţie. De sensibilitatea şi specificitatea lor depinde decizia de intervenţie medicală şi de organizare a unor programe populaţionale.

Din păcate, indicatorii existenţi nu corespund exigenţelor pentru o definire foarte corectă a malnutriţiei.

3. **Alte metode antropometrice.**

3.1. Măsurarea circumferinţei braţului, la jumătatea distanţei între acromion şi olecran: apreciază musculatura + ţesutul gras subcutanat (se utilizează după vârsta de 1 an).

3.2. Pliul cutanat tricipital, măsurat cu şublerul, dă informaţii asupra depozitelor adipoase.

3.3. Diferenţa între primele două măsurători caracterizează dezvoltarea musculaturii braţului, în porţiunea sa medie şi permite estimări asupra masei musculare în general.

3.4. Măsurarea pliului cutanat subscapular: este preferabilă la sugar.

Toate aceste măsurători dau erori apreciabile în stări de hiper- şi deshidratare, obezitate extremă, afecţiuni ale musculaturii scheletale şi neuromotorii severe. Dau erori şi în anumite forme de malnutriţie (exemplu: în formele edematoase de malnutriţie, pliul tricipital sau subscapular este supraevaluat).

Forme clinice de malnutriţie

Aspectele clinice variate pe care le îmbracă subnutriţia sunt consecinţa mai multor factori: severitatea carenţei proteice şi energetice din alimentaţie, vârsta la care încep să se exercite şi durata, raportul între deficitul diferitelor substanţe nutritive, cauza şi circumstanţele producerii carenţelor alimentare.

Malnutriția îmbracă două forme clinice extreme:
1. marasmul nutrițional,
2. kwashiorkor,
precum și numeroase forme intermediare.

1. Marasmul nutrițional este datorat unei carențe globale (energetice și proteice, de vitamine și minerale) și prelungite, la vârsta de sugar.

Subnutriția poate avea drept cauză lipsa de aport sau tulburări cronice de absorbție.

Rezultă un deficit ponderal sever (I.P. < 60% din normal) cu pierdere mare a masei musculare și a țesutului subcutanat („wasting").

Dacă insuficiența protein-calorică se prelungește, creșterea în lungime se oprește („stunting").

Bolnavul nu prezintă edeme de foame, hipoalbuminemie și hepatomegalie.

Abdomenul este scobit, adeseori „lipit de șira spinării".

Tegumentele sunt uscate, cu elasticitatea pierdută și atârnă în falduri, la brațe, coapse și fese. Diferențierea față de pliul cutanat leneș prin deshidratare acută trebuie făcută cu atenție.

Fața este triunghiulară, prin pierderea bulei lui Bichat și ochii sunt mari: este comparată cu faciesul simian (fig. 6.1, 6.2, 6.3).

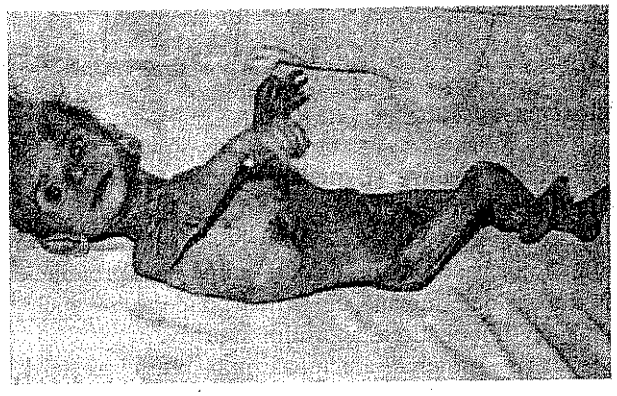


Fig. 6.1 – Sugar de 8 luni cu marasm nutrițional. Se remarcă faciesul triunghiular, prin absența bulei Bichat, pierderea masei musculare și a țesutului celular subcutanat (wasting). Sindrom hemoragic cutanat prin deficit de vitamina K. (Colecția IOMC.)

Despre copilul cu marasm se poate spune că este „numai piele și os".

Părul este rar, subțire, uscat și friabil.

Copilul este hipoton, apatic și iritabil.

Toleranța la frig este mult redusă.

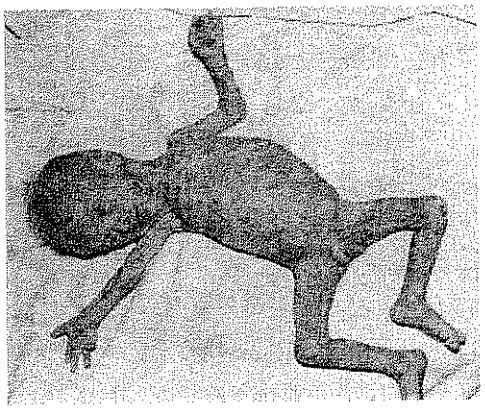


Fig. 6.2 – Marasm nutrițional. Sugar în vârstă de 1 an cu sindrom Down. Absența țesutului celular subcutanat. (Colecția IOMC.)

Rezistența la infecții este scăzută și mulți asemenea malnutriți mor prin infecții intercurente.

Diareea și vărsăturile, prin depășirea toleranței digestive sau prin infecții recurente, sunt frecvente. În cursul unui asemenea episod, copilul poate muri prin deshidratare.

Tendința la hiponatremie și acidoză metabolică este constantă.

În formele extreme, apare metabolismul de foame (de „hibernare") cu hipotermie, bradicardie, bradipnee și hiporeactivitate.

Incidența maximă se notează între 6-18 luni.

Răspunsul la tratament este slab, în primele 3-4 luni.

2. Kwashiorkor este o forma extremă și tipică de malnutriție proteică (M.P.).

Se produce în două circumstanțe principale:

- insuficiență nutrițională proteică prelungită;
- infecții acute, la un copil cu marasm nutrițional, sau infecții cronice (recidivante).

De obicei, apare la sugari mari sau la copii 1-3 ani.

Se caracterizează clinic prin edeme, modificări sugestive ale tegumentelor și ale fanerelor și prin hepatomegalie importantă.

Edemele dau aparența de copil „grăsuț". Prezența lor nu exclude stări de deshidratare și colaps.

Părul și unghiile sunt atrofice. Aspectele de hiperkeratoză sunt frecvente. Depigmentarea părului și a tegumentelor sugerează dermatozele pelagroide. La grupele rasiale cu pigmentație intensă, culoarea păru-

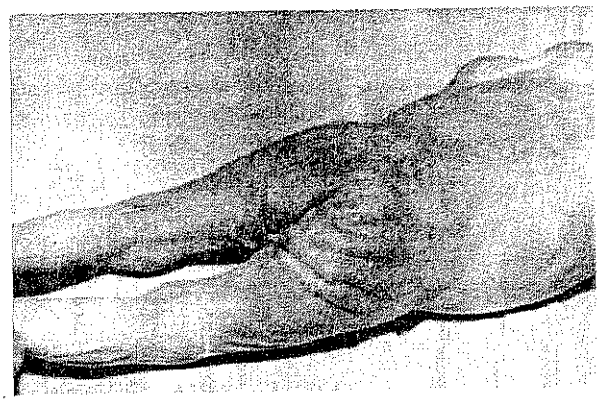


Fig. 6.3 – Pliuri fesiere „în pungă de tabac" în malnutriţie protein-calorică severă. (Colecţia IOMC.)

lui devine roşiatică, ceea ce a şi dat numele „kwashiorkor" („păr roşcat", într-un dialect african).

Hepatomegalia traduce infiltrarea grasă a ficatului.

Musculatura este atrofică.

Deficitul ponderal este constant.

Copilul afectat prezintă anorexie severă, apatie, scăderea toleranţei digestive şi a rezistenţei la infecţii. Episoadele diareice sunt frecvente.

Spre deosebire de marasm, abdomenul este proeminent, prin hepatomegalie, anse intestinale destinse şi hipotonia peretelui.

Ca simptome accesorii, se notează anemie, deficit de mineralizare osoasă, uneori tetanie hipocalcemică.

3. Forme intermediare (kwashiorkor marasmic). Între cele două forme extreme descrise, o multitudine de cazuri prezintă trăsături ale amândurora, ilustrând efectele combinate ale carenţei nutriţionale şi ale infecţiilor supraadăugate:

- topirea musculaturii şi a ţesutului subcutanat (wasting);
- oprirea/încetinirea creşterii staturale (stunting);
- edeme;
- uneori hepatomegalie, prin infiltrare grasă;
- modificări ale tegumentelor şi ale fanerelor, amintind de kwashiorkor.

4. Forme particulare de malnutriţie:

a) *Distrofia de făinoase:* este o malnutriţie proteică (M.P.) care se constituie după diete unilaterale şi prelungite cu făinoase în apă (griş cu apă, mucilagiu de orez, fiertură de mălai, biscuiţi cu ceai, pâine cu ceai). Asemenea diete se practică în urma unor recomandări greşite de tratament al diareei cronice şi recidivante sau al unor eczeme, sau în urma unor convingeri vegetariene ale familiei, adeseori pe fond religios extremist.

b) *Distrofia de război:* de asemenea o malnutriţie proteică, a fost observată şi bine descrisă cu ocazia blocadei Leningradului. Realizează forme clinice asemănătoare kwashiorkor-ului.

c) *Malnutriţia edematoasă* din unele sindroame de malabsorbţie cronică: fibroză chistică, celiachia.

d) *Malnutriţia proteică* rezultată prin *pierderi excesive* de proteine, necompensate prin aport alimentar: boala Leiner, sindrom nefrotic congenital, enteropatii exsudative.

e) *Distrofia laptelui de vacă:* se întâlneşte la sugari alimentaţi exclusiv cu lapte de vacă nemodificat.

Este consecinţa dezechilibrului între principalele clase de substanţe nutritive din laptele de vacă, faţă de nevoile sugarului: deficitul relativ în lactoză, raportat la conţinutul bogat în lipide şi mai ales în proteine. Acest dezechilibru determină oprirea creşterii şi perturbarea unor procese intestinale (constipaţie, pH alcalin al scaunelor, predominanţa florei de putrefacţie).

Remedierea se obţine numai prin diluarea şi zaharareа corespunzătoare a laptelui de vacă.

Patogenia malnutriţiei

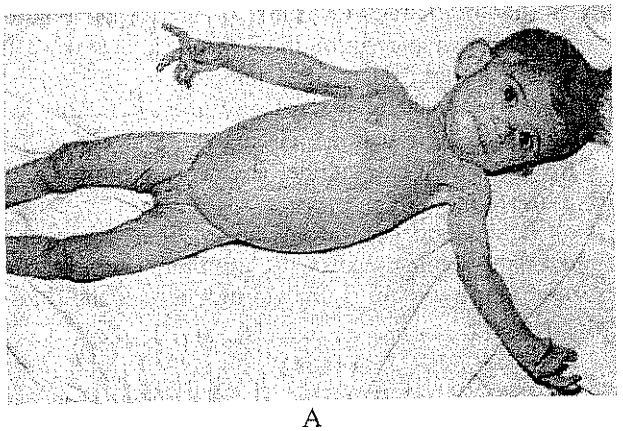
Formele uşoare şi medii, limitate în timp, sunt relativ bine suportate de copil (fig. 6.4 A şi B).

Carenţa globală, proteică şi calorică, afectează rezerva energetică din ţesutul adipos şi proteinele musculare, determinând un deficit ponderal, reversibil odată cu îmbogăţirea aportului nutritiv.

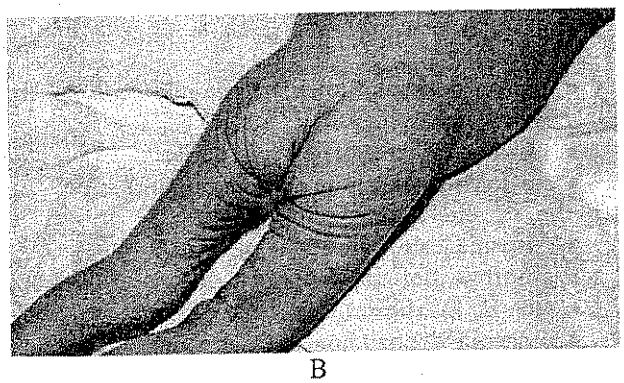
Carenţa proteică afectează mai puţin creşterea staturală, chiar dacă se prelungeşte în timp, pentru că alimentaţia este suficientă caloric şi aceste calorii se consumă pentru întreţinerea proceselor de creştere, în dauna homeostazei proteice.

Formele grave de malnutriţie realizează marasmul nutriţional şi M.P. severă, cu forma extremă de kwashiorkor.

Marasmul presupune afectarea majorităţii funcţiilor organismului, în special creşterea. Supravieţuirea este posibilă prin mecanisme de adaptare.



A



B

Fig. 6.4 – A: Malnutriţie protein-calorică, formă medie (vechea încadrare: distrofie gr. II). Sugar în vârstă de 8 luni. Starea de nutriţie este deficitară (indice ponderal = 0,70), pliuri cutanate în regiunea internă a coapselor, abdomenul pare mărit de volum în contrast cu membrele subţiri. B: Pliuri ale tegumentului regiunii fesiere şi ale coapselor prin diminuarea marcată a ţesutului gras subcutanat. (Colecţia IOMC.)

1. Hipoglicemia determină *hipoinsulinism*. În consecinţă, lipoliza accentuată pune în circulaţie acizi graşi, iar utilizarea proastă a glucozei şi a aminoacizilor în muşchi lasă disponibili aminoacizi.

Ficatul intensifică procesele de gluconeogeneză şi sintetizează proteinele circulante pentru menţinerea homeostaziei (albumine, apobetaproteine – substrat al lipoproteinelor serice).

Creşterea *cortizolemiei* induce catabolism proteic muscular, aminoacizii rezultaţi fiind reciclaţi de ficat în procese de gluconeogeneză şi sinteză de proteine circulante.

Odată cu scăderea metabolismului celular, scade consumul de glucoză în majoritatea ţesuturilor, moleculele rămânând la dispoziţia sistemului nervos.

Rezultatul acestor adaptări este consumul ţesutului adipos şi muscular, dar cu păstrarea homeostaziei albuminemice şi a funcţiilor metabolice hepatice. Ficatul nu se infiltrează cu grăsimi şi de aceea nu apare hepatomegalie.

2. Creşterea în lungime este oprită, dacă aportul nutritiv deficitar se prelungeşte în timp.

3. În cazuri grave, se reduce consumul energetic, în vederea limitării autofagiei şi a supravieţuirii. Se realizează metabolismul de foame (de „hibernare"), constând în scăderea metabolismului bazal, hipotermie, bradicardie, tendinţă la colaps, bradipnee, hiporeactivitate.

4. Scade capacitatea de retenţie de sare şi de apă, cu tendinţă la hiponatremie şi la deshidratare celulară.

5. Atrofia mucoasei gastrice induce aclorhidrie.

Atrofia mucoasei duodenale şi a intestinului subţire merge până la dispariţia vilozităţilor intestinale şi a marginii în perie a epiteliului intestinal. Sunt grav afectate procesele de digestie şi absorbţie intestinală.

Scade producţia acizilor biliari.

Involuţia pancreasului, cu transformare fibroasă şi aspecte de vacuolizare a celulelor glandulare, determină insuficienţă pancreatică exocrină.

Consecinţa acestor modificări la nivelul aparatului digestiv este malabsorbţia lipidică, proteică şi a dizaharidelor, cu scăderea toleranţei digestive şi scaune diareice (chiar în afara infecţiilor intestinale).

Bolnavul nu mai poate digera şi absorbi raţia necesară nevoilor crescute de energie şi proteine, iar pierderile prin scaune diareice agravează aceste nevoi. Apare un cerc vicios: malnutriţie – toleranţă digestivă prăbuşită, care face imposibilă recuperarea cu alimentele obişnuite pentru vârsta copilului.

6. Apărarea faţă de infecţii este mult scăzută, atât componenta celulară, cât şi cea umorală. Infecţiile virale intercurente se complică prin invazie bacteriană şi bolile acute respiratorii şi digestive evoluează sever, repetitiv.

Infecţiile cresc consumul de calorii şi agravează deficitul nutriţional iniţial, ceea ce scade şi mai mult capacităţile de apărare. Rezultă un alt cerc vicios, care deseori duce la moarte.

Infecţiile digestive repetate determină prăbuşirea toleranţei digestive şi agravarea malnutriţiei.

Malnutriţia proteică (M.P.) severă se realizează în doua circumstanţe:

- prin carenţă proteică importantă şi prelungită;
- prin infecţii care apar la un copil cu marasm.

– *M.P. prin carenţă proteică unilaterală.* Aportul de hidrocarbonate şi calorii fiind satisfăcător, *nu se dezvoltă hipoinsulinism.*

În plus, hormonul de creştere direcţionează aminoacizii insuficienţi către masa slabă a corpului.

Mitozele sunt prezente, explicând, în parte, absenţa deficitului statural, în formele acute.

În consecinţă:

1. Lipoliza este puţin importantă şi depozitele lipidice sunt păstrate.

2. Topirea musculaturii este mai redusă decât în marasm, punând în circulaţie puţini aminoacizi.

La nivelul ficatului se constată:

a) Sinteza insuficientă de proteine circulante, pentru că oferta de aminoacizi este redusă, ca şi capacitatea enzimatică de sinteză proteică a hepatocitelor.

b) Sinteza scăzută de lipoproteine nu permite mobilizarea moleculelor lipidice din ficat în circulaţia sanguină.

Rezultă:

- hipoalbuminemie şi edeme;
- infiltrare grasă a ficatului, cu hepatomegalie.

Pentru formarea edemelor contribuie permeabilitatea crescută a peretelui capilarelor.

– *M.P. (kwashiorkor) declanşată de infecţie.* La un copil cu marasm nutriţional, infecţia realizează o deturnare a mecanismelor adaptative, care menţin homeostazia proteică.

Păstrându-se aceeaşi alimentaţie, marasmul devine M.P. (kwashiorkor).

1. Infecţia accentuează denutriţia, mai ales în compartimentul proteic, prin:

- anorexie;
- înlocuirea alimentelor mai consistente cu diete hipoproteice (lichide şi semilichide);
- absorbţie intestinală scăzută (mai ales în infecţii şi parazitoze intestinale).

2. Se produce o *deturnare* a aminoacizilor disponibili, prin trei mecanisme:

a) Modificări hormonale precedă modificările de aminoacizi şi proteine serice:

- cortizolul creşte, mobilizând aminoacizii din muşchi;
- hormonul de creştere direcţionează aminoacizii în masa slabă a corpului, în dauna sintezei de albumine circulante;
- secreţia de insulină scade.

b) Deşi mobilizaţi în exces la nivelul muşchilor, aminoacizii sunt deturnaţi de la sinteza serinelor şi a lipoproteinelor către producţia de reactanţi de fază acută (haptoglobina, proteina C reactivă, alfa$_1$-antitripsina, alfa$_2$-macroglobulina). Această deturnare o determină factorul de necroză tumorală şi interleukina 1 (IL-1), produsă de macrofage. Aceiaşi factori inhibă sinteza de albumine circulante.

Rezultă hipoalbuminemie, edeme şi infiltrare grasă a ficatului.

c) Gluconeogeneza crescută în ficat presupune dezaminarea aminoacizilor, cu eliminare crescută de N (uree) prin rinichi – în cadrul unei balanţe azotate negative.

3. Perturbarea metabolismului electroliţilor provoacă pierderi de electroliţi şi diselectrolitemii:

- catabolismul muscular crescut duce la pierderi urinare de K, Mg, Zn, P, S (ca şi de vitamine A - C - B$_2$);
- diareea determină pierderi enterale de K şi Mg şi scăderea electrolitemiei;
- vărsăturile accentuează pierderile;
- are loc o sechestrare (sau deturnare) a Fe, Cu, Zn din circuitele metabolice normale.

4. Anemia este constantă, prin:

- absorbţie deficitară de fier (infecţie, diaree);
- sinteză insuficientă de hemoglobină;
- scăderea depozitelor medulare de fier;
- sechestrarea fierului;
- uneori, hemoliză (febră tifoidă, malarie).

De regulă, anemia este hipocromă microcitară sau normocromă normocitară.

5. Alterarea funcţiilor de apărare antiinfecţioasă recunoaşte mecanisme variate.

a. Răspunsul imun celular: ca rezultat al carenţei în proteine, calorii, vitamine şi minerale (cu precădere zinc), se constată atrofia tuturor organelor limfatice: timus, ganglioni limfatici, amigdale, plăci Peyer, foliculi splenici.

Producţia scăzută de hormon timic şi celule T determină tendinţa la infecţii generalizate.

La nivelul intestinului, limfocitele intraepiteliale (majoritatea sunt limfocite T) sunt sub limita minimă a normalului şi răspunsul lor imunitar la stimuli antigenici locali este absent sau mediocru (exemplu: giardioza). Ele se încadrează astfel în deficitul funcţional general al celulelor T din malnutriţie, cu răspuns mediat celular insuficient la infecţii şi după vaccinări.

Limfocitele periferice izolate reacţionează slab la stimulare antigenică, mai ales în rujeolă şi gastroenterite.

Limfocitele circulante (mai ales celulele „helper") sunt numeric scăzute.

Este dovedită depresia funcției celulelor NK („natural killer").

Răspunsul inflamator este redus, prin sinteza slabă de limfokine, de către macrofage și celulele T.

Testele cutanate la antigene sunt, de obicei, negative.

Deși numărul și formula leucocitară sunt normale, iar fagocitoza și degranularea consecutivă se produc, deteriorarea metabolismului leucocitar duce la o scădere marcată a acțiunii bactericide a neutrofilelor polimorfonucleare.

b. Răspunsul imun celular: numărul de limfocite B, producătoare de imunoglobuline, este normal.

Nivelul imunoglobulinelor circulante este normal în marasm. În M.P. cu hipoproteinemie severă și steatoză hepatică (ficatul fiind organ de sinteză), concentrația plasmatică de IgG este scăzută, traducând o reactivitate hipoimună (de etiologie carențială proteică alimentară).

Deficitul sistemului IgA secretor este în concordanță cu numărul mare de infecții respiratorii și digestive la copiii cu M.P.C.

Afectarea sistemului complement seric este asociată cu rezistența scăzută la infecții bacteriene.

Diagnosticul malnutriției

Diagnostic pozitiv. Pentru constatarea M.P.C. sunt suficiente: inspecția, cântărirea și măsurarea lungimii copilului.

1. **Inspecția** ne prezintă imediat și direct imaginea unui copil cu stare de nutriție deficitară. Aspectul tegumentelor, al țesutului cutanat, al faciesului și atitudinea generală a subiectului sunt revelatoare.

Tegumentele sunt cenușii, uscate și „prea largi" în marasm; sunt infiltrate în malnutriția proteică.

Prezența și dispoziția *țesutului subcutanat* pe trunchi, membre, la față și pe fese permit o apreciere corectă a gradului de malnutriție (tabelul 6.I).

2. **Măsurătorile antropometrice elementare:**

Cântărirea obiectivizează deficitul ponderal. Valoarea constatată (greutatea actuală) este fundamentală pentru diagnostic. Se utilizează pentru:

- compararea cu greutatea ideală, pe curba standard;
- calcularea I.P.;

TABELUL 6.I

DISPOZIȚIA ȚESUTULUI SUBCUTANAT ÎN DIFERITE GRADE DE MALNUTRIȚIE

M.P.C.	*Dispoziția țesutului adipos*	*Aspectul feței*	*Aspectul feselor*
gr. 1	diminuat pe trunchi	normal	moi
gr. 2	absent pe trunchi diminuat pe membre	alungit	flasc
gr. 3	dispărut pe trunchi și membre	triunghiular („senil", „simian")	falduri de piele uscată

Notă: În distrofiile edematoase (M.P.) aspectul este modificat corespunzător gradului de infiltrare a tegumentelor (edeme).

- trasarea curbei de creștere ponderală a copilului (slab ascendentă, staționară sau chiar descendentă, în concordanță cu gradul M.P.C.).

Măsurarea lungimii (taliei) pune în evidență perturbarea procesului de creștere. Face posibile:

- compararea cu talia normală pentru vârstă, pe curba standard;
- calcularea I.S. și a I.N.;
- urmărirea creșterii staturale în dinamică (curba de creștere staturală a copilului).

Creșterea staturală deficitară sugerează o subnutriție prelungită în timp. Reluarea creșterii staturale atestă eficacitatea măsurilor recuperatorii.

Diagnostic etiopatogenic și al tipului de M.P.C.:

1. **Anamneza** atentă trebuie să caute și deseori reușește să identifice factorii cauzali și circumstanțele favorizante ale M.P.C.

Trebuie cercetate toate detaliile legate de evoluția prenatală și perinatală, de antecedentele fiziologice și patologice, de mediul social și condițiile de îngrijire.

Date exacte despre calitatea și cantitatea alimentelor primite de sugar, despre prepararea și tehnica de administrare a acestora și mai ales despre înțărcare și diversificarea alimentației sunt de obicei fundamentale pentru interpretarea M.P.C. Comportamentul general al copilului, refuzul alimentației, deprivarea maternă sau existența unor stări conflictuale între mamă (persoana de îngrijire) și copil trebuie identificate.

2. **Examenul fizic** trebuie să fie complet.

Următoarele repere sunt caracteristice pentru M.P.C.:

- leziuni tegumentare – evocatoare pentru anumite carențe nutriționale;

• troficitatea şi tonusul muscular – scad progresiv, pe măsură ce procesele de autofagie reduc masa musculară;

• hepatomegalia – presupune infiltraţia grasă a ficatului, în M.P.;

• performanţele psihomotorii – sunt întârziate sau chiar regresează, odată cu deteriorarea statusului nutriţional;

• hipotermia, bradicardia şi bradipneea – sunt expresia metabolismului de foame (de „hibernare"), reacţii adaptative în M.P.C. severă, pentru scăderea consumului energetic şi a autofagiei ţesuturilor.

Perturbarea unor **capacităţi funcţionale** caracterizează severitatea M.P.C.

1. Toleranţa digestivă, în raport cu vârsta: în formele medii şi avansate de M.P.C., toleranţa digestivă scade, ca urmare a atrofierii structurilor intestinale şi a involuţiei gastrointestinale şi mai ales a infecţiilor enterale supraadăugate.

O formă obişnuită de manifestare a toleranţei digestive scăzute o constituie perturbările de tranzit, la un regim alimentar adecvat vârstei şi mai ales după suplimentarea dietei, în absenţa unor infecţii enterale.

În formele severe de M.P.C. apare reacţia paradoxală alimentară, constând în scădere ponderală, după creşterea raţiei alimentare.

2. Rezistenţa la infecţii este scăzută în M.P.C. severe.

Se realizează un cerc vicios, în care infecţiile intercurente şi M.P.C. se favorizează reciproc.

Probele de laborator completează diagnosticul M.P.C., mai ales sub aspect etiopatogenic. Ele urmăresc câteva aspecte corelate cu diagnosticul.

1. Evidenţierea sindromului (pluri)-carenţial biologic şi al perturbărilor de homeostazie conexe: anemia, hipoproteinemia şi hiposerinemia, insuficienţa factorilor din grupul protrombinic, hipolipemia şi componentele sale, hipoglicemia, deficitele minerale.

2. Efectuarea unor bilanţuri legate de absorbţia şi utilizarea substanţelor nutritive (bilanţuri azotate, de lipide şi de hidrocarbonate).

3. Evidenţierea unor markeri ai sindromului inflamator biologic.

4. Investigarea infecţiilor şi infestărilor supraadăugate (virale, bacteriene, parazitare).

5. Cercetarea statusului imunologic şi al răspunsului faţă de antigene.

6. Aprecierea funcţionalităţii diferitelor organe, afectate de M.P.C. (ficat, pancreas).

7. Investigaţii pentru diagnosticul unor boli, în care perturbarea creşterii poate fi, pentru mult timp, singurul semn: fibroza chistică, celiachia, infecţia HIV.

Toate aceste probe de laborator trebuie orientate în funcţie de anamneză, de examenul clinic şi de răspunsul la tratament, cu scopul obţinerii unor răspunsuri concludente pentru diagnosticul M.P.C.

Tratamentul malnutriţiei

Principii generale:

1. Profilaxia malnutriţiei se realizează prin programe de sănătate publică, cuprinzând educaţia sanitară a populaţiei şi cu precădere a tinerelor mame şi măsuri de asistenţă socială.

De maximă importanţă este promovarea alimentaţiei naturale a sugarului, în primele luni de viaţă.

2. În abordarea terapeutică a M.P.C. severe, tratamentul patogenic (combaterea sindromului de malnutriţie) primează asupra tratamentului etiologic.

Tratamentul cauzal începe concomitent sau îndată ce cauza devine evidentă.

3. Urgenţa maximă o constituie măsurile adresate tulburărilor cu risc vital imediat:

• tulburări hidroelectrolitice: deshidratarea, hiponatremia, hipopotasemia, hipomagneziemia, hipofosfatemia;

• tulburări acidobazice: acidoza metabolică;

• anemia gravă;

• hipoproteinemia severă.

4. Infecţiile asociate sunt frecvente în M.P.C. severă şi trebuie combătute energic.

5. Tratamentul recuperator este dietetic, nu medicamentos.

Creşterea nu se obţine prin folosirea de vitamine (deşi importante în programul nutriţional) sau de anabolizante.

Reguli generale în conducerea tratamentului dietetic recuperator:

1. Dieta trebuie să fie înalt calorică: de 1½-2 ori mai mare decât necesarul normal pentru vârstă. Uneori, suplimentarea energetică prin căldură (incubator) este binevenită pentru a diminua pierderile de calorii.

2. Dieta trebuie să fie bogată în proteine: de 3-4 ori nevoile normale.

3. Pentru obţinerea acestor concentraţii energetice şi proteice ale dietei, se aplică regula progresivităţii.

4. Este obligatorie fracționarea necesarului zilnic în mese mici și frecvente.

Uneori, la începutul tratamentului recuperator, este recomandată nutriția continuă pe sonda gastrică sau enterală.

5. Se evită posturile prelungite, în cursul episoadelor diareice, pentru că pot duce la deces, prin hipoglicemie și prăbușire ponderală irecuperabilă.

6. Când alimentația orală sau enterală nu este posibilă, nutriția parenterală se impune (cu aplicarea principiului de hiperalimentație parenterală).

7. Răbdarea trebuie să fie o regulă, întrucât recuperarea se face lent, în săptămâni și luni.

8. Spitalizarea este necesară în cazurile de M.P.C. avansată, pentru identificarea și combaterea tulburărilor grave și a infecțiilor, pentru monitorizarea aportului caloric și a răspunsului ponderal și pentru posibilitatea desfășurării unei activități medicale în echipă.

9. Implicarea părinților în eforturile de recuperare nutrițională a copilului spitalizat cu M.P.C. este foarte importantă.

10. Psihostimularea este indispensabilă și ameliorează dezvoltarea copilului malnutrit.

Aportul energetic în tratamentul M.P.C. severe:

Necesarul este de 160-180 kcal/kg corp/zi, putând ajunge la 200 kcal/kg corp/zi, în funcție de gradul M.P.C. și de răspunsul la tratament.

Necesarul poate fi estimat (cu aproximație) din relația: 120/I.N. (I.N. = indice nutrițional, exprimat în fracție zecimală).

La această concentrație energetică se ajunge progresiv, începând cu 50 kcal/kg corp/zi (primele 2-3 zile) și crescând cu 25 kcal/kg corp/zi la fiecare 2-3 zile (în funcție de toleranța digestivă).

Când se obține un I.N. normal, aportul energetic se scade la 110-120 kcal/kg corp/zi.

Structura rației calorice este apropiată de cea normală:

8-10% din rație furnizate de proteine;

50% din rație furnizate de lipide;

40-42% din rație furnizate de hidrocarbonate.

Aportul proteic. Față de necesarul normal, de 1,5 g/kg corp/zi pentru sugari și de 1 g/kg corp/zi după 1 an, în M.P.C. severă este nevoie de 4-5 g/kg corp/zi.

Această încărcare proteică poate fi utilizată metabolic numai dacă se realizează un aport energetic concomitent de 35-40 kcal/1g proteină. Altfel, metabolizarea proteinelor este defectuoasă și duce la scădere ponderală.

Se începe cu 1 (1,5) g/kg corp/zi și se crește cu 1-1,5 g/kg corp/zi (în funcție de toleranță), până la 3-4 (5) g/kg corp/zi (urmărindu-se răspunsul biologic).

Rația hiperproteică (> 5-6 g/kg corp/zi) nu este bine suportată: determină anorexie, hiperamoniemie, creșterea ureei sanguine, acidoză, deshidratare. Dacă proteinele sunt crescute la 7% din rația calorică, ureea sanguină crește până la 90 mg/dl.

În dieta orală nu se folosesc soluțiile de aminoacizi, din cauza osmolarității ridicate și a competiției pentru situsurile transportoare.

Se utilizează hidrolizate din soia și cazeină și alimente cu conținut proteic înalt și valoare biologică înaltă: carne, formule speciale de lapte.

Aportul glucidic. Intoleranța la dizaharide este frecventă în M.P.C., din cauza atrofiei vilozitare. De obicei se constată o toleranță cu prag pentru lactoză (respectiv pentru lapte).

Monozaharidele sunt, de regulă, bine tolerate, în anumite concentrații și se folosesc ca atare:

5-10% pentru glucoză (10-15 g/kg corp/zi);

4- 6% pentru fructoză (7-8 g/kg corp/zi).

Uneori, intoleranța la monozaharide (prin deficiențe de transport) limitează utilizarea acestora.

Polimerii de glucoză, dextrin-maltoză sunt bine toleraţi și eliberează progresiv în organism moleculele de glucoză necesare.

În practică se administrează fie formule de lapte parțial sau total delactozate, conținând în schimb monozaharide și polimeri de glucoză, fie diete artizanale, în care monozaharidele (glucoza și fructoza) sunt crescute progresiv în amestec.

Toleranța la lactoză se ameliorează după câteva săptămâni de tratament dietetic și se restabilește după 3-4 luni sau chiar mai târziu. Abia atunci laptele cu conținut normal în lactoză poate fi reintrodus cu succes.

Aportul lipidic. Malabsorbția de lipide din M.P.C. impune administrarea de preparate dietetice parțial degresate.

Trigliceridele cu lanț mediu (MCT) sunt bine tolerate și absorbite în intestin, dar nu asigură necesarul de acizi grași polinesaturați, respectiv de acizi grași esențiali, au o osmolaritate mai mare și valoare calorică mai mică (8,3 cal/g). De aceea, se recomandă numai în caz de malabsorbție și în steatoree.

În practică, se utilizează uleiuri vegetale, introduse industrial în formulele speciale de lapte sau

artizanal în amestecurile realizate. În acestea din urmă, uleiul vegetal se adaugă după 1-2 săptămâni de la inițierea tratamentului recuperator (după normalizarea scaunelor), crescându-se progresiv în funcție de toleranță.

Carnitina. Favorizează transferul trigliceridelor cu lanț lung prin membrana mitocondrială și beta-oxidarea acestora, cu producere de energie. Prezența ei în formulele speciale pentru recuperarea prematurului și a sugarului distrofic este benefică (se găsește în cantitate suficientă în laptele matern și în laptele de vacă).

Mineralele. În tratamentul dietetic al M.P.C.:

– Potasiul, după reechilibrarea hidroelectrolitică inițială, trebuie să fie conținut în rația zilnică în cantitate de 5 mEq/kg corp/zi.

– Magneziul, după o administrare inițială de 0,4 mEq/kg corp/zi pe cale parenterală (i.m.), timp de 7 zile, trebuie să existe în alimentație (formule speciale) în cantitate de 1,4 mEq/kg corp/zi.

– Fierul trebuie suplimentat după vindecarea infecțiilor. Altfel, depozitele sărace de fier dispar în 4-6 săptămâni de creștere ponderală.

Fierul, administrat i.m., reface depozitele medulare.

Poate fi administrat și pe cale orală, în doze mari (6 mg/kg corp/zi) – în funcție de toleranță și de biodisponibilitatea produsului terapeutic.

– Zincul favorizează creșterea în greutate și ameliorează capacitatea de apărare, la copiii cu marasm.

Se recomandă un aport de 2 mg zinc elemental/zi, sub formă de acetat de zinc.

Criterii de urmărire a eficienței tratamentului:

1. Normalizarea tranzitului intestinal.

2. Reluarea creșterii ponderale, după 2-3 săptămâni de la normalizarea scaunelor și de la atingerea valorilor optime de proteine și calorii, în rația de recuperare.

În M.P., dispariția edemelor duce inițial la o scădere în greutate.

3. Redresarea imunitară apare după 25-30 zile.

4. Recuperarea clinică se obține după 6-8 săptămâni.

5. Urmărirea atentă a rației și a răspunsului biologic este foarte importantă, cel puțin până la atingerea de 90% din I.N. normal.

6. Normalizarea motorie și psihoafectivă reprezintă elemente esențiale ale recuperării.

Bibliografie selectivă

BEHRMAN R. E., KLIEGMAN R.: Essentials of pediatrics. Saunders, Philadelphia, 1990.

BEHRMAN R. E., KLIEGMAN R., ARVIN: Textbook of pediatrics. Saunders, Philadelphia, 1996.

BROWN K. H. și colab.: Effects of dietary energy density and feeding frequency on total daily energy intakes of recovering malnourished children. Am. J. Clin. Nutrition. 62(1): 13-18.

CIOFU E., CIOFU C.: Esențialul în pediatrie. Edit. Medicală Amaltea, București, 1997.

DWORKIN P.H.: Pediatrics. Harwal Publishing, Philadelphia, 1992.

GRAEF J.W.: Manual of pediatric therapeutics. Little, Brown and Co., Boston, 1994.

HABICHT J. P., MARTORELL R., YARBROUGH C. și colab.: Height and weight standards for preschool children: how relevant are ethnic differences in growth potential? Lancet 1974; 611-615.

HAY W. W., HATHAWAY W., GROOTHUIS J. R., MYRON J. LEWIN: Current pediatric diagnosis and treatment. Prentice-Hall, New Jersey, 1995.

HIBBELN J. R., SALEM N. Jr.: Dietary polyunsaturated fatty acids and depresion. When cholesterol does not satisfy. Am. J. Clin. Nutrition 62(1):1-9.

IORDĂCHESCU FL.: Pediatrie. Edit. Național, 1998.

LEWINTER-SUSKIND L., SUSKIND D., MURTHY KR. K., SUSKIND R. M.: The malnourished child. In Suskind R.M., Lewinter-Suskind L. (eds): Textbook of pediatric nutrition. Raven Press, New York, 1993.

TRAVERS J.: Immunobiology. The immune system in health and disease. Churchill Livingstone, London, 1966.

WRIGHT J. A. și colab.: Comparison of methods to categorize undernutrition in children. J. Pediatrics 1994; 124(6): 944-946.

OBEZITATEA[1]

Carmen Ciofu

Obezitatea este cea mai întâlnită tulburare de nutriție în țările dezvoltate ale lumii (15-30% dintre adolescenții din S.U.A.). Obezitatea se caracterizează printr-un exces de depunere de grăsimi care rezultă dintr-o lipsă de corelare a aportului caloric cu consumul energetic. Fiziopatologia acestei tulburări nu este pe deplin înțeleasă, iar rezultatele terapeutice rămân decepționante (vezi capitolul 19 „Endocrinologia obezității").

[1] Vezi și capitolul 19, „Endocrinologia obezității"

Etiologie: în declanşarea obezităţii intervin factori genetici [N (Nature)] şi factori de mediu (Nutriture). Dintre aceştia, cei mai cunoscuţi sunt: obiceiurile alimentare defectuoase, sedentarismul. S-a făcut afirmaţia că obezitatea este rezultatul Nature versus Nutriture. Până de curând se accepta că obezitatea este condiţionată multifactorial, dar mai recent se acordă factorului genetic un rol primordial. În sprijinul acestei afirmaţii semnalăm că a fost demonstrată recent o genă denumită PPARγ2[1], cu rol în diferenţierea ţesutului adipos. Mutaţia acestei gene predispune la obezitate, deşi a fost întâlnită doar la 1% dintr-un grup de obezi investigaţi multicentric. Un nivel permanent de activare a PPARγ2 conduce la un ritm accelerat de diferenţiere a adipocitelor şi la creşterea acumulării de grăsime. Există sindroame genetice în care obezitatea face parte dintre markerii somatici, cum sunt sindromul Prader-Willi şi sindromul Laurence-Moon-Biedl-Bardet (fig. 6.5). Obezitatea gemenilor monozigoţi, ca şi riscul crescut de obezitate al copiilor cu părinţi obezi, mai ridicat dacă ambii părinţi sunt incluşi în această categorie, sunt argumente convingătoare referitoare la natura genetică a obezităţii la copil. Sexul feminin este mai predispus la obezitate.

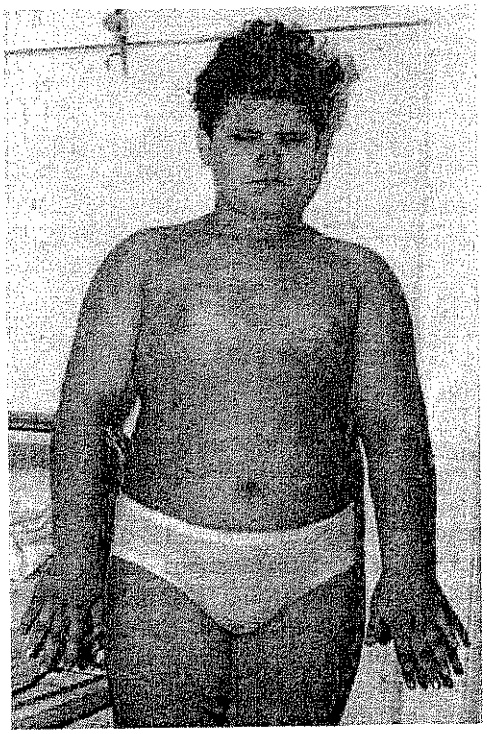


Fig. 6.5 – Adolescent în vârstă de 14 ani cu obezitate genetică (sindrom Laurence-Moon-Biedl-Bardet: obezitate tronculară, ambliopie prin retinită pigmentară, hipogenitalism, hexadactilie postaxială (operată în prima copilărie), deficit mental. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.)

Factorii de mediu care contribuie la apariţia acestei tulburări de nutriţie sunt: aportul excesiv de calorii în alimentaţie (unele obiceiuri alimentare familiale şi etnice au rol preponderent), rasa, originea etnică (mai uşor de evidenţiat în comunităţile multietnice, ca în S.U.A., de exemplu), sezonul (iarna, primăvara), originea socială (obezitatea este mai frecventă la clasele sociale medii, recent promovate din clasele sociale modeste). Pentru femei se ştie că obezitatea este prevalentă în clasele sociale sărace, în timp ce pentru bărbaţi este mai tipică la clasele sociale cu nivel economic ridicat. Copilul obez este de obicei copilul unic al unor părinţi mai în vârstă, hiperprotectori sau ultimul copil al unor familii cu mai mulţi copii. Sugarii cu anorexie psihogenă din astfel de familii evoluează cu obezitate la preadolescenţă. Perioadele cele mai critice din viaţa unui individ sunt perioada de sugar (fără importante consecinţe tardive) şi preadolescenţa. Cu cât a debutat mai tardiv (în preadolescenţă), cu atât obezitatea are tendinţa să se permanentizeze la vârsta adultă (risc de 60%).

Morbiditatea legată de obezitate este relativ săracă la copil (în comparaţie cu adultul) şi de aceea la această categorie de vârstă este mai mult un factor de frustrare psihologică şi socială, decât o stare patologică somatică. Cel mai mare risc al adolescentului obez este acela că va fi un adult obez, cu tot cortegiul de morbiditate şi mortalitate atribuit obezităţii adultului. Într-un studiu de referinţă (Harward Growth Study, 1992) s-a demonstrat că adolescentul băiat care suferă de obezitate (BMI[2] percentila 75) are risc crescut de deces de orice cauză, risc de boală coronariană, leziuni aterosclerotice cerebrale şi cancer colorectal, leziuni nesemnalate la fetele obeze ajunse la maturitate.

Patogenia obezităţii este înţeleasă fragmentar. Se ştie însă că în obezitate are loc o depunere excesivă de ţesut adipos, printr-un exces de calorii rezultat din lipsa de corelare dintre aportul energetic şi consum. Se poate presupune că există un mecanism de reglare care face ca, la un aport caloric variabil (re-

[1] PPRATγ2 – *peroxisme proliferator activated receptor 2.*

[2] BMI – *body mass index* (indicele masei corporale).

glat în principal de senzaţia de foame) şi la un consum energetic variabil (inerent activităţii zilnice), greutatea corporală să se menţină constantă, în nişte limite acceptate ca normale. Acest mecanism pare alterat în obezitate. Oricum, necesarul energetic al fiecărui individ este extrem de variabil, poate în funcţie de factori genetici. Un atlet de performanţă primeşte zilnic 6-8 000 kcal/zi şi îşi menţine o greutate corporală constantă. O fetiţă cu sindrom Rett consumă multă energie pentru mişcările involuntare continue pe care le execută şi totuşi păstrează o greutate corporală constantă. Pattern-ul obezităţii nutriţionale constă de fapt din conversia excesivă, sub formă de depunere de ţesut adipos a excesului de aport caloric rezultat mai ales dintr-un consum energetic mai scăzut. Obezitatea nu este totdeauna hiperfagică. Aportul caloric al obezilor nu este totdeauna fundamental diferit de al copiilor care nu suferă de obezitate. Pentru explicarea obezităţii a fost evocat şi un răspuns neadecvat al grăsimii brune în procesul de termogeneză. Dacă se operează restricţii calorice de aport, după o primă etapă în care se pierde din greutate, în etapa următoare se realizează un nou echilibru aport/consum, la un nivel inferior. Obezul însuşi se poate afla într-un echilibru energetic, dar la un nivel superior. Obezitatea se instalează atunci când se întrerupe feed-back-ul dintre volumul masei adipoase şi controlul hipotalamic al aportului alimentar. Obezitatea apare tipic la indivizii cu control inadecvat şi conduce invariabil la scăderea autostimei.

Clinică: diagnosticul de obezitate se pune la examenul clinic al bolnavului, dar el poate fi obiectivat prin date antropometrice (greutate raportată la înălţime). S-a acordat până recent mare credibilitate valorii grosimii pliului tricipital, bicipital sau subscapular pentru argumentarea diagnosticului de obezitate. Date noi de literatură (Pietrobelli, 1998) acordă credit indexului masei corporale (BMI), larg utilizat şi apreciat în medicina adultului, dar care este la fel de valoros pentru diagnosticul obezităţii şi la copil, aşa cum autorul o demonstrează. Publicarea recentă a unor tabele cu valorile BMI în percentile pentru diferite vârste, precum şi valorile medii în funcţie de vârstă (tabel) fac din acest parametru un instrument util în practica pediatrică zilnică. BMI se corelează bine cu TFM[1], BF[2] exprimat în procente, ambii parametri fiind consideraţi obiectivi şi superiori pentru aprecierea exactă a gradului de obezitate, dar mult mai laborios de obţinut. BMI se calculează făcând raportul de greutate (kg) şi înălţime^2 (m^2). Este un indicator uşor de calculat, deductibil din datele antropometrice curente, uşor reproductibil. Clasificarea obezităţii în funcţie de BMI este următoarea: obezitate de gr. I (sau supraponderalitate) = 25-29,5, obezitate de gr. II = 30-39,5, obezitate de gr. III > 40. Dacă se folosesc tabele cu percentile ale BMI, atunci obezitatea se declară la percentila 95 pentru vârsta şi sexul subiectului (tabelele 6.II şi 6.III). Examenul clinic mai poate sesiza topografia obezităţii. Ea poate fi generalizată, de tip androgin (troncular superior), formă care se corelează cu complicaţiile obezităţii, de tip ginoid (fese, coapse) şi VAT[3] (demonstrabilă numai prin tehnici imagistice) (fig. 6.6).

Fig. 6.6 – Sugar cu obezitate de aport; cântăreşte 9 kg la vârsta de 3 luni. (Colecţia IOMC.)

Diagnostic paraclinic: studiile ştiinţifice asupra obezităţii utilizează alţi parametri pentru diagnostic, diferiţi de BMI. Aceştia sunt: TMF, BF şi VAT, care se obţin prin metode imagistice (ultrasonografie, CT şi RMN), precum şi printr-o metodă foarte sofisticată care necesită aparatură specială, DXA[4]. Este deja demonstrat că există o bună corelaţie între BMI, TFM, grosimea pliului tricipital, nivelul insulinemiei, nivelul presiunii sistolice şi diastolice. Se cercetează de asemenea glicemia, profilul lipidic al bol-

[1] TFM – *total body fat mass* (masa totală de grăsime a corpului).

[2] BF – *body fat* (grăsimea corpului exprimată în procente).

[3] VAT – *visceral adipose tissue* (ţesut adipos visceral).

[4] DXA – *dual X-ray adsorbtiometry*.

navului (dislipidemiile familiale sunt adesea asociate), mai rar explorarea funcției glandei tiroide, obezitatea copilului fiind rareori de natură hipotiroidiană.

TABELUL 6.II

VALOAREA MEDIE ȘI DEVIEREA STANDARD A INDEXULUI MASEI CORPORALE [G.(kg)/ T² (m)] (după ROSNER, 1998)

Vârstă (ani)	*Sex*	*BMI±SD*	*Vârstă (ani)*	*Sex*	*BMI±SD*
5	M	15,8±1,6	12	M	19,5±3,5
	F	15,6±1,8		F	20±3,8
6	M	16±1,7	13	M	20,2±3,6
	F	15,9±1,9		F	20,6±3,9
7	M	16,4±1,9	14	M	20,8±3,6
	F	16,2±2,1		F	21,2±4
8	M	16,8±2,2	15	M	21,6±3,8
	F	16,8±2,5		F	21,4±3,7
9	M	17,5±2,7	16	M	22,1±3,8
	F	17,3±2,9		F	21,9±4
10	M	18,3±3,1	17	M	22,7±4
	F	18,2±3,2		F	21,9±4
11	M	18,9±3,4			
	F	18,9±3,5			

TABELUL 6.III

INDEXUL MASEI CORPORALE, EXPRIMAT ÎN PERCENTILE. VARIAȚII ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ ȘI SEX (după ROSNER, 1998)

Vârstă (ani)	*Sex*	*Percentile*					
		5	15	50	75	85	95
5	M	13,7	14,4	15,5	16,4	17,1	18,1
	F	13	13,7	14,9	15,8	16,5	18,1
6	M	13,8	14,4	15,6	16,6	17,3	18,9
	F	13,3	14	15	16,1	16,9	18,9
7	M	13,9	14,6	15,8	16,9	17,7	19,9
	F	13,5	14,1	15,3	16,7	17,6	20
8	M	14,1	14,9	16,2	17,5	18,6	21,4
	F	13,5	14,3	15,7	17,4	18,6	21,2
9	M	14,3	15,1	16,6	18,3	19,7	23
	F	13,6	14,5	16,2	18,3	19,7	22,6
10	M	14,6	15,4	17,1	19,2	20,9	24,5
	F	13,9	14,9	16,9	19,3	21	24,1
11	M	14,9	15,8	17,7	20,1	21,9	25,6
	F	14,4	15,5	17,7	20,4	22,2	25,6
12	M	15,3	16,3	18,4	20,8	22,6	26,4
	F	15	16,3	18,6	21,4	23,2	27
13	M	15,9	17	19,1	21,5	23,2	28,5
	F	15,8	17,1	19,4	22,2	24	28,1
14	M	16,5	17,7	19,8	22,1	23,7	27,6
	F	16,5	17,8	20,1	22,8	24,5	28,8
15	M	17,2	18,3	20,5	22,6	24,5	28,5
	F	17	18,3	20,5	23,1	24,8	29,1
16	M	17,9	18,9	21,3	23,6	25,4	29,6
	F	17,3	18,5	20,7	23,2	25,1	29,4
17	M	18,3	19,6	21,8	24,2	25,9	30
	F	17,6	18,8	21	23,7	25,5	30,8

Complicații: spre deosebire de vârsta adultă, complicațiile obezității sunt sesizate rar la vârsta copilăriei. Se citează următoarele asocieri atribuite obezității: vârsta osoasă avansată față de vârsta cronologică, menstruația apărută mai precoce („masa critică" este dobândită mai devreme), apneea în timpul somnului, sindromul Pickwick, hipertensiunea arterială, complicații ortopedice (epifizioliza capului femural, boala Blount), tulburări metabolice (rezistență la insulină, diabet de tip II, insulino-independent, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie).

Adolescentul obez ajuns la vârsta maturității face mai frecvent moarte subită, hipertrofie cardiacă, gută sau steatoză hepatică.

Nou-născuții din mame devenite obeze în cursul sarcinii sunt de obicei macrosomi, deoarece aceste gravide își pot mobiliza rezervele nutriționale pentru a asigura creșterea fătului. Există traumatism obstetrical prin disproporție făt/bazin, mai frecvent ca la alte categorii de nou-născuți, sindromul aspirației de meconiu și tulburări de ritm cu debut intrauterin, care impun secțiune cezariană.

Referitor la riscurile de afectare cardiovasculară ale copilului obez există o relație pozitivă VAT/trigliceride și o corelație negativă VAT/HDLC[1]. VAT se corelează pozitiv cu lipidele sanguine și lipoproteinele serice.

Prevenirea obezității este mai importantă decât tratamentul ei, ale cărui rezultate sunt decepționante. Obezitatea copilului este în primul rând o problemă a întregii familii. Toți membrii ei vor trebui să-și modifice comportamentul alimentar în sensul unei supravegheri active a aportului caloric, dar ei trebuie să fie suficient de motivați pentru a accep-

[1] HDLC – *high density lipoprotein cholesterol* (colesterol cu densitate înaltă).

ta schimbarea. Sugarul din familiile cu risc va fi ferit de obezitate prin diversificare tardivă, oferirea de alimente hipocalorice (carne, legume, vegetale), limitarea aportului de făinos. Supravegherea curbei ponderale şi luarea imediată de măsuri active în perioadele critice combinată cu promovarea unei vieţi active, cu ore petrecute pe terenurile de sport şi în aer liber, combaterea sedentarismului (ore îndelungi petrecute în faţa televizorului sau a computerului) constituie un minimum de măsuri ce se impun. Adesea sfaturile profesionale ale medicului vin în contradicţie cu practicile familiei în care cel puţin unul dintre părinţi este obez. Copilul obez are un profil psihic particular, el are tendinţa să se izoleze de societatea copiilor de aceeaşi vârstă în preajma cărora se simte ridicol şi frustrat (performanţele sale sportive sunt modeste şi de aceea ironizate de colegi).

Tratamentul obezităţii este decepţionant pentru copil, familie şi medic. Medicul pediatru nu va ceda tentaţiei de a prescrie un regim hipocaloric (800-1200 kcal/zi la un adolescent), în care sursele energetice vor fi reprezentate de proteine cu mare valoare biologică (2 g/kg/zi) care vor asigura 50% din nevoia de calorii. Restul de calorii vor fi obţinute din grăsimi (40%) şi mai puţin din hidraţi de carbon (10%). Această dietă trebuie să fie suficient de plăcută la gust, să fie eficientă pentru a fi continuată, să nu inducă în permanenţă senzaţie de foame şi să nu creeze dezechilibre metabolice majore (cetoza). Ea trebuie continuată şi după obţinerea greutăţii ideale. Este absolut esenţial ca promovarea şi perpetuarea acestui regim la care se vor adăuga exerciţii fizice obligatorii să fie susţinute de întreaga familie, complezenţa la un tratament de lungă durată fiind foarte greu de obţinut în practică. Motivaţia tânărului pentru a avea o siluetă suplă şi creşterea autostimei celui care a reuşit în demersul său contribuie la succesul tratamentului. Tratamentul unor disfuncţii endocrine asociate nu este de obicei necesar, pentru că doar 1% din obezităţile copilului se încadrează în sindroame genetice sau hipofuncţii glandulare. Ponderofobia generaţiilor de adolescenţi „normali" nu cuprinde de obicei şi copiii obezi, obezitatea fiind o dovadă clară a lipsei unui autocontrol eficient (vezi capitolul 19 „Endocrinologia obezităţii").

Bibliografie

BERENSON G. S., SRINIVASAN R., BAO W., NEWMAN W.: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. New Engl. J. Med. 1998; 338(23):1650-1656.

BUENO M.: Infant nutrition and the development of obesity. In Ghraf R., Falkner F. (eds.): New perspectives in infant nutrition. Murcia (Spain), 6-8 oct. 1993. Ediciones Ergon, p. 435-442.

CHARNEY E: Childhood obesity: the measurable and the meaningful. J. Pediatr. 1998; 132(2):193-195.

DIETZ W. H.: Childhood obesity: susceptibility, cause and management. J. Pediatr. 1983; 103(5):676-686.

DIETZ W. H.: Use of the body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents. J. Pediatr. 1998; 132(2):191-2.

MINCU I., MOGOŞ V. T.: Bazele practice ale nutriţiei omului bolnav. Edit. RAI, Bucureşti, 1994, p. 95-117.

MOTIL K. J., SCHULTZ R., WONG W. W., GLAZE D. G.: Increased energy expenditure associated with repetitive involuntary movement does not contribute to growth failure in girl with Rett syndrome. J. Pediatr. 1998; 132(2), 228-233.

MUST A., JACQUES P.F., DALLAL G.E., BAJEMA C.J., DIETZ W.H.: Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. New Engl. J. Med. 1992; 327: 1350-1355.

OWENS S., GUTIN B., FERGUSON M., ALLISON J., KARP W.: Visceral adipose tissue and cardiovascular risk factors in obese children. J. Pediatr. 1998; 133: 41-45.

PIETROBELLI A., FAITH M., ALLISON D.B., GALLAGHER D.: Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. J. Pediatr. 1998; 132: 204-210.

RISTOW M., WIELAND-MULLER D., PFEIFFER A., KRONE W., KAHN C. R.: Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentation. New Engl. J. Med. 1998; 339(14):953-959.

ROSNER B., PRINEAS R., LOGGIE J., DANIELS S.: Percentiles for body mass index in U.S. children 5 to 17 years of age. J. Pediatr. 1998; 132:211-222.

SCHOELLER D. A.: The tangled relationship of energy expenditure, energy intake and body weight. J. Pediatr. 1998; (132):195-196.

WOLFE H.: High prepregnancy body mass index-a maternal fetal risk factor. New Engl. J. Med. 1998; 338(3):191-192.

RAHITISMUL ŞI DEZVOLTAREA OSOASĂ LA COPIL

Eugen Pascal Ciofu

Dezvoltarea osoasă intrauterină. Pentru formarea osului este indispensabil un aport adecvat caloric, proteic şi de calciu, pentru ca după sinteza masei de colagen să urmeze o mineralizare adec-

vată. În ultimul trimestru de gestație, fătul crește cu 30 g/zi, dintre care depunerea de grăsime este de 23 g, iar cea de calciu este de 310 mg. Creșterea oaselor și mineralizarea lor sunt două fenomene distincte, dar intricate. Acreția de calciu la nivelul scheletului fetal crește dramatic în ultimul trimestru și placenta mediază transportul masiv de calciu de la mamă la făt. Transportul transplacentar de calciu este un proces activ, transcelular, realizat împotriva gradientului de concentrație. Există în paralel și o difuziune a calciului prin canalele paracelulare, unde mișcarea ionică poate fi bidirecțională. Influxul de calciu în citosolul trofoblastic se face mediat de transportori *(calcium binding protein)*. Transportul din citosol prin membrana trofoblastică spre făt este asigurat de o pompă activă (Ca^{2+}-ATP-aza). Capacitatea de transport transplacentar a calciului crește remarcabil spre sfârșitul sarcinii, dar cunoștințele noastre privind factorii reglatori sunt parțiale, aceștia fiind diferiți la diferite specii și dificil de extrapolat la om (datele au fost obținute experimental). Ischemia placentară, prin reducerea cronică a fluxului sanguin uteroplacentar, reduce cantitatea necesară de energie pentru transportul activ al calciului. Mamele cu hipocalcemie au nou-născuți care dezvoltă hiperparatiroidism tranzitor imediat postnatal.

Mineralizarea osoasă la prematuri. Nou-născutul prematur are un conținut mineral osos diferit de al nou-născutului la termen, ca rezultat al scurtării perioadei de acumulare a P și Ca la nivelul scheletului. Aceasta se traduce prin mineralizarea deficitară, apariția precoce și constantă a rahitismului, creștere liniară deficitară.

Principalul „obiectiv" nutrițional postnatal pentru prematur este obținerea unei creșteri adecvate (comparabilă cu ritmul de creștere intrauterin din ultima perioadă), deși obținerea substanțelor nutritive nu se mai face parenteral, ci prin intrarea în activitate a absorbției la nivelul tubului digestiv. S-a demonstrat că prematurul poate crește postnatal 30 g/zi și poate depune 17 g grăsimi/zi, dar acreția de calciu nu depășește 125 mg/zi (50% din valoarea intrauterină). Această drastică reducere postnatală a disponibilităților de calciu întârzie mineralizarea optimă a scheletului și influențează creșterea în lungime a oaselor. Nutriția neonatală trebuie să țină seama de această realitate și să supleeze deficitul. Alimentația prematurilor cu lapte de mamă asigură un raport inadecvat de calciu și fosfor. Prematurii alimentați cu preparate de lapte adaptate și fortifiate beneficiază de o acreție crescută de calciu la nivelul oaselor, cu ritm de creștere superior copiilor alimentați natural. Se recomandă, deci, îmbogățirea dietei prematurilor cu alimente fortifiate, cu atât mai mult cu cât prematurul nu este capabil să sugă o cantitate de lapte care să-i asigure o creștere adecvată. Trebuie subliniat, de asemenea, că toți prematurii au același grad de risc nutrițional (evaluat prin nivelul scăzut al albuminei serice, al concentrației scăzute de fosfor și prin activitatea crescută a fosfatazelor alcaline). Doar această categorie de prematuri necesită formule îmbogățite. Asocierea unei patologii respiratorii, cardiace sau digestive constituie un factor de risc suplimentar. Se sugerează astfel că laptele de mamă ar constitui o formulă neadecvată pentru necesitățile crescute de aport ale unor prematuri cu risc nutrițional (cu greutate foarte mică la naștere).

Alimentația naturală și mineralizarea osoasă. Alimentația naturală exclusivă asigură un aport de calciu de 200 mg/zi, ceea ce este demonstrat a fi suficient pentru creșterea și mineralizarea scheletului nou-născutului la termen. S-a observat însă că talia sugarilor alimentați natural este mai mică decât a celorlalți sugari și diferența se menține și după diversificare. Tipul alimentației condiționează mineralizarea osoasă, dar demonstrarea diferențelor este dificil de obiectivat, deoarece se suprapun și alți factori (diferențe de mediu social, de exemplu). Chiar definirea conceptului de *alimentație naturală optimă* este dificilă. Alimentarea la sân presupune un întreg șir de comportamente reciproce (durata alăptării, numărul de mese, performanțele mamei privind cantitatea de lapte). Aceste variabile produc dificultăți studiilor științifice referitoare la impactul alimentației naturale asupra mineralizării osoase, legat de transferul de calciu prin laptele matern (conținutul fiind cifrat la 200-300 mg/l). S-a dovedit, în mod aparent surprinzător, că nu există diferențe în cantitatea de calciu a laptelui de femeie, chiar atunci când aportul alimentar al acesteia variază în limite foarte largi (640-2280 mg Ca/zi). Este sigur că nu există nici o relație între aportul nutrițional de calciu al mamei și cantitatea de calciu din secreția glandei mamare. Sursa suplimentară de calciu care completează deficitul de aport o constituie mobilizarea calciului din oase.

În *concluzie,* se poate afirma, ca un argument suplimentar pentru promovarea alimentaţiei naturale: creşterea normală şi mineralizarea osoasă a sugarului alimentat cu lapte uman sunt totdeauna asigurate, în pofida unor diferenţe substanţiale privind aportul nutriţional al mamei în calciu. Aceasta este încă o dovadă a răspunsului adaptativ variabil al speciei umane la scăderea surselor de calciu din alimentaţie. Necesarul de calciu la sugar este de 200 mg/zi, la copilul 1-5 ani este de 800 mg/zi, iar la adolescent este de 1 000 mg/zi (Consensus Developmental of Optimal Calcium Intake, 1994).

Fosforul (P) este un important constituent al mineralizării osului. Cantitatea de fosfor din laptele matern este extrem de mică în comparaţie cu a altor specii, dar ea este optimă pentru sugarul alimentat natural. Laptele de mamă asigură un aport de P de 14 mg/dl, formulele adaptate de lapte 28-38 mg/dl, iar formulele din soia 42-51 mg/dl. Absorbţia fosforului este împiedicată de o cantitate mare de calciu sau de prezenţa acidului fitic. Concentraţia mare de acid fitic din produsele adaptate de lapte şi soia compensează, prin absorbţie scăzută, conţinutul lor ridicat în P. Retenţia urinară a anionului este favorizată de formulele de lapte cu conţinut normal în lactoză.

Cauza hipocalcemiei „tardive" a nou-născutului (între a 5-a şi a 10-a zi de viaţă) este determinată de încărcătura ridicată de P din laptele adaptat (mult mai mare decât cel din laptele matern). Această hiperfosfatemie indusă alimentar se soldează cu o reacţie hiperparatiroidiană secundară, care – teoretic – disrupe homeostazia minerală. Osteocalcina, markerul activităţii osteoblastice, este mai scăzută la nounăscutul alimentat artificial, în comparaţie cu cel alimentat natural. Totuşi, conţinutul mineral al osului nu este substanţial diferit la sugar, indiferent de tipul de alimentaţie primit (natural, formule de lapte de vacă sau soia), deoarece excesul de P din formule este excretat urinar.

Cantitatea mai mică de P din laptele matern scade cantitatea de P care ajunge în intestin. Se întârzie astfel mutaţia beta-lactazei în alfa-lactază. Creşterea cantităţii de beta-lactază ajunsă la nivelul colonului favorizează proliferarea bacilului bifidus, care scade pH-ul scaunului, prin producerea de acizi organici cu catena scurtă, astfel încât pH-ul acid al conţinutului intestinal inhibă proliferarea bacteriilor patogene, scăzând riscul gastroenteritei infecţioase.

Vitamina D şi dezvoltarea masei osoase. Vitamina D joacă un rol crucial în metabolismul cartilajului şi osului aflat în perioada de creştere postnatală. În afară de rolul ei binecunoscut de creştere a absorbţiei de Ca şi P la nivelul intestinului şi de stimulare a reabsorbţiei tubulare renale, pentru a economisi aceşti ioni, vitamina D intervine în diferenţierea osteoclastelor tinere (şi indirect în activarea osteoclastelor mature), favorizând mobilizarea Ca şi P din matricea mineralizată a osului. Se realizează o mineralizare osoasă optimă a matricei osoase nou-formate în timpul procesului de creştere. Vitamina D intervine în diferenţierea condrocitelor, care reglează producţia tipului II de colagen şi interferează maturarea fenotipică a osteoblastelor. Se remarcă efectul complex al vitaminei D, nu numai asupra metabolismului mineral, ci şi asupra activităţii celulelor osoase. Criteriile moderne de „declarare" a deficitului de vitamină D stabilesc valoarea de 12 ng/ml (30 nmol/l) pentru concentraţia de 25-(OH)D pentru sugar şi de 3 ng/ml (7,5 nmol/l) pentru adolescenţi. Peste aceste valori, nu există alterări clare ale Ca şi P şi ale hormonului paratiroidian şi nu există indicaţie de administrare a vitaminei D în doze curative. Deşi rahitismul se caracterizează prin osteopenie, dispariţia acestui semn nu este utilizată ca indicator al eficienţei terapeutice a vitaminei D administrate sugarului rahitic.

Descoperirea unor receptori specifici pentru vitamina D (1,25-dihidroxivitamina D), notaţi ca VDR *(vitamine-D-receptors)* a căror prezenţă în os este condiţionată genetic, a lărgit aria interpretativă a deficitului de vitamină D şi oferă în sfârşit o explicaţie plauzibilă pentru grade variate de severitate a rahitismului, observate la indivizi diferiţi, supuşi aceleiaşi carenţe de aport. Există un mare polimorfism genotipic al VDR. „Modelul" genotipului VDR pare că influenţează densitatea osoasă la femei după menopauză. Prezenţa acestor receptori aruncă o lumină nouă asupra relaţiei dintre factorii genetici şi de mediu (aportul alimentar de calciu) în determinarea compoziţiei minerale a osului. Efectul suplimentării dietetice cu calciu este modulat de interacţiunea cu factorul genetic (VDR). Factorul genetic condiţionează 70-80% din densitatea osoasă maximă a individului (atinsă la vârsta de 25-30 ani).

În anul 1994 au fost identificaţi receptori pentru vitamina D (VDR), a căror densitate este determinată genetic. Variaţia numărului de receptori afec-

tează abilitatea de a lega vitamina D. S-a demonstrat existenţa unui extrem polimorfism în genotipul receptorilor pentru vitamina D, care se pot determina prin PCR *(polymerase chain reaction)* sau endonucleaze de restricţie (Apa*I*, Bsm*I*, Tag*I*). Genotipul receptorilor de vitamină D este următorul: AA, aa, BB, bb, TT, tt. Există interacţiune între genotipul receptorilor pentru vitamina D, absorbţia de calciu şi nivelul calciului din dietă. Adaptarea la nivelul scăzut de calciu este realizată prin creşterea metabolitului activ 1,25-dihidroxivitamina D, care creşte direct absorbţia intestinală de calciu, favorizează conservarea urinară a calciului, scade secreţia de parathormon şi creşte diferenţierea precursorilor osteoblastelor şi osteoclastelor. Dacă nivelul calciului din alimentaţie nu este optim, fenotipul bb absoarbe mai bine calciul din dietă decât fenotipul BB. Genotipul receptorilor pentru vitamina D este în relaţie cu densitatea osoasă, dar nu cu volumul osului femural (de exemplu). Este admis în toate studiile că 70% din densitatea osoasă de la orice vârstă este predeterminată genetic şi chiar s-a emis următorul paradox: „osteoporoza senilă este o boală pediatrică, deoarece diferenţele privind masa osoasă, diagnosticate în copilărie constituie un element de predicţie pentru osteoporoza tardivă" (variaţia alelică este identică de-a lungul vieţii).

Rolul hormonilor asupra creşterii oaselor. Se ştie că *hormonul de creştere* (IGH = *insulin-like growth hormone*) controlează anabolismul osului. Scăderea nivelului lui este semnalată în stări patologice caracterizate prin *deficit de aport proteic,* cum sunt marasmul nutriţional, anorexia nervoasă, celiachia, fibroza chistică, malnutriţia din SIDA. Realimentarea corectă şi creşterea aportului proteic are ca efect creşterea nivelului IGH. Acesta este sintetizat la nivel hepatic, sub influenţa proteinelor din dietă, iar restrângerea aportului scade numărul receptorilor hepatici şi îi creşte clearance-ul. IGH este un hormon esenţial pentru creşterea longitudinală a osului, stimulând proliferarea şi diferenţierea condrocitelor din platoul epifizar, proliferarea şi diferenţierea osteoblastelor, sinteza colagenului I, activitatea fosfatazei alcaline şi producţia de osteocalcină (markerul activităţii osteoblastice), inhibarea degradării colagenului sintetizat de osteoblaste. Deficitul de IGH la copil se soldează cu scăderea ritmului de creştere în lungime a scheletului şi masă osoasă redusă prin stimularea inadecvată a acreţiei minerale osoase.

Hormonii sexuali au rol esenţial în obţinerea unei mase osoase adecvate. Înainte de pubertate nu există diferenţe însemnate privind masa osoasă la băieţi şi fete. După pubertate, băieţii au oase mai lungi şi corticala mai dezvoltată. Pubertatea influenţează mai mult dimensiunile osului şi mai puţin mineralizarea lui.

Amenoreea asociată efortului fizic susţinut (caracteristica sportivelor de performanţă) se soldează cu osteopenie şi hipogonadism. Sunt propuşi drept explicaţie: *factori nutriţionali* (pentru menţinerea idealului fizic, aportul alimentar este deficitar) şi *factori hormonali* (50% dintre fetele supuse unor antrenamente fizice intense dezvoltă oligomenoree sau amenoree).

Pubertatea întârziată şi disfuncţia gonadelor, caracteristică fibrozei chistice se corelează cu starea nutriţională deficitară (malabsorbţie de grăsimi şi vitamina D) şi contribuie la apariţia osteopeniei în această boală. Se poate adăuga efectul delator al tratamentului cronic cu hormoni corticosteroizi, recomandaţi pentru ameliorarea funcţiei pulmonare.

Sindromul Turner (cariotip 45, XO) se caracterizează prin osteopenie la adolescenţă şi se manifestă clinic prin statură mică, maturaţie scheletică întârziată, absenţa pubertăţii (în afara unui tratament hormonal substitutiv). Toate aceste exemplificări constituie argumente pentru a demonstra rolul hormonilor sexuali în determinarea masei osoase.

Hormonii glucocorticoizi acţionează direct inhibând diferenţierea osteoblastelor şi producerea de osteocalcină, „cheia" matricei proteice a osului. În mod indirect interferează absorbţia intestinală a Ca şi reduc reabsorbţia lui la nivelul tubului renal. Balanţa negativă a calciului are ca rezultat creşterea reabsorbţiei osoase prin hiperparatiroidism reacţional. Efectul final este reducerea formării de os şi scăderea mineralizării acestuia. Boala Cushing este rară la copil, dar terapia îndelungată cu corticosteroizi în boli cronice (artrită reumatoidă, astm), care se adaugă reducerii activităţii fizice prin boala însăşi, conduce la scăderea mineralizării scheletului. Tratamentul pentru contracararea efectelor osoase delatorii ale corticoterapiei de durată este puţin eficient dacă sistarea glucocorticoizilor nu este posibilă. Limitarea dozei la un minimum necesar şi eficient devine un imperativ. Derivaţi foarte noi, ca Deflazacort, controlează eficient inflamaţia fără efecte adverse asupra osului. Dintre măsurile suportive, amintim un aport adecvat de vitamină D, suplimen-

tarea aportului de calciu cu 1500 mg/zi, tratarea hipercalciuriei cu diuretice tiazidice şi monitorizarea calcemiei pentru sesizarea hipercalcemiei. Activitatea fizică în limitele impuse de severitatea bolii de bază trebuie încurajată.

Activitatea fizică şi masa osoasă. Efectul favorabil al contracţiei musculare asupra creşterii oaselor este remarcat de multă vreme. Feţii cu boli care presupun achinezie (boala Werdnig-Hoffmann, cu debut intrauterin) prezintă osteopenie semnificativă la naştere. Modelarea osoasă este realizată printr-un dublu proces antagonic: proliferarea osteoblastelor şi activitatea crescută a osteoclastelor. În timpul activităţii musculare, osul se deformează uşor, iar în perioada de relaxare revine la situaţia iniţială. Acest „joc" succesiv este esenţial pentru stimularea celulelor osteoblaste. Densitatea minerală a osului este crescută la copiii cu activitate fizică intensă, în comparaţie cu cei sedentari, la cei care participă la competiţii sportive, faţă de grupul martor. Copiii foarte activi în perioada de adolescenţă au o masă osoasă cu 10-15% mai importantă decât colegii care nu agreează exerciţiul fizic. Chiar masa osoasă a femeilor după menopauză este corelată cu nivelul activităţii fizice a acestora în copilărie. S-au constatat diferenţe şi la vârstele mici, densitatea minerală a osului fiind direct proporţională cu numărul lunilor de când copilul a dobândit independenţa motorie, în comparaţie cu cei care nu merg încă singuri. Pentru vârsta de 3-5,5 ani, cel mai important predictor al conţinutului mineral al osului nu îl reprezintă nici greutatea, nici talia şi nici aportul nutriţional de Ca şi P, ci vârsta la care copilul a început să meargă singur şi gradul de activitate fizică.

Factorii genetici şi dezvoltarea scheletului. Scheletul osos se comportă remarcabil de exact şi complex în cele 3 dimensiuni ale lui, în poziţie şi în simetrie, ceea ce constituie o dovadă că programul genetic pentru dezvoltarea osoasă este bine monitorizat.

Între 1980 şi 1990, au fost studiate extensiv genele care controlează dezvoltarea organismelor simple şi acestea sunt cunoscute sub numele de *homeobox-genes*. La mamifere, acest grup de gene au fost denumite genele *Hox (Hox genes),* numerotate cu cifre şi litere, reprezentând poziţia lor la nivelul *clusterului*. Expresia genelor Hox determină „destinul" dezvoltării segmentelor apendiculare, alinierea şi structura lor anatomică. Surprinzător a părut cercetătorilor că homozigoţii pentru gena Hoxa 11 sunt sterili, indiferent de sex. Această observaţie constituie o dovadă că genele Hox controlează nu numai dezvoltarea scheletului membrelor, ci au şi roluri funcţionale de alt ordin, neestimate iniţial. Genele Hox au rol reglator în programul genetic de dezvoltare a scheletului la mamifere; în absenţa unei alele, survin modificări de formă şi de structură osoasă.

Dar nu numai anatomia scheletului se supune unui program genetic riguros, ci şi compoziţia minerală a osului are un astfel de determinism. Studiul gemenilor homozigoţi a stabilit că 70-80% din masa osoasă este determinată de factorii genetici. Două boli osoase cu transmitere mendeliană stau mărturie ca paradigme. Este vorba de *osteogenesis imperfecta,* în care este afectată regiunea genei Iα1 de colagen, şi *osteopetroza,* în care este afectată gena care dirijează activitatea osteoclastelor. Patru gene au fost indentificate până în anul 1997, postulându-se că ar determina masa minerală osoasă, şi anume gena care controlează receptorul pentru vitamina D (VDR), gena de colagen Iα1, receptorul pentru estrogeni şi gena TGFβ1. Existenţa factorilor genetici explică de ce diferiţi indivizi răspund diferit la „insulte" identice din mediu. Se impune ca în viitor să sugerăm fiecărui individ stilul de viaţă adecvat predispoziţiei sale genetice individuale.

Rahitismul carenţial (comun)

Definiţie: boală metabolică generală, caracterizată printr-o tulburare de mineralizare a osului, apărută în perioada de creştere, în condiţiile carenţei de vitamină D. Descris în urmă cu 300 ani de Ambroise Paré, rahitismul a fost denumit iniţial „morbus anglicus". Tratamentul corect cu vitamină D a fost iniţiat în urmă cu 50 ani.

Cauza directă (imediată) a rahitismului carenţial (comun) este carenţa de vitamină D, deşi pentru mulţi autori această afirmaţie constituie o hipersimplificare a problemei. Carenţa de vitamină D trebuie corelată cu raportul Ca/P, care influenţează absorbţia, precum şi cu factori predispozanţi genetici.

Vitamina D este alcătuită dintr-un grup de 10 compuşi, dintre care interesează două componente, şi anume:

1. Vitamina D_2, ergosterol din plante, care se găseşte în cantităţi mici în unele alimente de origine vegetală.

2. Vitamina D_3, colecalciferol, sintetizată la nivelul dermului, prin iradierea cu ultraviolete a precursorului său 7-dehidrocolesterol, furnizat de alimente de origine animală.

Metabolismul vitaminei D. Absorbția vitaminei D din sursele alimentare se face la nivelul intestinului subțire, în prezența acizilor biliari (vitamină liposolubilă). De aici este transportată de o α_2-globulină specifică la ficat, unde suferă un proces de hidroxilare sub acțiunea unei hidrolaze hepatice. Rezultă un metabolit activ, 25-(OH)D_2 (25-hidroxicolecalciferol), cu acțiune antirahitică. În rinichi are loc o a doua hidroxilare. Derivatul 25-(OH)-vitamina D_3 este hidroxilat în poziția 1, rezultând 1,25-dihidroxivitamina D_3 [1,25-$(OH)_2$-colecalciferol]. Acest metabolit dispune de o activitate biologică de 10-100 ori mai mare decât a vitaminelor D (D_2 sau D_3) și aceasta acționează la nivelul organelor țintă, crescând absorbția intestinală a calciului, reabsorbția P și Ca la nivelul tubilor renali și mineralizarea țesutului osteoid. În lanțul acestor transformări biologice apar și alte derivate, cum ar fi 24,25-$(OH)_2$-vitamina D, despre care se credea că are rol antirahitic și despre care azi unii autori spun că este un produs inactiv. Metabolismul vitaminei D depinde de factori genetici (numărul receptorilor pentru vitamina D) sau de factori de mediu. De exemplu, medicația anticonvulsivantă și corticoterapia cresc catabolismul hepatic al 25-(OH)-vitaminei D, crescând relativ nevoile acestor copii în vitamina D.

Dozarea vitaminei D se face în unități internaționale (U.I.) și miligrame (mg):

40 U.I. = 10 μg; 40 000 U.I. = 1 mg.

Nevoia zilnică de vitamina D este de 400-800 U.I., cu o medie de 500 U.I./zi, indiferent de vârstă, variind în funcție de ritmul de creștere, regimul de însorire și un factor individual (condiționat genetic) incomplet identificat, dar acceptat de toți autorii.

Sursele de vitamina D sunt de două tipuri:

1. Transformarea provitaminei D din piele, sub acțiunea razelor solare. Aceasta depinde de vârstă, pigmentarea constituțională, suprafața de tegument expusă, anotimp, latitudine.

2. Surse alimentare: alimentele de origine vegetală sunt destul de sărace, iar dintre alimentele de origine animală, unde se găsește vitamina D, se pot cita: ficatul de vițel, gălbenușul de ou, ficatul unor soiuri de pești. A fost foarte populară untura de pește, ca sursă de vitamină D. Laptele, alimentul de bază al sugarului, este în mod notoriu o sursă foarte săracă de vitamină D. Laptele de vacă asigură 10-40 U.I./litru (mult sub necesarul vitaminic) și, deși conține o cantitate mare de calciu și fosfor, aceasta se află într-un raport neadecvat, care nu asigură o bună absorbție și utilizare. Preparatele moderne de lapte adaptat sunt îmbogățite în vitamină D, pentru a corecta această deficiență. Laptele de femeie are acțiune antirahitică evidentă, nejustificată de conținutul în vitamina D liposolubilă (15,7 U.I./l). S-a demonstrat, în ultimii 20 ani, că laptele acesta dispune în schimb de 850 U.I./l sulfat de vitamină D_1 hidrosolubilă, astfel că un litru de lapte de mamă asigură 865 U.I./l vitamină D. În plus, laptele matern conține 7 g% lactoză, care permite o mai bună absorbție a vitaminei D. Deși este mai sărac în calciu și fosfor decât laptele de vacă, acestea se găsesc într-un raport considerat optim (Ca/P = 1,7). În ansamblu, promovarea alimentației naturale asigură un aport adecvat de minerale și vitamină D, ceea ce scade incidența rahitismului la sugarii care beneficiază de ea. Nu este acceptată de toți autorii ideea de a nu mai face profilaxia rahitismului la sugarii alimentați natural, în ciuda avantajelor enunțate, de care ei beneficiază.

Etiologia rahitismului recunoaște ca *factor determinant* un aport endogen și exogen de vitamină D care nu este conform cu necesitățile sugarului, acesta fiind posibil datorită surselor alimentare sărace în vitamină D la această vârstă și unei expuneri la soare insuficiente (în special în anotimpul rece în condițiile climatului țării noastre).

Factori favorizanți:

1. – *Vârsta:* rahitismul este o boală a perioadei de creștere, având incidența maximă între 3-6 luni; există forme mai tardive, întâlnite până la 2 ani.

2. – *Prematuritatea* constituie un factor favorizant. Chiar dacă se suplimentează corect aportul de vitamina D și nivelul seric de 1,25-dihidroxicolecalciferol este normal, rahitismul se instalează la foștii prematuri, sugerând intervenția unor factori asociați.

3. – *Regimul de însorire:* anotimpul rece, zona temperată nu permit o transformare eficientă a provitaminei D din piele într-un metabolit activ cu acțiune antirahitică.

4. – *Sindroamele de malabsorbție* – indiferent de etiologie, interferând absorbția lipidelor, afectează absorbția vitaminei D și a calciului la nivelul tubului digestiv, favorizând apariția rahitismului.

5. *Insuficienţa renală cronică:* suferinţa renală cronică tulbură activitatea hidroxilazelor care induc formarea metaboliţilor activi de vitamina D de origine renală.

6. *Corticoterapia îndelungată,* alterând matricea proteică a osului şi absorbţia intestinală a calciului constituie un factor favorizant pentru apariţia rahitismului.

7. *Copiii cu epilepsie,* supuşi unui tratament îndelungat cu fenobarbital sau fenitoin, fac demineralizări osoase rahitice, în ciuda unui aport adecvat de vitamina D. Scade nivelul seric al 25-$(OH)D_3$. Aceasta pentru că medicamentele anticonvulsivante stimulează activitatea enzimei hepatice citocrom P450 hidroxilază, care transformă 25-$(OH)D_3$ într-un metabolit inactiv.

8. *Copiii cu atrezie biliară extrahepatică* dezvoltă rahitism, deoarece absenţa sărurilor biliare împiedică o bună absorbţie intestinală a vitaminei D.

9. Rahitismul din acidozele renale tubulare distale se explică prin aceea că demineralizarea osoasă se produce deoarece carbonatul de calciu din os este utilizat ca tampon pentru neutralizarea acidozei metabolice, care rezultă din eliminarea excesivă a ionului bicarbonic la nivelul tubului renal distal.

Mecanismul de acţiune al vitaminei D. Vitamina D intervine în principal asupra metabolismului fosfocalcic, având trei organe ţintă (principale) unde îşi exercită acţiunea, şi anume: intestinul, tubul renal şi osul (organul specializat).

Intestin: creşte absorbţia intestinală a calciului (independent de PTH); creşte permeabilitatea celulelor lumenului intestinal pentru calciu. În acest sens, stimulează o proteină transportoare de calciu, concentrată în marginea în perie a celulelor intestinale.

Rinichi: creşte reabsorbţia tubulară a fosforului (reabsorbţia fosfaţilor), având la acest nivel acţiune antagonistă cu PTH. Creşte, de asemenea, reabsorbţia tubulară a aminoacizilor.

Os: stimulează mineralizarea ţesutului osteoid şi depunerea de calciu şi fosfor sub forma cristalelor de hidroxiapatită. Acţiunea vitaminei D este parţial antagonistă cu PTH. Se acceptă că metaboliţii activi ai vitaminei D au o acţiune complexă la os, referitor la mineralizarea matricei şi mai ales în activarea celulelor implicate în formarea osului. Pe de o parte, vitamina D favorizează mineralizarea osului în creştere, crescând oferta de calciu în apropierea cartilajelor de creştere şi a osului nou format (prin îmbunătăţirea absorbţiei intestinale a calciului şi stimularea resorbţiei osoase, indusă de diferenţierea osteoclastelor tinere şi activarea osteoclastelor mature). Asupra celulelor osoase vitamina D are acţiune dublă, deoarece, concomitent cu activarea osteoclastelor, are şi efecte de modulare şi diferenţiere a maturării osteoblastelor. Prin efecte directe şi indirecte, vitamina D creşte în final mineralizarea osului (inhibă sinteza de PTH, efect care limitează resorbţia osoasă) şi stimulează osteoinducţia.

Fiziopatologia rahitismului: carenţa endogenă sau exogenă de vitamina D are ca efect scăderea absorbţiei de calciu la nivelul intestinului şi tendinţa de hipocalcemie. Calcemia este însă o homeostazie strict reglată şi, prin mecanism de feed-back, intervin măsuri de „corectare", pentru menţinerea ei la nivel constant. Intră în joc hormonul paratiroidian PTH, instalându-se un hiperparatiroidism reacţional. Spre deosebire de majoritatea glandelor endocrine a căror secreţie este supervizată de hipofiză, secreţia de PTH depinde de nivelul calciului seric, paratiroidele comportându-se ca un *calciostat* pentru menţinerea homeostaziei calcice.

PTH acţionează la aceleaşi niveluri ca şi vitamina D, cu care are acţiuni sinergice sau antagoniste. Astfel, la nivelul intestinului, parathormonul stimulează absorbţia calciului (acţiune sinergică) în contrast cu tubul renal, unde acţionează antagonic (scade reabsorbţia de fosfor, crescând fosfaturia şi, deci, favorizând hipofosfatemia). În privinţa acţiunii asupra ionului de calciu, parathormonul îl economiseşte la nivel renal, crescând reabsorbţia calciului şi reducând calciuria la zero. Acţiunea antagonică PTH/vitamina D este foarte evidentă la nivelul osului, unde, pentru menţinerea homeostaziei calcice, PTH scoate calciul din os, acţionând atât pe compartimentul mineral, pe trama organică (depolimerizând substanţa fundamentală), cât mai ales la nivel celular, unde stimulează atât activităţile osteoclastelor (favorizând scoaterea calciului din os), cât şi activitatea osteoblastelor (ceea ce explică creşterea nivelului seric al fosfatazelor alcaline şi osteocalcinei, sintetizate în dezvoltarea exuberantă a osteoblastelor).

Întreaga fiziopatologie a rahitismului trebuie înţeleasă prin prisma acestui hiperparatiroidism reacţional, care guvernează tabloul biologic al rahitismu-

lui, cu care se suprapune. Ca efect al carenței de vitamină D și al hiperparatiroidismului reacțional, osul rahitic suferă următoarele alterări:

1. Insuficienta mineralizare a matricei cartilaginoase.

2. Formarea exuberantă a țesutului osteoid, care nu se mai mineralizează, în absența vitaminei D.

3. Țesutul osteoid exuberant și matricea osoasă insuficient mineralizată nu au suficientă duritate și oasele se îndoaie sub greutatea corpului. Osul își pierde rigiditatea, extremitățile distale se lățesc și pot apărea fracturi, în formele grave de boală.

Clinică: manifestările clinice descrise în cărțile clasice de pediatrie nu se mai întâlnesc cu frecvența și severitatea caracteristică perioadei în care profilaxia rahitismului nu constituia o preocupare a pediatriei. Formele grave de rahitism au devenit excepționale. Tabloul clinic sugestiv se reduce la craniotabes rahitic (înmuierea oaselor craniului, în special parietoocipital). Sub acțiunea unei presiuni executate de degetele examinatorului, acestea „se înfundă" ca o minge de ping-pong. Craniotabesul rahitic se instalează după vârsta de 2-3 luni (înaintea acestei vârste se poate considera „fiziologic"). Se mai descriu bose frontale, frunte „olimpiană", plagiocefalie (fig. 6.7).

Fig. 6.7 – Rahitism florid prin carență de vitamina D la un fost prematur. Frunte „olimpiană", craniu natiform.

Toracele rahitic se caracterizează prin prezența mătăniilor costale (proeminența extremităților coastelor la nivelul joncțiunii condrocostale, datorată dezvoltării excesive a țesutului osteoid), precum și a șanțului submamar (șanțul Harrison) rezultat din retracția toracică la nivelul de inserție a diafragmului, contracția acestui important mușchi respirator, exercitată asupra coastelor demineralizate, determinând o modificare permanentă a cutiei toracice care are „baza evazată" (fig. 6.8).

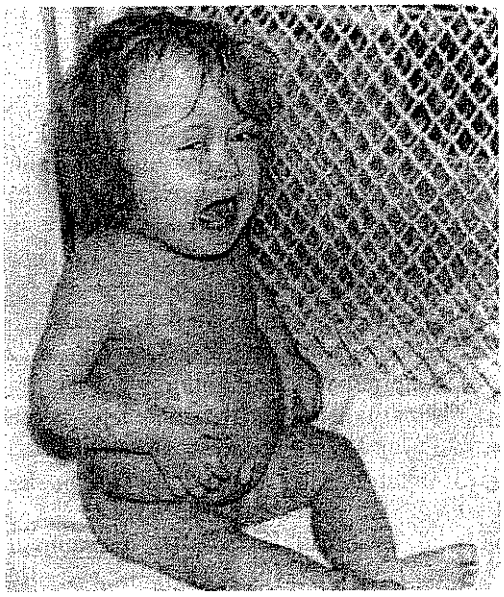


Fig. 6.8 – Rahitism florid (același caz). Torace cu bază evazată (șanț Harrison), brățări rahitice.

Membrele superioare prezintă „brățări rahitice" (îngroșări ale extremităților distale ale radiusului, ca o consecință a dezvoltării țesutului osteoid demineralizat).

Obiectivarea acestor modificări este mai bine făcută radiologic, radiografia de pumn demonstrând modificările rahitice. Membrele inferioare (în special la copilul care se ridică și merge) prezintă modificări de formă apărute din cauza lipsei de fermitate a oaselor insuficient mineralizate. Gambele au curburi în „O" *(genu varus)* sau în „X" *(genu valgus)*. În fine, în descrierea rahitismului florid se vorbește de o rezistență mai redusă la infecții, de posibila asociere a unei anemii carențiale, precum și de noțiunea de *plămân rahitic*. S-a convenit să se denumească plămân rahitic ansamblul modificărilor anatomice și funcționale legate de rahitism, care agravează dispneea afecțiunilor respiratorii, consecința intricării factorilor infecțios și rahitic. Rahitismul intervine în special mecanic, alterând dinamica respiratorie. Factorul osos (ramolirea extremă a arcurilor costale și dezvoltarea enormă a mătăniilor costale), ca și factorul muscular (hipotonia musculară rahitică) intervin și tulbură cinetica respiratorie. Se adaugă la aceasta bronhomalacia rahitică și

scăderea rezistenţei la infecţii (condiţionată de scăderea fagocitozei în rahitism). Toţi aceşti factori acţionează negativ asupra evoluţiei şi prognosticului bolilor infecţioase respiratorii, care evoluează la sugarul din al doilea semestru de viaţă ce suferă de rahitism carenţial grav.

Modificări paraclinice: *calcemia* (valori normale 9-11 mg/dl) poate avea valori nemodificate (consecinţa intervenţiei hormonului paratiroidian) sau este scăzută dacă există depleţie calcică severă la nivelul osului. *Fosfatemia* (valori normale 4,5-6,5 mg/dl) scade remarcabil, de obicei sub 3 mg/dl (consecinţa acţiunii PTH la tubii renali), în timp ce fosfatazele alcaline serice (normal 5-15 U. Bodanski sau 200 U.I./dl), enzime secretate de osteoblaste, cresc dramatic. Determinarea radioimună a PTH (valori normale: 4-8 mg/ml) obiectivează reacţia hiperparatiroidiană secundară. Prin metode radioimune se poate determina nivelul seric al 25-(OH)-colecalciferolului. Valorile serice normale ale acestui metabolit activ al vitaminei D (scăzute în rahitism sub 12 ng/ml) sunt de 17,5±1,9 ng/ml pentru 25-(OH)D_3 (vezi capitolul 19 „Hipocalcemiile").

Biochimia urinei în rahitismul florid este consecinţa exclusivă a acestui hiperparatiroidism reacţional şi constă din hiperfosfaturie, hiperaminoacidurie şi absenţa eliminării calciului în urină (reacţia Sulcowitch negativă).

Modificările radiologice osoase se datoresc tulburării osificării encondrale a cartilajelor de creştere. Din cauza hipovitaminozei, calcifierea ţesutului cartilaginos este insuficientă. Capilarele invadează cartilajul, conferindu-i un aspect franjurat la limita diafizoepifizară (poate fi obiectivat radiologic). Zonele de cartilaj de la nivelul cartilajelor de creştere sunt lătite, au o deformare „în cupă", cu franjurarea liniei metafizoepifizare şi întârzierea de osificare a nucleilor (fig. 6.9). Diafiza oaselor lungi şi coastele sunt slab mineralizate (radiotransparente) şi adesea sunt vizibile fracturi.

Metode de diagnostic al masei osoase la copil: primele încercări de *densitometrie osoasă* în pediatrie au fost făcute în anul 1960. Primele date obţinute sunt „de ordin" radiologic, dar aceste date sunt în mod notoriu imprecise. S-a trecut apoi la *absorbţiometria monofotonică (SPA-single photon absorbtiometry)* (în anul 1970) şi la *absorbţiometria bifotonică (DPA-dual photon absorbtiometry)* (în anul 1980).

Fig. 6.9 – Rahitism florid, radiografie de pumn cu modificări tipice pentru diagnostic: deformarea „în cupă", aspectul franjurat al extremităţilor distale ale oaselor antebraţului, absenţa nucleilor de osificare ai carpului (la vârsta de 1 an).

Metoda cea mai utilizată astăzi este însă *absorbţiometria bifotonică cu raze X (DEXA-dual energy X-ray absorbtiometry)*, introdusă în practică în anul 1987 (s-a soldat cu renunţarea la metodele mai vechi). DEXA are avantajul că utilizează o cantitate foarte mică de raze X, poate fi folosită la orice vârstă (începând cu nou-născutul) şi presupune un timp scurt de examinare (2-6 min). Pentru copilul agitat şi necooperant, se impune sedare. Se poate face scanarea scheletului în întregime sau numai parţial (coloana vertebrală sau diafiza femurală, studiate pentru analiza morfometrică).

Câţiva parametri sunt obţinuţi prin DEXA, şi anume:

– *BMC (bone mineral content)* este exprimat în g de hidroxiapatită, pentru o anume regiune osoasă de interes; conţinutul mineral al osului se corelează semnificativ cu cantitatea de minerale din întreg organismul şi cu cantitatea totală de calciu.

– *BMD (bone mineral density):* densitatea minerală osoasă se exprimă în g/cm^2 şi se obţine din parametrul precedent, raportat la suprafaţa de os examinată.

– *PBM (peack bone mass)* reprezintă un indicator osos personal (individual), obţinut prin măsurarea la sfârşitul maturaţiei scheletice (25 ani) a densităţii minerale osoase (acest indicator este extrem de „popular", mai ales acum când există o adevărată ofensivă împotriva osteoporozei, declarată problemă de sănătate publică; creşterea numărului de bătrâni a adus în prim plan consecinţele medico-sociale ale osteoporozei şi se pare că această motivaţie a impulsionat cercetările referitoare la factorii

care guvernează mineralizarea osoasă încă din prima copilărie).

Profilaxia rahitismului este obligatorie și, în măsura în care aceasta nu se aplică cu conștiinciozitate, existența cazurilor de rahitism trebuie interpretată ca o patologie iatrogenă. Profilaxia antenatală presupune administrarea calciului și vitaminei D (oral) femeii gravide, în special în ultimele luni de sarcină și evitarea nașterilor premature.

Profilaxia postnatală se face eficient, asigurând 1. expunerea la soare a copilului, în anotimpul însorit, prin 2. promovarea alimentației naturale și mai ales prin 3. administrarea medicamentoasă a vitaminei D, care să suplimenteze carențele alimentare de vitamină. Profilaxia rahitismului este obligatorie în condițiile țării noastre. Există două scheme de tratament profilactic recomandate și acceptate:

Administrarea zilnică de doze orale, fracționate (egale cu nevoia zilnică de vitamină D). Se începe de la vârsta de 7 zile și se administrează zilnic, până la 18 luni, 400-800 U.I./zi. Preparatele de vitamina D pentru administrarea orală (Sterogyl-Hoechst, Vigantol-oil-Merck, Vigantoletten 500-1 000 Merk) sunt dozate la 500 U.I./picătură/tabletă, astfel că doza recomandată este de 1-2 picături/zi (sugar). Se consideră că pentru o profilaxie eficientă sunt suficiente 1-2 picături/zi (500-1 000 U.I.) din preparatele de vitamină pentru administrarea orală. Această tehnică a profilaxiei rahitismului este considerată cea mai fiziologică, deoarece nu supune organismul la un efort de metabolizare „în salturi" și evită supradozajul. Pentru eficiența metodei este necesară colaborarea familiei și complianța acesteia, ceea ce în condițiile de educație sanitară din țara noastră nu se poate asigura în toate cazurile.

Administrarea periodică de doze depozit (stoss) per os sau intramuscular. Trebuie să devină o practică de excepție rezervată doar populației marginalizate sau familiilor necooperante. Se recomandă ca prima doză, de 200 000 U.I. D_3, să fie administrată în maternitate și restul dozelor la interval de 6-8 săptămâni, totalizând o doză de 1 200 000 U.I. în primul an de viață, considerată o doză antirahitică eficientă pentru majoritatea copiilor. Deși teoretic doza de 200 000 U.I. de vitamina D ar asigura cantitatea necesară până la vârsta de 6 luni, în practică s-a dovedit că această doză acoperă nevoile numai pentru 2 luni. Doza minimă eficace este variabilă și depinde mult de un factor individual, de ritmul de creștere, asocierea sau nu a profilaxiei, existența altor factori favorizanți. Adaosul de calciu se impune numai la prematuri sau copiii care primesc sub 400 ml lapte/zi și doza recomandată este de 50 mg/kg/zi calciu elemental (500 mg gluconat de calciu = 1 fiolă gluconat de Ca 10%).

Se va avea în vedere că formulele de lapte sunt îmbogățite cu vitamina D, de obicei cu 325-400 U.I./litru de lapte reconstituit (nevoile medii ale sugarului). Părerile sunt împărțite, dar majoritatea pediatrilor din țara noastră împărtășesc ideea aplicării profilaxiei rahitismului, indiferent de felul alimentației (ceea ce recomandă și școala daneză). Atitudinea comună este administrarea de 800 000-1 200 000 U.I. ca doză totală anuală, în prize fracționate, la interval de 6-8 săptămâni. Preparatele medicamentoase de vitamina D_2 sau D_3 au aceeași activitate antirahitică, deoarece ambele au activitate biologică doar după metabolizare în produși activi, cu precizarea că, pentru preparatele de administrare orală, vitamina D_3 este hidrodispersabilă și dispune de o absorbție mai rapidă.

Tratamentul curativ al rahitismului: se recomandă sugarului cu semne clinice, radiologice și biologice de rahitism florid. Numai semne clinice osoase de rahitism și anamneza pozitivă din care să reiasă că sugarul a primit deja doze profilactice de vitamina D nu justifică schemele care urmează, pericolul hipervitaminozei D fiind real. Se recomandă trei scheme terapeutice acceptate acum în țara noastră (vezi protocol IOMC).

Schema I: trei doze i.m. de 100 000 U.I. D_2 sau D_3 administrate la intervale de trei zile. Se totalizează o doză de 300 000 U.I. D_3, administrată într-un interval de o săptămână. După 30 zile se recomandă o nouă administrare de 200 000 U.I. D_3 i.m., după care copilul va primi vitamina D în doze profilactice orale, după schema recomandată.

Schema a II-a: tratamentul rahitismului florid cu 2 000-4 000 U.I. oral zilnic, timp de 6-8 săptămâni (4-8 picături/zi), după care copilul va fi inclus într-o schemă de profilaxie.

Schema a III-a: administrarea unei singure doze depozit de 600 000 U.I. D_3, după care, la interval de 30 zile, continuă cu doza profilactică. Doza totală de vitamina D, care asigură vindecarea rahitismului florid, este de 1 600 000-1 800 000 U.I./an. Rahitismul comun nu va fi tratat cu Tachystin A.T.10 sau 1,25-$(OH)_2$-colecalciferol.

După dozele adecvate de vitamina D, la care se recomandă asocierea unui supliment de calciu de

0,5-1 g/zi (calciul lactic conţine 13% calciu elemental, calciul gluconic, 9% calciu elemental) se aşteaptă vindecarea rahitismului „în trepte". În 7-10 zile se normalizează modificările biochimice, calciul şi fosforul seric, fosfatazele alcaline se menţin la valori crescute, atât timp cât se menţin modificările radiologice. Vindecarea radiologică începe după 2-3 săptămâni, în timp ce semnele clinice osoase pot persista 1-2 luni, ceea ce nu justifică reluarea unei scheme terapeutice cu doze mari de vitamina D. Dacă normalizarea biologică şi semnele de vindecare radiologice nu s-au instalat după patru săptămâni, este justificat să se ridice problema unui rahitism vitamino-rezistent condiţionat genetic.

Vindecarea radiologică a rahitismului, vizibilă pe radiografia de pumn este nuanţată de apariţia unei linii de calcificare distală, numită în pediatria clasică „linie de doliu".

Zona de calcificare apărută sub acţiunea vitaminei D este mai opacă şi distinctă de zona necalcificată încă a ţesutului osteoid exuberant. Pe măsură ce calcifierea se ameliorează, scade distanţa dintre limita distală a osului şi limita de calcifiere, cu care în cele din urmă se uneşte. Datorită proceselor de remaniere osoasă, după câteva luni, nu se mai remarcă nici un fel de modificări radiologice la oasele care au prezentat semne de rahitism.

Prognosticul rahitismului carenţial este excelent. După administrarea dozei curative de vitamina D şi influenţarea terapeutică a factorilor favorizanţi asociaţi, se aşteaptă vindecarea sigură, dar lentă (în medie 3-6 luni!) a rahitismului. Semnele osoase dispar după luni sau chiar 1-2 ani de la începutul tratamentului. Rahitismul, prin el însuşi, nu este o boală gravă, este complet tratabilă, dar este asociată adesea altor boli carenţiale (malnutriţia, anemia).

Hipervitaminoza D este o complicaţie iatrogenă a tratamentului medicamentos cu vitamina D, fiind sesizată doar după ce profilaxia rahitismului a început să se practice pe scară largă şi s-a încercat îmbogăţirea preparatelor de lapte praf cu vitamina D (anii '50 în Anglia). S-a constatat că dozele recomandate de vitamina D sunt optime pentru majoritatea indivizilor, dar pentru un număr mic de cazuri sunt insuficiente, permiţând instalarea unor semne moderate de rahitism. Pentru unii copii care au hipersensibilitate la vitamina D (condiţionată genetic), aceste doze au condus la hipervitaminoză D. Administrarea accidentală sau iatrogenă a unor doze mai mari de vitamina D decât cele recomandate (şi mai ales tratarea excesivă a unor cazuri presupuse de rahitism florid, al căror diagnostic nu este suficient de bine documentat) permite instalarea hipervitaminozei D, accident regretabil, care se tratează cu dificultate. Simptomele se dezvoltă după 1-3 luni de la supradozajul vitaminic şi constau în anorexie severă şi rebelă, vărsături, hipotonie, constipaţie, paloare, poliurie şi polidipsie. Biologic domină hipercalcemia (>10,5 mg/dl), hipercalciuria (>5 mg/kg/zi), proteinuria şi retenţia azotată. Dacă se continuă administrarea excesivă de vitamina D, apar calcificări renale metastatice şi osteoscleroză. Tratamentul este foarte dificil, rezultatele terapeutice se obţin greu. Se cere oprirea imediată a administrării vitaminei D (uşor de realizat dacă s-au administrat doze orale fracţionate şi imposibil de realizat dacă s-au administrat doze mari, parenteral), scăderea aportului de calciu din alimentaţie, perfuzii diuretice care să permită „spălarea" organismului de cantităţile mari de calciu cu efecte nedorite. Pentru scăderea absorbţiei intestinale a calciului, se recomandă chelatori de calciu şi cortizon. Tratamentul hipervitaminozei D se confundă cu tratamentul hipercalcemiei.

Bibliografie

BONJOUR J.P., TSANG R.C. (eds.): Nutrition and Bone Development. Lippincott-Raven, 1999.

BONJOUR J.P., FERRARI S., SLOSMAN D., RIZZOLI R.: Calcium and bone growth. Nutrition and Bone Development. 41st Nestlé nutrition workshop, Puebla, México, 24-27 February 1997.

CIOFU E.P., CIOFU C.: Esenţialul în Pediatrie. Edit. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1997, p. 73-80.

CIOFU E.P.: Dezvoltarea osoasă la copil; rolul alimentaţiei şi al altor factori implicaţi. Med. modernă 1997; 4(4): 197-201.

EISMAN J.A.: Genetic determinants of peak bone mass. Nutrition and bone development. 41st Nestlé nutrition workshop, Puebla, México, 24-27 February 1997.

GARABEDIAN M.: Vitamin D and bone mass development. Nutrition and Bone Development. 41st Nestlé nutrition workshop, Puebla, México, 24-27 February 1997.

HUSTMYER F.G., PEALOCK M., HUI S., JOHNSTON C.C.: Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus. J. Clin. Invest. 1994; 94: 2130-2134.

MELHUS H., KINDMARK A., AMER S., WILEN B.: Vitamin D receptor genotypes in osteoporosis. Lancet 1994; 344: 949-950.

MORRISON N.A., QI J.C., TOKITA A.: Prediction of bone density from vitamin D-receptor alleles. Nature 1994; 367: 284-287.

MORRISON N.A., QI J.C., TOKITA A.: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. Nature 1997; 387:-106.

MUGHAL M.Z., HUSAIN S.M.: Calcium transport across the placenta. Nutrition and Bone Development. 41st Nestlé nutrition workshop, Puebla, México, 24-27 February 1997.

NAMGUNG R.: Factors affecting bone mass at birth. Nutrition and Bone Development. 41st Nestlé nutrition workshop, Puebla, México, 24-27 February 1997.

POTTER S.S.: Hox genes involved in fetal bone development. Nutrition and Bone Development. 41st Nestlé nutrition workshop, Puebla, México, 24-27 February 1997.

RIGGS B.L.: Vitamin D receptor genotypes and bone density. New Engl. J. Med. 1997; 337(2): 125-126.

RIGO J., DE CURTES M., NYAMUGABO K., PIELTAUI C., GERARD P., SENTERRE J.: Premature bone. 41st Nestlé nutrition workshop, Puebla, México, 24-27 February 1997.

SAINZ J., VAN TARNOUT J.M., LUIZA-LORO M., SAYRE J.-ROE T.F., GILSANZ V.: Vitamin D receptor gene polymorphism and bone density in prepubertal girls. New Engl J. Med. 1997; 337:77-82.

SCHANLER R.J.: Follow-up bone development in premature infants. Nutrition and Bone Development. 41st Nestlé nutrition workshop, Puebla, México, 24-27 February 1997.

SPECKER B.L.: Factors affecting bone mass in infants and toddlers. Nutrition and Bone Development. 41st Nestlé nutrition workshop, Puebla, México, 24-27 February 1997.

***: Ministerul Sănătății. Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului „Alfred Rusescu". Protocoale de îngrijirea copilului. Vol I. București, 1998.

Capitolul 7

BOLILE NOU-NĂSCUTULUI

Carmen Ciofu

EVALUAREA NOU-NĂSCUTULUI LA NAŞTERE

Medicul pediatru neonatolog este prima persoană care ia contact cu copilul nou venit pe lume. Acestuia îi revine sarcina să evalueze starea nou-născutului la naştere, să aprecieze gradul lui de maturitate în funcţie de durata perioadei petrecute intrauterin şi să distingă care sunt nou-născuţii cu risc, pe care îi va supune unei asistenţe medicale diferenţiate. Medicul pediatru este obligat de asemenea să formuleze prognosticul imediat şi îndepărtat al copilului, pe care trebuie să-l comunice familiei, care este nerăbdătoare să-l afle. Examenul clinic al nou-născutului nu prezintă particularităţi, cu excepţia examenului neurologic. Tehnica examenului clinic este aceeaşi cu cea folosită pentru examinarea oricărui sugar de vârstă foarte mică. În atenţia medicului stau însă câţiva parametri din corelarea cărora se poate face evaluarea stării nou-născutului, şi anume:

1. Scorul Apgar efectuat după 1 minut şi 5 minute după naştere.
2. Greutatea la naştere.
3. Gradul de maturitate (în funcţie de durata gestaţiei).
4. Elementele anamnestice şi clinice care permit încadrarea copilului în categoria „nou-născut cu risc crescut".

Nou-născutul prezintă numeroase particularităţi structurale şi funcţionale, un mod stereotip de a reacţiona la diferite cauze de boală, astfel că boli de etiologii diferite au simptomatologie comună sau apropiată. Funcţiile vitale sunt interferate cu uşurinţă, domină patologia gestaţională, malformativă şi cea legată de actul naşterii. Orice nou-născut, chiar sănătos, se află în mare risc de îmbolnăvire, având o rezistenţă foarte scăzută la infecţii. Actul naşterii complică patologia neonatală prin agresiune hipoxic-ischemică, traumatică sau infecţioasă (reanimare agresivă). Morbiditatea şi mortalitatea acestei vârste au cei mai mari indicatori din toată perioada de evoluţie ontogenetică a individului.

Scorul Apgar

Prima evaluare medicală a nou-născutului are loc la 60 secunde după expulzie chiar în sala de naşteri şi cuprinde următorii parametri: respiraţia spontană, frecvenţa cardiacă, culoarea tegumentelor, excitabilitatea reflexă şi tonusul muscular. În funcţie de simptomatologia pe care o prezintă, nou-născutul primeşte o notă (scor) (tabelul 7.I).

Scorul Apgar a fost propus de către Virginia Apgar în anul 1953, ca modalitate de evaluare măsurabilă, cantitativă a stării nou-născutului la naştere

TABELUL 7.I

SISTEMUL SCORULUI APGAR

Semn	*Scor*		
	0	*1*	*2*
Ritm cardiac	absent	sub 100 bătăi pe minut	peste 100 bătăi pe minut
Efort respirator	absent	slab (neregulat)	respiră spotan, ţipă viguros
Tonus muscular	hipotonie	uşoară flexie a extremităţilor	mişcări active ale membrelor
Excitabilitate reflexă	lipsă de răspuns	grimasă	tuse, ţipăt
Culoarea tegumentelor	cianotice sau palide	corpul rozat, extremităţi cianotice	roz-generalizat

şi de atunci este folosit în toate sălile de naştere din lume, fiind uşor de cuantificat. Cu excepţia excitabilităţii reflexe, care trebuie provocată pentru a fi pusă în evidenţă (aspirarea căilor respiratorii constituie un bun prilej), celelalte semne se pot evidenţia la examenul clinic curent (inspecţie şi auscultaţie).

Prima întrebare la care trebuie răspuns este aceea dacă nou-născutul respiră spontan. Următoarea este aceea de a stabili dacă ritmul cardiac depăşeşte 100 bătăi/minut. În sfârşit, evaluarea culorii tegumentelor se face „dintr-o privire". Extremităţile tranzitorii cianotice se pot considera normale.

Scorul Apgar va fi apreciat la 5-10-15 minute după naştere, dacă devine necesar (până se depăşeşte nota 6).

În funcţie de valoarea scorului Apgar nou-născuţii pot fi subîmpărţiţi în 4 grupe:

Scorul Apgar 8-10: respiră spontan, are un ritm cardiac > 100/minut şi tegumentele au curând culoarea roz generalizată. Se face aspirarea secreţiilor orofaringiene, se usucă cu scutece curate şi se îmbracă. În această situaţie se găsesc 90% dintre nounăscuţi la naştere.

Scorul Apgar 5-7: copilul are o apnee primară, nu respiră iniţial spontan, dar respiraţia se reia *doar după manevre tactile* (fricţiuni uşoare pe plante sau regiunea interscapulară). Ritmul cardiac este >100 bătăi pe minut, dar culoarea tegumentelor rămâne cianotică. Se poate asocia administrarea de oxigen pe mască (concentraţie 100%, 5 ml/minut).

Scorul Apgar 3-4: copilul nu respiră spontan în ciuda stimulării tactile, iar ritmul cardiac este <100/minut.

Scorul Apgar 0-2: nou-născutul care nu respiră, nu are bătăi cardiace audibile, este hipoton, cianotic şi nu reacţionează reflex la dezobstrucţia căilor aeriene primeşte notă minimă pentru scorul Apgar. Peste 50% dintre prematurii cu vârsta gestaţională de 25-26 săptămâni au scorul Apgar 0-3, fără să aibă acidoză severă şi răspund foarte bine la resuscitare. Prelungirea unui scor Apgar cu valoare scăzută la 5-10-15 minute după naştere se corelează cu un viitor neurologic sumbru (scor Apgar extins). Copiii cu scor Apgar 0-3 la 10-15-20 minute au mortalitate ridicată, respectiv 18, 48, 59%, iar dacă supravieţuiesc au paralizie cerebrală în procent de 5, 9, 57 respectiv. Foarte multe din elementele care alcătuiesc scorul Apgar sunt corelate cu integritatea funcţională a aparatului cardiovascular şi *nu* exprimă în mod necesar depresie neurologică.

Scorul Apgar a fost acceptat pentru a se monitoriza tranziţia spre viaţa extrauterină precum şi eficacitatea măsurilor de resuscitare.

Recomandările mai recente ale Academiei Americane de Pediatrie cer ca evaluarea nou-născutului să fie făcută imediat după naştere, utilizând numai 3 parametri, şi anume:

- respiraţia;
- frecvenţa cardiacă;
- coloraţia tegumentelor.

Scorul Apgar îşi păstrează actualitatea pentru a se aprecia eficienţa reanimării. Dacă după 5 minute scorul Apgar se menţine sub 7, reanimarea trebuie continuată energic până se obţin două scoruri succesive egale sau mai mari decât nota 8, la interval de 5 minute.

Decizia de a iniţia reanimarea nou-născutului este consecinţa evaluării. Dacă în urma evaluării s-a constatat că nou-născutul nu respiră sau respiraţiile sunt inadecvate, se poate începe reanimarea nounăscutului. Dacă respiraţiile sunt normale, următoarea acţiune este evaluarea frecvenţei cardiace. Succesul reanimării depinde de identificarea imediată a nou-născuţilor care necesită reanimare.

Frecvenţa şi amplitudinea mişcărilor respiratorii trebuie să crească în primele secunde după naştere. Nu trebuie presupus că un nou-născut care respiră spontan are o frecvenţă cardiacă adecvată (mai mare decât 100/minut). Chiar dacă nou-născutul respiră spontan, dar ritmul cardiac este mai mic decât 100/minut, este necesară ventilarea nou-născutului, cu presiune pozitivă.

Sarcina neonatologului este aceea ca imediat după expulzie să facă evaluarea nou-născutului, să ia decizia şi să treacă la acţiune (resuscitare).

REANIMAREA NOU-NĂSCUTULUI ÎN SALA DE NAŞTERE

Resuscitarea nou-născutului se face în sala de naşteri de către o echipă de personal medico-sanitar antrenată special în acest scop, pornindu-se de la ideea că, potenţial, orice nou-născut poate avea nevoie de resuscitare la naştere; din acest motiv, echipa va fi pregătită să intervină prompt în orice

moment. Cunoştinţele teoretice vor fi completate cu tehnicitatea gesturilor, care pentru a fi corect efectuate trebuie să fie rapide, eficiente şi utile şi vor fi exersate înainte de aplicare prin exerciţii practice pe manechine.

Pentru orice naştere trebuie să fie pregătite echipamentul şi personalul medical capabil să intervină eficient. Orice naştere trebuie să fie o expectativă armată.

Se recomandă parcurgerea a 3 etape cu următoarea ordine de succesiune logică:

A. Permeabilizarea căilor aeriene superioare.

B. Iniţierea respiraţiei.

C. Menţinerea circulaţiei.

Nu în toate cazurile este necesară parcurgerea celor 3 etape, dar succesiunea lor trebuie să urmeze secvenţele recomandate anterior.

A. **Permeabilizarea căilor respiratorii:**
- poziţionarea nou-născutului;
- dezobstrucţia gurii, nasului şi chiar a traheii;
- introducerea sondei endotraheale (neobligatoriu).

B. **Iniţierea respiraţiei:**
- stimularea tactilă;
- ventilarea cu presiune pozitivă:
  - cu balon şi mască;
  - cu balon şi sondă endotraheală.

C. **Menţinerea circulaţiei:**
- masaj cardiac extern;
- medicamente.

Aplicarea întârziată sau inadecvată a acestor măsuri de reanimare scade eficienţa lor, hipoxia prelungită fiind la originea unor leziuni cerebrale.

Etapele iniţiale ale reanimării (timp recomandat: 30 secunde).

1. *Prevenirea pierderilor de căldură* prin plasarea nou-născutului sub o sursă de căldură radiantă şi ştergerea lui de lichid amniotic cu un scutec cald, steril, confecţionat dintr-un material absorbant. După folosire, acesta va fi înlocuit cu un altul, uscat. Cu ocazia acestei manevre se realizează şi o uşoară stimulare tactilă menită să ajute la declanşarea primei respiraţii.

2. *Permeabilizarea căilor respiratorii* (după o prealabilă poziţionare corectă a nou-născutului, în decubit dorsal şi capul în uşoară extensie) se face cu o sondă moale şi o pară de aspiraţie. Dacă se foloseşte aspiraţia electrică, presiunea trebuie să fie sub 100 mmHg. Se vor aspira blând narinele şi gura; aspiraţia constituie stimulare tactilă.

3. *Iniţierea respiraţiei unui nou-născut* care nu respiră. Primul gest recomandat este stimularea tactilă. Se acceptă doar gesturile blânde, cum sunt lovirea tălpilor cu palma sau degetul sau frecarea blândă a spatelui nou-născutului de către mâna reanimatorului. Aceste manevre sunt adesea eficiente, mai ales dacă nou-născutul se află în apnee primară. Sunt considerate inadecvate următoarele manevre brutale de stimulare tactilă: lovirea spatelui cu palma, comprimarea cutiei toracice, flexia exagerată a coapselor pe abdomen, dilatarea sfincterului anal, comprese sau băi calde sau reci, îndreptarea unui jet de aer sau oxigen rece către faţa copilului.

Dacă după 2-3 tentative de stimulare tactilă adecvată respiraţia nu se reia, nu se va pierde timpul şi se va trece neîntârziat la ventilaţia pe mască cu presiune pozitivă.

Deşi manevrele descrise par simple, efectuarea lor corectă, în succesiune logică şi în timp de 20-30 secunde necesită exerciţiu repetat. Această afirmaţie nu trebuie subevaluată.

Dacă nou-născutul respiră bine, are o frecvenţă cardiacă mai mare de 100/minut, dar se menţine cianotic, oxigenarea se poate ameliora prin administrarea de oxigen liber (cu o sondă în apropierea nasului sau pe mască).

Dacă se aplică masca şi debitul oxigenului este de 5 l/minut, se asigură un aport de oxigen cu o concentraţie de 60-80%.

Dacă lichidul amniotic conţine fragmente de meconiu, aspiraţia trebuie să fie precoce (imediat după delivrenţa capului, înaintea delivrenţei umerilor) şi viguroasă. Imediat după naştere se va face intubaţie traheală şi se va aspira pe sonda endotraheală orice reziduu de meconiu, ca să fie împiedicată pătrunderea lui în căile aeriene inferioare. Manevra de intubaţie traheală va fi realizată sub laringoscop, ceea ce presupune prezenţa în sala de naşteri a unei persoane capabile să execute această manevră şi bineînţeles a instrumentarului necesar.

4. *Ventilaţia cu presiune pozitivă* presupune existenţa de echipament dinainte pregătit şi în bună stare de funcţionare, şi anume: balon, mască, sursă de oxigen cu debitmetru şi dispozitiv de amestec cu aerul, sonde de aspiraţie şi echipament pentru intubaţie. Dacă nou-născutul nu răspunde prompt şi adecvat la măsurile luate în etapele iniţiale ale reanimării, rapid şi eficient, este necesară folosirea balonului şi măştii de resuscitare. Balonul poate fi

autogonflabil sau se poate utiliza un balon de anestezie (care este colabat în poziţie de repaus şi se umflă atunci când aerul şi oxigenul sunt pompate cu presiune). Balonul autogonflabil se umple automat, fără ajutorul unei surse de gaz comprimat. Balonul autogonflabil este portabil. Sursa de oxigen 100% este obligatorie.

Masca se aplică pe faţa nou-născutului acoperind complet orificiile nazale şi gura. Există măşti cu margini capitonate sau nu. Oricum, masca trebuie să fie adaptată dimensiunilor copilului şi să nu-i acopere ochii. Ventilarea se face cu 20-30 ml pentru fiecare ventilaţie (6-8 ml/kg), de aceea capacitatea balonului trebuie să fie de 250-750 ml. Înainte de folosire se va verifica funcţionalitatea acestor aparate. Ventilarea nou-născutului se va face cu o frecvenţă de 40 compresii/minut.

Pentru a obţine acest ritm sunt necesare exerciţii, cu ceasul în mână, până se capătă suficientă experienţă pentu a se intra prin rutină în acest ritm adecvat.

Presiunea necesară declanşării primei respiraţii este de 30-40 cmH_2O, iar pentru restul respiraţiilor sunt suficienţi 15-20 cmH_2O, care constituie presiunea adecvată. Această presiune poate fi eficient reglată cu ajutorul manometrului ataşat la tub. Dacă balonul utilizat nu dispune de manometru, trebuie avută abilitatea necesară ca la fiecare comprimare a balonului să se obţină o uşoară ridicare şi coborâre a toracelui nou-născutului.

Folosind prompt ventilaţia cu presiune pozitivă pe mască se obţine o oxigenare adecvată. Ventilaţia cu presiune pozitivă are indicaţie în orice apnee care nu răspunde la stimulare tactilă sau orice frecvenţă cardiacă mai mică decât 100/minut. Prelungirea nejustificată a stimulării tactile creşte riscul leziunilor cerebrale hipoxice.

Ventilaţia asistată cu presiune pozitivă se întrerupe când nou-născutul respiră spontan şi are frecvenţa cardiacă mai mare decât 100/minut.

După o perioadă de ventilare de 15-30 secunde va fi evaluată frecvenţa cardiacă (cel mai eficient cu stetoscopul plasat pe regiunea precordială). Pentru a nu se pierde timpul, se numără bătăile cardiace timp de 6 secunde şi rezultatul se înmulţeşte cu 10. Avem numărul bătăilor cardiace/minut.

Dacă, în ciuda ventilaţiei, frecvenţa cardiacă se menţine în jur de 80/minut, este necesară intervenţia celei de-a doua manevre de resuscitare, şi anume masajul cardiac extern, pentru efectuarea căruia este necesară intervenţia celei de a 2-a persoane. În acest moment intră în discuţie eventuala intubaţie.

Bradicardia sub 80/minut este consecinţa hipoxiei, care influenţează atât frecvenţa cardiacă, cât şi contractilitatea miocardică, având drept consecinţă scăderea fluxului sanguin spre organele vitale. Dacă după intubaţie şi ventilaţie cu 100% oxigen ritmul cardiac se menţine la circa 60-80/minut, este necesară instituirea masajului cardiac extern.

5. *Masajul cardiac extern* susţine circulaţia nou-născutului aflat în stare de hipoxie. Scopul urmărit este menţinerea unei circulaţii minime necesare supravieţuirii. Masajul cardiac extern se va aplica totdeauna unui nou-născut care este deja ventilat cu oxigen 100% cu presiune pozitivă de circa 15-30 secunde şi nu răspunde adecvat la această manevră.

Tehnica este relativ simplă şi constă din compresiuni ritmice aplicate asupra sternului cu indexul şi mediusul aplicate perpendicular pe stern; se realizează o comprimare a cordului pe coloana vertebrală. În acest fel creşte presiunea intratoracică şi sângele este propulsat în artere, iar când compresiunea încetează, sângele pătrunde prin vene în cord.

Există şi o a doua tehnică pentru masaj cardiac extern, şi anume „tehnica policelui". În această variantă se folosesc cele două police pentru a comprima sternul. Cele două mâini ale reanimatorului cuprind toracele nou-născutului cu ambele police şi exercită presiune pe stern, în timp ce degetele celor două mâini sprijină spatele copilului. Punctul de presiune pe stern este treimea inferioară a acestuia. Cele două persoane care efectuează reanimarea nou-născutului trebuie să fie astfel poziţionate încât să nu se incomodeze reciproc.

Deprimarea sternului trebuie să fie de 1,2-2 cm, iar ritmul de 120 comprimări/deprimări/minut. Este foarte important să se menţină ritmul şi amplitudinea compresiunilor pentu a se asigura o circulaţie adecvată. Eficienţa masajului este dovedită de apariţia unui puls periferic palpabil la una din arterele periferice (carotidă, brahială, radială). Este de dorit să existe coordonare între mişcările ventilatorii şi compresia sternului, asfel ca la a 3-a compresiune toracică să se interpună pătrunderea de oxigen cu presiune prin ventilaţie asistată. După o perioadă de 30 secunde de masaj cardiac extern, frecvenţa cardiacă trebuie verificată şi se întrerupe masajul cardiac dacă frecvenţa cardiacă depăşeşte 80 bătăi/minut.

Dacă nou-născutul nu răspunde adecvat la ventilaţia cu presiune pozitivă şi oxigen 100% asociat cu masaj cardiac extern, este necesară administrarea medicaţiei.

6. *Medicaţia pentru resuscitare neonatală:* scopurile urmărite sunt stimularea cardiacă, ameliorarea perfuziei tisulare şi restabilirea echilibrului acidobazic. Căile de administrare sunt următoarele: venele periferice, vena ombilicală şi instilarea endotraheală. Dintre toate acestea, majoritatea neonatologilor preferă vena ombilicală. Cateterul se introduce în vena ombilicală chiar sub tegument (4-5 cm pentru nou-născutul la termen). Medicaţia pentru resuscitarea neonatală se indică în următoarele 2 eventualităţi: dacă frecvenţa cardiacă rămâne sub 80/minut în ciuda ventilaţiei cu oxigen 100% şi a masajului cardiac extern efectuat timp de un minut sau dacă zgomotele cordului nu sunt perceptibile.

Se recomandă adrenalină, bicarbonat de sodiu (pentru acidoza metabolică confirmată) şi volum-expanderi (pentru semne de hipovolemie).

Dacă se suspectează că detresa respiratorie a nou-născutului este consecinţa narcoticelor administrate mamei, se recomandă naloxonă clorhidrat (Narcan) în doză de 0,1 mg/kg/i.v. rapid. Este prudent ca medicamentele în dozele şi diluţiile necesare să fie pregătite înaintea naşterii.

Adrenalina (epinefrina) creşte forţa de contracţie şi frecvenţa cardiacă. Este indicată în bradicardie sub 80/minut (care nu a răspuns la metodele de stimulare anterior recomandate) sau dacă zgomotele cordului nu sunt perceptibile. Concentraţia substanţei în fiolă este 1/10 000, iar doza recomandată din aceasta este de 0,1-0,3 ml/kg i.v. Se estimează că frecvenţa cardiacă va creşte la 100/minut la 30 secunde după administrare. După 5 minute se poate repeta administrarea, dacă nu s-a obţinut efectul scontat.

Volum-expanderii cresc volumul circulant şi deci ameliorează perfuzia tisulară. Hipovolemia este sugerată de paloare, puls slab bătut asociat cu frecvenţă cardiacă inadecvată, răspuns nesatisfăcător la manevrele de reanimare. Se pot utiliza: sânge integral (0IRh-), albumină umană 5%, ser fiziologic, soluţie Ringer-lactat. Doza recomandată este de 10 ml/kg corp, iar administrarea este i.v. Se contează pe umplerea patului vascular şi scăderea acidozei metabolice prin ameliorarea perfuziei tisulare.

Bicarbonatul de sodiu este indicat în resuscitarea nou-născutului hipoxic care prezintă acidoză metabolică demonstrată (pH mai mic decât 7,3). Se recomandă soluţie 0,5 mEq/ml în concentraţie de 4,2%, în doză de 2 mEq/kg, administrată lent i.v. (1 mEq/minut). Conţinutul în sodiu al acestei soluţii hipertone corectează nu numai echilibrul acidobazic, dar determină şi expansionarea volumului sanguin. Efectul clinic anticipat este creşterea frecvenţei cardiace la minimum 100/minut la 30 secunde după întreruperea administrării.

Dacă, în ciuda acestor manevre, frecvenţa cardiacă rămâne sub 100/minut, se poate lua în consideraţie repetarea dozei de epinefrină. Înainte de naştere, echipa care va asigura resuscitarea nou-născutului se va îngriji să aibă la îndemână sursă de căldură, scutece sterile, sursă de oxigen, mască, balon gonflabil, laringoscop cu lama nr. 1 pentru nou-născut la termen şi lama nr. 0 pentru prematuri, sondă endotraheală (3,5 mm pentru nou-născut la termen, 3 mm pentru prematuri mai mari de 1 250 g şi de 2,5 mm pentru prematuri mai mici), cateter pentru cateterizarea venei ombilicale, soluţie de bicarbonat 0,5 mEq/ml şi soluţie de epinefrină 1/10 000, mănuşi sterile.

NOU-NĂSCUTUL CU RISC

Nou-născutul cu risc este acel nou-născut care este în pericol de morbiditate şi chiar mortalitate mai ridicată decât a celorlalte categorii de copii de aceeaşi vârstă. Enumerarea condiţiilor din tabelul 7.II are rolul de a pune în stare de alertă staful secţiilor de obstetrică, respectiv neonatologie asupra unor posibile evenimente patologice de prevăzut în evoluţia acestei categorii de nou-născuţi. Datele care se obţin din anamneză trebuie să fie foarte bine cunoscute în momentul naşterii şi sunt necesare măsuri active de supraveghere diferenţiată, inclusiv ca cea de internare a mamei înainte de expulzie într-un serviciu cu posibilităţi superioare de asistenţă medicală (unităţi medicale de tip terţiar).

Vârsta gestaţională este un criteriu de clasificare a nou-născuţilor. Asfel, se vorbeşte de nou-născuţi la termen (37-40 săptămâni de gestaţie), prematuri (< 37 săptămâni de gestaţie) sau postmaturi (> 40 săptămâni de gestaţie).

Greutatea la naştere este un alt criteriu de clasificare a nou-născuţilor. Astfel, ei pot avea o greutate normală la naştere (2 500-3 990 g) sau o greutate mică la naştere (< 2 500 g). Acest grup este subclasificat în continuare după gradul de maturitate în relaţie cu greutatea şi vârsta gestaţională, astfel:

– prematuri adevăraţi, cu vârsta gestaţională concordantă cu greutatea de la naştere;

– dismaturi (*small for gestational age*), care au greutatea la naştere inferioară vârstei gestaţionale, ceea ce sugerează existenţa unui sindrom de insuficienţă placentară;

– prematuri cu greutate foarte mică la naştere *(very low birth weight)*, cunoscuţi în literatura internaţională ca VLBW. Aceştia au greutatea mai mică de 1 500 g. Cei care supravieţuiesc au peste 650 g la naştere. Acest grup are un risc crescut de morbiditate şi mortalitate. Patologia acestor prematuri este deosebit de complexă, greu de controlat. Greutatea foarte mică impune prelungirea duratei de spitalizare în secţia de neonatologie şi aceasta este grevată de creşterea enormă a riscului de infecţii nozocomiale cu germeni rezistenţi la antibioterapia curentă. Salvarea copiilor din acest subgrup reprezintă o piatră de încercare pentru medic şi neonatologie şi exprimă în fond gradul de dezvoltare al acestei specialităţi în acel departament sau în acea ţară.

TABELUL 7.II

NOU-NĂSCUT CU RISC

Cauze materne	*Cauze fetale*
Vârsta mamei – peste 40 ani; – sub 16 ani.	– gestaţii multiple; – sindrom de insuficienţă placentară; – poziţii fetale anormale; – boli congenitale de cord; – aritmii supraventriculare cu debut intrauterin sau la naştere; – acidoză; – polihidramnios (anencefalie, anomalii neuromusculare, tulburări de deglutiţie, atrezie de esofag, chilotorax, hernie diafragmatică, omfalocel, anemie, hidrops, infecţie intrauterină); – oligohidramnios (postmaturitate, insuficienţă placentară, agenezie renală, hipoplazie pulmonară);
Factori personali – nivel socioeconomic scăzut; – fumat; – consum alcool; – consum droguri; – subalimentaţie; – traumatisme fizice.	
Boli ale mamei – diabet; – boli renale; – infecţii urinare; – boli cardiace, pulmonare; – hipertensiune arterială eclampsie); – anemie; – izoimunizare; – trombocitopenie; – medicaţie cronică (anticonvulsivantă); – anamneză obstetricală patologică; – infertilitate; – alte naşteri cu icter precoce neonatal, detresă respiratorie; – sângerări precoce în sarcină; – hipertermie; – sângerări de al 3-lea trimestru; – alte naşteri premature; – ruptura prematură de membrane amniotice; – infecţii TORCH.	*Condiţii legate de naştere şi expulzie* – prematuritate; – febră, hipertensiune maternă; – travaliu precipitat; – prolabare de cordon; – prezentare anormală; – tetanie uterină; – lichid amniotic contaminat cu meconiu; – secţiune cezariană; – analgezie obstetricală; – anomalii de placentă • mică • mare • vase praevia *Condiţii imediate perinatale* – prematuritate, postmaturitate; – scor Apgar mic la 1 minut sau la 5 minute după naştere; – paloare; – şoc neonatal; – infecţia lichidului amniotic.

Nou-născutul cu greutate mică la naştere

Prematuritatea

Un nou-născut cu o vârstă gestaţională sub 37 săptămâni (mai mic de 259 zile, calculat în funcţie de data ultimei menstruaţii) este un prematur. Incidenţa prematurităţii variază între 10-15% din naşteri în funcţie de o multitudine de factori sociali şi medicali. Cauzele prematurităţii sunt incluse în tabelul referitor la nou-născutul cu risc. Acestea sunt următoarele:

– nivelul socioeconomic scăzut (sărăcie, clase sociale defavorizate);

– vârstele extreme ale mamei (sub 16 ani, peste 40 ani);

– activitatea profesională a mamei (stres, activitate fizică prelungită şi grea);

– boli acute şi cronice ale mamei;

– multiparitatea;

– alte naşteri premature în antecedente;

– factori obstetricali: malformaţii uterine, irigaţie placentară inadecvată prin tromboza arterelor spirale şi intraviloase care pot condiţiona preeclampsie, abruptio placentae, greutate mică la naştere pentru

vârsta gestaţiei, cervix incompetent, ruptura prematură a membranelor amniotice, urmată de amniotită;

– factori fetali: izoimunizare, sindrom de insuficienţă placentară.

Prematuritatea însăşi este un factor de risc, datorită imaturităţii organelor şi sistemelor, prin gestaţie scurtă şi dificultăţi de adaptare la viaţa extrauterină. Patologia prematurului este complexă şi va fi tratată pe larg în acest capitol. Următoarele probleme de morbiditate sunt de aşteptat:

– *Respirator:* detresă respiratorie prin deficienţă de surfactant sau crize de apnee prin imaturitatea centrului respirator, displazie bronhopulmonară.

– *Sistem nervos:* hemoragie cerebrală periventriculară.

– *Cardiovascular:* şoc neonatal, în special şoc septic. Persistenţa canalului arterial poate favoriza apariţia insuficienţei cardiace şi supraîncărcare volumetrică pulmonară.

– *Hematologie:* anemie de diferite cauze, inclusiv hemoliză septică, hiperbilirubinemie indirectă cu risc de icter nuclear.

– *Nutriţie:* dificultăţile de alimentaţie şi slaba toleranţă digestivă fac să fie greu de realizat asigurarea unui aparat nutriţional adecvat pentru o creştere postnatală într-un ritm comparabil cu ritmul de creştere intrauterină.

– *Gastrointestinal:* enterocolită ulceronecrotică, mai frecventă cu cât vârsta gestaţională este mai mică.

– *Termoreglare:* risc de hipotermie şi hipertermie.

– *Imunologie:* marile deficienţe ale apărării imune (celulare şi umorale) expun prematurul la riscul infecţiilor nozocomiale, extrem de dificil de controlat în condiţiile unei flore de spital tot mai puţin sensibile la antibioticele curente şi în condiţii de austeritate economică.

– *Oftalmologie:* retinopatie prin prematuritate.

Riscurile pe termen lung ale prematurităţii: retardul mental şi paralizia cerebrală sunt mai probabile la foştii prematuri. Există riscul afectării senzoriale (surditate, scăderea acuităţii vizuale până la cecitate prin retinopatie prin prematuritate), displazie bronhopulmonară, risc de infecţii respiratorii repetate şi infecţii mai frecvente cu virus sincitial respirator, hiperreactivitatea căilor respiratorii şi sindrom bronhoobstructiv recurent, distrofie şi anemie feriprivă prin prematuritate.

Mortalitatea prematurilor este mai ridicată decât a nou-născuţilor la termen şi în cadrul mortalităţii infantile (care în S.U.A. este de 7,60‰, iar în România anului 1998 a fost de 21‰); prematurii reprezintă aproximativ 2/3 din copiii decedaţi înaintea vârstei de un an.

Dismaturitatea

Denumirea anglo-saxonă a acestei categorii de copii este de SGA (*small for gestational age*). Deşi nu există o definiţie uniformă pentru acest subgrup de copii, sunt incluşi în categoria de dismaturi acei nou-născuţi care au greutatea mai mică cu 2 DS faţă de greutatea corespunzătoare vârstei gestaţionale sau copiii a căror greutate la naştere este situată sub percentila 10 pentru vârsta gestaţională (curbele Lubchenco). Există numeroase diagrame şi tabele care permit această încadrare. Dismaturii reprezintă aproximativ 1/3 dintre nou-născuţii cu greutate mică la naştere. Factorii materni şi sindromul insuficienţei placentare constituie cauzele determinante alături de celelalte condiţii prezentate în tabel. Dintre factorii fetali trebuie reamintite bolile genetice, anomaliile cromozomiale, malformaţiile (sistem nervos, schelet), infecţiile intrauterine, dintre care rubeola (60%) şi boala incluziilor citomegalice (40%) pot condiţiona SGA.

În principiu diagnosticul se pune prenatal prin ultrasonografie. Echografia Doppler poate evalua fluxul sanguin placentar şi insuficienţa uteroplacentară. Amniocenteza (la 10-14 săptămâni) permite diagnosticul unor boli genetice, cariotipul fetal (se pot identifica astfel 73% dintre anomaliile cromozomiale). Mai recent, în centre foarte bine utilate analiza ADN permite diagnosticul de alfa-talasemie, distrofie musculară Duchenne şi Becker, fibroză chistică. Biopsia corionică (10-12 săptămâni de gestaţie) permite suplimentarea diagnosticului genetic.

Naşterea înainte de termen, de obicei prin secţiune cezariană, va fi luată în discuţie dacă se consideră că riscul prematurităţii nu întrece riscul continuării sarcinii. Accelerarea maturării pulmonare prin steroizi administraţi mamei înaintea naşterii cu câteva zile constituie o metodă utilizată recent, cu rezultate remarcabile.

Nou-născutul dismatur va fi evaluat postnatal prin *index ponderal*:

$$\frac{[\text{greutatea (g)} \times 100]}{\text{talie (cm)}}$$

care va cuantifica deficitul ponderal. Tabloul clinic este al unui nou-născut „slab". Examinarea placentei are importanţă mai mare decât în alte circumstanţe. Se vor avea în vedere cele mai probabile situaţii patologice asociate, cum ar fi sindromul aspiraţiei de meconiu, hemoragia pulmonară, persistenţa hipertensiunii arteriale pulmonare fetale la nou-născut, hipotermia, hipoglicemia, hipocalcemia, policitemia.

Nutriţia dismaturului presupune începerea cât mai precoce a aportului oral, iar, dacă nou-născutul este sever depresat, alimentaţia parenterală. Se va avea în vedere faptul că aceşti copii necesită un număr mai mare de calorii/kg pentru a se obţine un ritm de creştere acceptabil. Este necesară monitorizarea nivelului seric al glicemiei şi calcemiei la intervale scurte (6-10 ore).

Riscul copiilor dismaturi de a avea un ritm de creştere postnatal nesatisfăcător sau handicap mental este foarte mare. Se consideră că la o greutate mai mică de 1 700 g la naştere afectarea dezvoltării sistemului nervos este sigură, chiar în absenţa unor aberaţii cromozomiale asociate.

Riscul de moarte perinatală nu este mai mare decât al prematurilor adevăraţi, în schimb au riscuri suplimentare pentru morbiditate recurentă până la vârsta de 1 an.

Prematurul cu greutate foarte mică la naştere

Prin consens au fost incluşi în acest subgrup toţi nou-născuţii cu greutate mai mică de 1 500 g (*very low birth weight infants – VLBW*). Aceşti copii au cel mai mare risc de supravieţuire, morbiditate precoce şi tardivă şi de aceea se recomandă să fie asistaţi doar în secţii de neonatologie foarte bine utilate, în unităţi sanitare de tip terţiar. Este preferabil ca mamei să i se administreze înainte de naştere corticoizi parenteral, ceea ce, aşa cum s-a dovedit, scade remarcabil riscul apariţiei detresei respiratorii prin deficit de surfactant. Se estimează următoarele relaţii între greutatea la naştere şi vârsta gestaţională: 24 săptămâni = 600 g; 25 săptămâni = 750 g; 26 săptămâni = 850 g; 27 săptămâni = 1 000 g. Sub 23 săptămâni (greutatea sub 500 g) supravieţuirea nu este posibilă, iar între 25-27 săptămâni riscul de mortalitate depinde mult de locul unde se face raportarea.

Se face totdeauna resuscitarea postnatală, dar părinţii trebuie informaţi asupra riscurilor potenţiale de infecţie sistemică, sindromul detresei respiratorii prin deficit de surfactant şi hemoragie intraventriculară, cu previzibile sechele de retinopatie prin prematuritate, surditate.

Supravegherea diferenţiată a VLBW presupune monitorizarea următoarelor funcţii:

1. Supravieţuirea este scopul imediat care trebuie urmărit şi primele 24 ore de viaţă reprezintă perioada cea mai critică.

2. Încălzirea nou-născutului cu o sursă specială de căldură radiantă, apoi în incubator, după ce a fost şters cu material uscat.

3. Suport ventilator, necesar în foarte multe cazuri. Se utilizează aparate cu presiune pozitivă, se administrează preventiv surfactant. Lipsa de răspuns la ventilaţia pe mască, cu presiune pozitivă nu trebuie să conducă la abandonarea cazului, ci trebuie să urmeze metode mai laborioase de asistenţă respiratorie (intubaţie, de exemplu).

4. Administrarea de lichide parenteral este obligatorie. Volumele adecvate vor fi calculate în funcţie de greutate, pierderi urinare, folosirea concomitentă a surselor de căldură radiantă. Pentru greutatea de 1 000 g se recomandă 120-130 ml/kg/zi şi ea va creşte la 140-200 ml/kg/zi pentru prematurul de 600 g. În paralel vor fi monitorizate greutatea, presiunea arterială, debitul urinar, nivelul electroliţilor serici. Glicemia va fi menţinută la minimum 40 mg/dl. Soluţiile de glucoză recomandate vor avea o concentraţie de 7,5-10% (nu mai mult!). Cantitatea de glucoză infuzată va fi de 4-10 mg/kg/minut, în medie 6-7 mg/kg/minut.

5. Nutriţia acestei categorii de copii constituie cheia de boltă pentru evoluţia ulterioară. În primele zile este posibil să fie alimentaţi exclusiv parenteral, dar *cât mai curând posibil* se va trece la nutriţie enterală, iniţial pe sondă gastrică cu infuzie continuă. Toleranţa alimentară bună exclude reziduurile gastrice, vărsăturile, distensia abdominală. Momentul trecerii la alimentaţia *în bolus* este dificil de prevăzut, iar intoleranţa la alimente reprezintă de fapt semnalul unei complicaţii redutabile, enterocolita ulceronecrotică. Indiferent de situaţie, copilul trebuie

să primească totuşi un minimum de lapte pe cale orală, 10 ml/kg/zi, lapte de mamă, aşa-numita *alimentaţie trofică*, care nu asigură nevoile nutritive şi calorice, dar susţine funcţionalitatea epiteliului intestinal. Alimentul ideal pentru alimentarea VLBW rămâne laptele de mamă fortifiat cu formule speciale pentru prematuri. Modul de administrare va fi diferenţiat, la fiecare copil în parte, calea enterală fiind recomandată preferenţial. Găsirea unui reziduu gastric la alimentarea prin gavaj la interval de 3 ore semnalează de obicei o infecţie sistemică.

TABELUL 7.III

CANTITĂŢILE DE LAPTE DE ADMINISTRAT PRIN GAVAJ LA PREMATURII FOARTE MICI ÎN PRIMELE ZILE DE VIAŢĂ[1]

Greutate copil (g)	*Volum iniţial (ml/kg/zi)*	*Creşterea zilnică a cantităţii de lapte (ml)*
< 800	10	10-20
800-1000	10-20	10-20
1 001-1 250	20	20-30
1 251-1 500	30	30
1 501-1 800	30-40	30-40
1 801-2 500	40	40-50
> 2 500	50	50

[1] Aceste calcule nu se aplică prematurilor care sug singuri la sânul mamei.

Volumul de lapte se creşte progresiv în ritmul sugerat de tabelul 7.III până se ajunge la cantitatea de > 100 ml/kg/zi, dar nu se va creşte cu mai mult de 30 ml/zi pentru un prematur cu greutatea < 1 500 g. În final, volumul de lapte va ajunge la 140-160 ml/kg/zi, administrat pe sondă gastrică în infuzie continuă (cu pompa) sau, mai bine, în bolus (gavaj intermitent). Infuzia continuă este recomandată prematurilor <1 000 g sau celor cu instabilitate funcţională perinatală. Hotărârea de alimentaţie enterală a VLBW se ia în funcţie de starea clinică şi stabilitatea metabolică. Ea se amână pentru copiii cu instabilitate hemodinamică, crize frecvente de apnee, sepsis, asfixie perinatală. Alimentaţia enterală este posibilă din prima zi de viaţă la prematurii >1 500 g, >32 săptămâni, fără probleme perinatale. Alimentaţia trofică (10 ml/kg/zi) se recomandă în toate cazurile, începând din zilele a 2-a - a 3-a de viaţă. Cantitatea totală se împarte în 3-4 prize zilnice.

Singura contraindicaţie absolută a alimentaţiei enterale o constituie EUN (enterocolita ulceronecrotică).

Pe măsură ce se poate creşte cantitativ aportul oral, se va scădea corespunzător cantitatea de lichide administrată parenteral pentru ca aportul total zilnic să rămână acelaşi.

6. Administrarea profilactică de gamaglobulină pentru calea i.v. este recunoscută ca o metodă deosebit de eficientă pentru prevenirea sepsisului neonatal cu debut tardiv (după a 7-a zi). Doza recomandată este de 500-700 mg/kg/doză, administrată în interval de 4-6 ore, începând cu a 3-a - a 7-a zi de viaţă şi repetată la interval de 7-14 zile.

7. Nutriţia parenterală exclusivă este uneori necesară. VLBW tolerează de obicei doar un ritm de 6-8 mg/kg/minut glucoză. Intoleranţa la cantitate mai mare de glucoză se manifestă prin hiperglicemie, hiperosmolaritate, glicozurie şi diureză osmotică. Aportul de glucoză se asigură prin soluţie de concentraţie maximă 10%. Aportul de proteine (obligatoriu) va fi asigurat de soluţii de aminoacizi (aa) pentru uz pediatric care conţin 0,5-3 g/aa/dl. Se începe cu o cantitate de 0,5-1 g/kg/zi şi se creşte progresiv volumul până la un optimum de 3 g/kg/zi. Administrarea de lipide parenteral va avea drept surse emulsii de lipide în concentraţie de 10-20%, de preferat la prematuri soluţiile 10%. Doza iniţială va fi de 0,5 g/kg/zi. Se creşte progresiv volumul până la cantitatea de 2-3 g/kg/zi. Ritmul de creştere zilnic va fi strict individualizat. Concentraţia electrolitică a soluţiilor va fi de maximum 40 mEq/kg/l K şi de 30 mEq/kg/l Na. Întreaga tubulatură de perfuzie va fi înlocuită la 48-72 ore. Perfuzia venoasă centrală creşte remarcabil riscul infecţiei sistemice şi oricum medicaţia va fi administrată într-o venă periferică, printr-o perfuzie paralelă. Adaosul de minerale, vitamine şi oligoelemente este strict obligatoriu în nutriţia parenterală. Durata prelungită a alimentaţiei parenterale creşte riscul de infecţie, steatoză hepatică şi sindrom colestatic. Unii copii cu VLBW dezvoltă acidoză şi retenţie azotată chiar la un aport de 3 g proteine/kg/zi. Hiperbilirubinemia, trombocitopenia, hipercolesterolemia şi sângerările anormale contraindică emulsia de lipide parenteral.

Riscurile evoluţiei prematurilor cu VLBW sunt:

a) Problemele neurologice sunt cele mai probabile dacă se asociază prematuritatea cu hemoragie intracraniană sau leucomalacie periventriculară. Aceşti prematuri pot dezvolta paralizie cerebrală, convulsii, hidrocefalie, surditate, retard mental sau tulburări ale acuităţii vizuale prin retinopatie prin prema-

turitate (ROP). Riscul handicapului neurologic şi neurosenzorial creşte cu cât greutatea la naştere a fost mai mică, acesta fiind de 10% pentru copiii cu 800-1 000 g asistaţi în centre de referinţă şi scăzând la 5% pentru cei cu 1 000-1 500 g la naştere. Riscul global de handicap neurologic este de 10% şi a rămas staţionar în ultimii 20 ani. Screening-ul pentru ROP trebuie început la 6-8 săptămâni.

b) Displazia bronhopulmonară şi hiperreactivitatea căilor respiratorii constituie evenimente previzibile în evoluţia acestor categorii de copii. Procentul afectării respiratorii cuprinde 5-35% din cazuri şi rezolvarea simptomelor se aşteaptă abia după vârsta de 2 ani. Hiperreactivitatea căilor respiratorii cuprinde 20% din foştii prematuri şi se manifestă prin sindrom bronhoobstructiv permanent/recurent, care necesită terapie inhalatorie continuă la domiciliu cu substanţe bronhodilatatoare sau chiar corticoterapie.

c) Tulburările de creştere postnatală sunt asociate mai frecvent cu deficienţe de îngrijire, mediu social precar, malformaţii, spitalizări repetate, infecţii nozocomiale recurente etc. Ajungând la vârsta şcolară, aceşti copii au talia şi greutatea sub percentila 50. Se pot asocia posibile tulburări de comportament, IQ sub 60-70.

d) Rahitismul şi anemia prin prematuritate sunt previzibile, dar uşor de prevenit şi tratat prin administrare profilactică precoce de vitamina D şi preparate de fier oral (după vârsta de 2 luni).

Mortalitatea perinatală la VLBW raportată este de 29%, dintre care doar EUN reprezintă 2,9% din cazuri.

Nou-născutul cu greutate mare la naştere (macrosomia)

Nou-născutul cu greutate mare la naştere (mai mare de 4 000 g) constituie un factor de risc atât pentru mamă, cât şi pentru copil.

Cauzele macrosomiei conduc la creştere prenatală excesivă (peste percentila 90 în curbele Lubchenco). Poate fi primitivă sau secundară. Dintre cauzele primitive se citează: transpoziţia de vase mari, sindrom Sotos, sindrom Beckwith-Wiedemann, hamartoame. În toate aceste sindroame se citează creştere intrauterină exagerată asociată cu diferite anomalii. Dintre cauzele secundare de macrosomie se citează pe primul loc anomaliile metabolismului glucozei, mai ales diabetul insulino-dependent la mamă sau diabetul gestaţional. Sarcina femeilor diabetice se caracterizează prin hiperglicemie în al 3-lea trimestru. Glucoza traversează placenta prin difuziune facilitată şi fătul beneficiază de 75% din concentraţia de glucoză a mamei. Fătul reacţionează prin creşterea secreţiei de insulină şi devine hiperinsulinemic şi excesiv de anabolic. Glicogenul se acumulează în ficat şi creşte sinteza de trigliceride în celulele adipoase şi grăsimea subcutanată. Copilul creşte mult prenatal datorită problemelor de homeostazie ale mamei. Creşterea dimensiunilor copilului nu se însoţeşte de accelerarea maturităţii. Aceşti copii giganţi sunt mai puţin maturi decât le arată dimensiunile. Dificultăţile de trecere la viaţa extrauterină ţin nu numai de dimensiunile lor neobişnuite, ci şi de starea precară a metabolismului lor. Aceşti copii nu rezistă regimului hipocaloric tranzitor care urmează pensării cordonului ombilical, pentru că hiperinsulinismul scade în mod nedorit glicemia. Copilul prezintă concomitent hipoglucagonemie, în legătură cu supresia celulelor α-pancreatice, prin supraactivitatea celulelor β-pancreatice. În afară de riscul hipoglicemiei, copiii mamelor diabetice au risc crescut de detresă respiratorie idiopatică, dar şi de hipocalcemie, policitemie, tromboza venei renale. Unii macrosomi nu provin însă din mame diabetice. Uneori greutatea mare la naştere reflectă creşterea volumului extracelular secundar creşterii placentei în caz de anasarcă fetoplacentară sau corioangiom placentar. Sarcina la femeile obeze se soldează adesea cu făt cu greutatea peste 4 000 g. Pentru definirea obezităţii mamei se ia drept criteriu excesul ponderal de peste 15%, în afara sarcinii; 33,3% dintre copiii femeilor obeze sunt macrosomi. Făcând relaţia macrosomie-diabet se constată că mai puţin de 10% din mamele copiilor macrosomi suferă de diabet.

Riscul matern şi complicaţii: multiparitatea (mai mare de 4), obezitatea maternă anterioară sarcinii, îngrăşarea excesivă în timpul sarcinii sau sarcina supramaturată (mai mare de 294 zile) sunt cauze care condiţionează apariţia macrosomiei. O primă consecinţă pentru mamă este creşterea disproporţiei cefalopelvice, ceea ce determină travaliu prelungit, necesitatea administrării ocitocicelor la naştere, travaliu greu, secţiune cezariană. Creşterea excesivă a fătului în viaţa intrauterină creşte riscul matern pentru complicaţii obstetricale şi afectează chiar mortalitatea maternă.

Riscul fetal şi complicaţii: macrosomii au risc crescut (imprevizibil) pentru traumatism obstetrical, ceea ce interferează mortalitatea perinatală şi neonatală. Copiii suferă de asfixie severă, traumatism obstetrical cu hemoragie intracraniană, hematom cranian, fractură de claviculă sau paralizie de plex brahial. Policitemia şi hiperbilirubinemia neonatală sunt alte complicaţii posibile. Atât mama copilului, cât şi nou-născutul macrosom sunt consideraţi persoane cu risc crescut.

Sindromul de postmaturitate

Prelungirea vieţii intrauterine peste 42 săptămâni este la originea acestui sindrom. Cu cât se prelungeşte durata sarcinii, cu atât creşte riscul pentru deprivare nutriţională intrauterină. În funcţie de durata suplimentară petrecută intrauterin copilul apare a avea tegumente uscate, „mâini de spălătoreasă", ţesut celular subcutanat diminuat, ochi deschişi şi foarte vioi. În unele cazuri tegumentele sunt impregnate cu meconiu şi riscul de deces perinatal este mai ridicat decât la alte categorii de copii. Există relaţie între greutatea placentei şi riscul de mortalitate postnatală. Se recomandă ca după scurgerea intervalului celor 42 săptămâni de gestaţie să se efectueze secţiune cezariană. Dintre complicaţiile postnatale posibile se citează tulburări metabolice (hiperglicemie, hipocalcemie), sindromul aspiraţiei de meconiu, policitemie, hipertensiune pulmonară persistentă.

ASFIXIA PERINATALĂ

Sunt incluse în acest sindrom totalitatea suferinţelor pe care le provoacă fătului sau nou-născutului aportul scăzut de oxigen (hipoxia) sau tulburările de perfuzie cu sânge oxigenat (ischemia) la nivelul diferitelor organe. Deşi efectele hipoxiei sunt diferite de ale ischemiei, ambele mecanisme participă la realizarea injuriei hipoxic-ischemice.

Incidenţa asfixiei perinatale este de 1-1,5%, dar ea se ridică la 9% dacă ne referim la copiii născuţi după o gestaţie mai scurtă de 36 săptămâni. Pentru nou-născuţii la termen se remarcă un procent mai ridicat în rândul copiilor născuţi din mame diabetice, al dismaturilor şi al copiilor născuţi în prezentaţie pelviană.

Etiopatogenia asfixiei perinatale. Insuficienţa placentară, prin imposibilitatea de a asigura o cantitate adecvată de oxigen şi de a asigura eliminarea CO_2, este principala cauză de hipoxie ante-partum.

În cazul unei naşteri normale, în timpul contracţiilor uterine se reduce fluxul sanguin către făt, astfel că orice nou-născut are o rezervă mică de oxigen în momentul naşterii. Deceleraţia apare doar la o scădere a presiunii parţiale a oxigenului (PO_2) la mai puţin de 20 mmHg şi o saturaţie a oxigenului de sub 30%.

Oricare dintre factorii care intervin suplimentar pot compromite aportul de oxigen la făt, fie că este vorba de scăderea oxigenării organismului matern, scăderea fluxului sanguin placentar, afectarea schimbului de gaze dintre făt şi placentă sau creşterea nevoilor de oxigen ale fătului. Aceste situaţii apar în caz de hipertensiune maternă (eclampsie, preeclampsie), hipotensiune maternă, diabet matern, infarct sau fibroză placentară, abruptio placentae, compresiunea sau prolabarea cordonului ombilical, hidrops fetal sau placentar, postmaturitate, dismaturitate.

Hipoxia fetală conduce imediat la apariţia unor reflexe menite să corecteze situaţia nou creată. Astfel, fluxul sanguin este deviat preferenţial spre creier, cord, glande suprarenale, în timp ce alte viscere, cum sunt plămânul, ficatul, intestinul şi rinichiul, sunt irigate mai puţin. Se produce o redistribuire a circulaţiei. În hipoxia uşoară apar: moderată tahicardie, creşterea presiunii arteriale fetale, fără modificarea importantă a debitului cardiac. Pe măsură ce hipoxia i.u. este mai profundă şi se adaugă acidoză, se remarcă scăderea numărului de bătăi cardiace şi hipotensiune arterială, ceea ce compromite irigarea organelor şi sistemelor.

Asfixia perinatală debutează în 50% din cazuri prenatal în condiţiile amintite. În alte 40% din cazuri asfixia se instalează intra-partum fie prin depresiunea centrului respirator prin hipnotice administrate mamei, fie prin obstrucţia mecanică a căilor aeriene superioare prin aspiraţie de meconiu sau de lichid amniotic; mai pot interveni malformaţii care împiedică expansiunea plămânilor, cum ar fi, de exemplu, hernia diafragmatică sau hipotonia extremă a muşchilor respiratori din boala Werdnig-Hoffman cu debut intrauterin.

Monitorizarea ritmului cardiac fetal şi cercetarea pH-ului fetal prin recoltarea de sânge din scalp în timpul delivrenţei constituie metode de supraveghere activă a injuriei hipoxic-ischemice presupuse în sarcinile cu risc. Un pH fetal sub 7 indică asfixie intrauterină prelungită. Lichidul amniotic contaminat cu meconiu atrage atenţia asupra asfixiei fetale. Decizia de a practica secţiune cezariană pentru a scurta timpul vaginal al expulziei intră în discuţie în faţa dovezilor de suferinţă fetală i.u.

Nou-născutul cu asfixie la naştere se plasează la valori de 2-3 ale scorului Apgar. Pentru prematurii foarte mici un scor Apgar mic nu indică în mod necesar asfixie i.u., el putându-se datora şi altor factori decât asfixia (integritatea aparatului cardiovascular).

Cele mai implicate organe în asfixia perinatală sunt sistemul nervos, cordul şi rinichiul.

• **Injuria hipoxic-ischemică cerebrală.** Hipoxia favorizează apariţia acidozei, scăderea pH-ului, glicoliza anaerobă ineficientă în generarea ATP. Hipoxia prelungită favorizează un debit cardiac scăzut, care compromite fluxul sanguin cerebral şi curând insulta cerebrală este hipoxic-ischemică. Se realizează leziuni hipoxic-ischemice, cum sunt necrozele multifocale corticale, ce vor conduce mai târziu la encefalomalacia chistică sau leucomalacia periventriculară caracteristică asfixiei i.u. a prematurilor cu afectarea preponderentă a substanţei albe periventriculare, printr-un defect de irigare a acestei zone foarte vulnerabile, necroză neuronală selectivă sau necroza nucleilor talamici şi a ganglionilor bazali. Tiparul de afectare nu este previzibil, dar ceea ce este sigur este că o asfixie prelungită creşte riscul unor leziuni întinse ale substanţei cerebrale.

Clinica sindromului hipoxic-ischemic perinatal este variabilă, de la forme medii la forme foarte severe, ultimele ameninţătoare de viaţă. Starea de conştienţă este adesea afectată cu semne de disfuncţie cerebrală, de la stupoare la comă, tulburări ale ritmului respirator, mişcări rotatorii ale globilor oculari, tulburări de supt, convulsii care survin în următoarele 6-24 ore, criză de apnee (sugerând afectarea trunchiului cerebral). În formele severe de asfixie, moartea cerebrală survine în 24-72 ore după naştere. În aceste cazuri de asfixie severă şi prelungită se adaugă semnele de suferinţă din partea altor organe sau sisteme (cord, rinichi). Se remarcă semnele de necroză acută tubulară (oligoanurie). În cazul supravieţuirii bolnavului riscul sechelelor neurologice definitive este foarte ridicat.

Pentru obiectivarea leziunilor se pot utiliza metode imagistice (echografie transfontanelară, CT cerebrală, MRI). Mai puţin importante pentru evaluarea imediată se dovedesc a fi EEG sau potenţialele evocate, cu valoare diagnostică mai importantă în perioada sechelară. Un marker de ischemie cerebrală recent intrat în uz este NSE (*neuron specific enolaza*), al cărei nivel crescut în LCR (> 25 mg/ml) constituie un martor al injuriei hipoxic-ischemice cerebrale.

Diagnosticul diferenţial al altor afectări neurologice neonatale trebuie avut în vedere: anomalii structurale ale SNC, hemoragie meningocerebrală, infecţii, boli metabolice. Pentru encefalopatia hipoxic-ischemică pledează un scor Apgar sub 3 la 5 şi 10 minute după naştere, bradicardie fetală sub 60/minut, acidoză antenatală de aproximativ o oră, convulsii neonatale în primele 24-48 ore după naştere, necesitatea resuscitării respiratorii prelungite (>5 minute) cu presiune pozitivă.

Tratamentul asfixiei perinatale:

1. Oxigenarea este esenţială într-o stare asfixică. Saturaţia de oxigen va fi controlată prin puls-oximetrie şi menţinută prin oxigenoterapie pe mască, în incubator sau prin ventilaţie cu presiune pozitivă.

2. Hipercapnia condiţionează vasodilataţie cerebrală şi posibilă extindere a zonelor de infarct cerebral, în schimb hipocapnia scade fluxul sanguin cerebral. Nivelul CO_2 va fi menţinut în limite normale utilizând aparatura de ventilaţie la nevoie.

3. Menţinerea unei perfuzii cerebrale la nivelul optim este un imperativ. Presiunea ridicată de perfuzie creşte riscul de hemoragie cerebrală (în matricea germinală sau intraventriculară la prematuri). Reperfuzia excesivă a zonelor de infarct cerebral prin folosirea de volum-expanderi sau bicarbonat de sodiu favorizează hemoragia cerebrală intraventriculară. Pentru un flux cerebral normal, presiunea arterială sistemică va fi menţinută la valori de 35-40 mmHg pentru prematuri (1 000-2 000 g) şi de 45-50 mmHg pentru nou-născuţii la termen. Presiunile recomandate ale presiunii venoase centrale sunt de 5-8 mmHg pentru sugarii la termen şi de 3-5 mmHg pentru prematuri. Este de dorit monitorizarea fluxului sanguin cerebral, dacă este posibil.

4. Menţinerea glicemiei la un nivel de 75-100 mg/dl. Hipoglicemia survine adesea în cazurile de asfixie,

precedată uneori de scurte perioade de hiperglicemie. Dozele comune recomandate de glucoză (5-8 mg/kg/minut la prematur) nu previn totdeauna hipoglicemia. Convulsiile care survin în evoluţia acestor cazuri pot fi hipoglicemice.

5. Menţinerea temperaturii corporale.

6. Menţinerea unui nivel normal al calcemiei, hipocalcemia fiind una dintre anomaliile metabolice cele mai frecvent întâlnite în perioadele postasfixice.

7. Convulsiile din primele 2 zile de viaţă se întâlnesc la 50% dintre prematurii cu sindrom hipoxic-ischemic. Ideea conform căreia convulsiile frecvente agravează leziunile cerebrale preexistente este controversată. Diferenţierea între convulsii adevărate şi mioclonii ritmice segmentale este adesea dificilă şi nu se face decât prin observaţie clinică atentă. Tratamentul convulsiilor neonatale se va face cu fenobarbital pentru administrare i.v., în doză de 20 mg/kg/doză, urmată de o doză de întreţinere de 3,5 mg/kg/zi. Medicamentul de a doua alegere este fenitoin, în doza de încărcare de 20 mg/kg i.v. – urmat de o doză de întreţinere de 4-8 mg/kg/zi.

Se vor exclude cauzele metabolice de convulsii (hipoglicemie, hipocalcemie şi hiponatremie) care vor fi corectate. Benzodiazepinele vor rămâne medicamentul de a treia alegere. Se poate administra totuşi lorazepam 0,05-0,10 mg/kg/doză i.v. Dacă abordarea venoasă nu poate fi realizată, se poate recurge la administrare rectală de diazepam sau valproat. Cu tot acest arsenal terapeutic, controlul convulsiilor poate fi greu de realizat; nivelul seric de fenobarbital, chiar într-un status epileptic va fi menţinut în jur de 40 mg/dl, iar cel de fenitoin la 20 mg/dl. Când situaţia devine stabilă, administrarea medicamentelor anticonvulsivante se suspendă, cu excepţia unei doze de întreţinere de fenobarbital (nivel seric 15-20 mg/dl), care se poate menţine 10-14 zile. Riscul epilepsiei este de 100% pentru cazurile de disgenezie corticală şi de numai 20-30% pentru asfixia perinatală, fiind nul pentru convulsiile neonatale cu substrat metabolic.

Prognosticul asfixiei perinatale. Formele grave de asfixie perinatală realizează o mortalitate de 10-20%. Sechelele neurologice se întâlnesc la 20-45% din cazuri (dintre acestea, 60% sunt etichetate ca severe). *Mai mult de jumătate dintre copii vor avea însă o evoluţie normală.* Dintre sechelele neurologice se pot cita paralizia cerebrală, retardul mental, epilepsia, microcefalia. Nu există sechele pentru celelalte organe dacă nou-născutul supravieţuieşte. Dacă a fost studiată anamnestic prezenţa asfixiei perinatale în antecedentele copiilor care suferă de paralizie cerebrală, aceasta nu a depăşit procentul de 3-13. Vârsta gestaţională mică este un factor întâlnit mai frecvent decât asfixia perinatală la această categorie de copii. Chiar la copiii la care, la 10 minute după naştere, scorul Apgar este < 3, paralizia cerebrală apare doar în 17% din cazuri. Prezenţa encefalomalaciei chistice demonstrată la CT cerebrală după vârsta de 4 săptămâni constituie un element de prognostic nefavorabil.

• **Moartea cerebrală la nou-născut.** Criteriile pentru acest diagnostic au fost propuse în anul 1987 de către un comitet al Academiei Americane de Pediatrie şi reluate de Ashwal în 1989.

Acestea sunt următoarele:

1. comă, manifestată prin lipsa de răspuns la stimuli dureroşi, auditivi şi lumină;

2. apnee (în afara suportului ventilator), cu creşterea > 60 mmHg a PCO_2;

3. absenţa reflexelor bulbare: pupile dilatate care nu răspund la lumină, absenţa reflexului cornean şi de deglutiţie;

4. hipotonie extremă, fără mişcări active spontane;

5. linie izoelectrică pe EEG, în absenţa unor malformaţii cerebrale majore şi a unui nivel seric de fenobarbital > 25 mg/dl. Pentru a se declara moartea cerebrală este necesar ca aceste criterii să existe mai mult de 24-48 ore;

6. recent se discută un nou criteriu de diagnostic, fixitatea ritmului cardiac.

HEMORAGIA MENINGOCEREBRALĂ LA NOU-NĂSCUT (HMC)

Definiţie. HMC constituie totalitatea leziunilor hemoragice ale sistemului nervos condiţionate de actul naşterii (traumatismul obstetrical), hipoxia cerebrală sau sindromul hemoragic al nou-născutului; poate genera sechele neurologice definitive.

Etiologie. Se descriu *factori determinanţi* sau *favorizanţi* legaţi de vârsta gestaţiei, greutatea la naştere (în acest sens, HMC este o tulburare legată de dezvoltare, incidenţa ei fiind invers proporţională cu greutatea la naştere şi vârsta gestaţiei), particularităţi anatomice şi fiziologice ale circulaţiei cerebrale,

cauze obstetricale şi abilitatea medicului obstetrician de a conduce naşterea.

Dintre *factorii determinanţi* intră în discuţie două eventualităţi: factorul mecanic (traumatismul obstetrical), care afectează în special nou-născutul la termen şi factorul hipoxic (hipoxia intrauterină), care afectează în special prematurii.

• *Traumatismul obstetrical:* se ştie că forţa contracţiei uterine care se aplică asupra fătului este de 200 mmHg. Traumatizarea fătului din motive obstetricale se întâlneşte în următoarele situaţii:

– disproporţie făt-bazin (făt macrosom, bazin strâmtat), capul fătului dispunând de fontanele este uşor compresibil, dar micşorarea diametrelor sub acţiunea unor forţe mecanice creşte presiunea intracraniană;
– prezentaţie pelviană la primipare în vârstă;
– aplicaţie de vacuum extractor sau forceps;
– naştere precipitată;
– abuz de medicamente ocitocice.

• *Factorul hipoxic* a fost comentat în capitolul precedent. Prematurii sunt foarte vulnerabili la anoxie, ca o consecinţă a particularităţilor lor anatomofiziologice, care le favorizează HMC. În foarte multe eventualităţi, HMC este consecinţa sumării factorului mecanic şi hipoxic.

Factorii favorizanţi sunt reprezentaţi de particularităţile fluxului sanguin cerebral la nou-născut şi presiunea intracerebrală.

Patogenie. Între săptămânile 32-34 fluxul sanguin cerebral este distribuit cu precădere spre matricea germinală, structura nervoasă bogată în celule, fără ţesut de susţinere, situată subependimar şi juxtaventricular. Această zonă este perfuzată preferenţial, circulaţia periventriculară fiind foarte bogată.

În condiţii de hipoxie, fluxul sanguin cerebral creşte datorită autoreglării cerebrovasculare, existând o redistribuţie preferenţială a sângelui spre creier. În caz de asfixie, este posibil ca fluxul cerebral să crească în proporţie de 240%. În paralel, patul capilar periventricular din matricea germinală este relativ imatur şi foarte vulnerabil. Regiunea periventriculară este de consistenţă gelatinoasă şi oferă un suport redus pentru vasele care o străbat. În acelaşi timp activitatea fibrinolitică este foarte crescută. Toţi aceşti factori favorizanţi conduc la hemoragie periventriculară, care este cea mai severă.

Hipertensiunea arterială creşte şi ea fluxul sanguin periventricular. Ea a fost remarcată în timpul episoadelor de apnee, de activitate motorie spontană, ventilaţie mecanică, convulsii sau în timpul somnului REM; se mai asociază perioadelor asfixice sau perfuziei rapide cu substanţe coloidale.

Creşterea fluxului sanguin cerebral este explicată prin hipercapnie şi acidoză, redistribuirea preferenţială a sângelui spre creier şi hipertensiune arterială.

Hemoragia intracraniană severă poate determina hipertensiune intracraniană ridicată, asociată cu hipotensiune arterială. Măsurile terapeutice care se vor lua pentru creşterea tensiunii arteriale vor fi judicioase, pentru a nu transforma leziuni cerebrale mici în leziuni severe.

Prematurii au cel mai mare risc pentru HMC, ei fiind cei mai expuşi. 40-50% dintre nou-născuţii cu greutate mai mică de 1 500 g sau mai mici decât 35 săptămâni de gestaţie suferă de această leziune. Sediul preferenţial al hemoragiei este matricea germinală, la nivelul foramenului Monro sau la capul nucleului caudat, unde există o reţea arterială bogată provenind din artera cerebrală anterioară şi artera cerebrală medie sau artera Hunter.

Hemoragia meningocerebrală la prematuri

Sediul preferenţial al HMC la prematuri, aşa cum a fost dovedit prin tomografie computerizată (CT) este următorul:

1. Hemoragie periventriculară / subependimară.
2. Hemoragie intraparenchimatoasă (prin extensie).
3. Hemoragie ventriculară.

Prin ruptura ependimului, hemoragia periventriculară se transformă în hemoragie ventriculară. Apar cheaguri de sânge în ventriculii laterali (occipitali) şi în spaţiul subarahnoidian. În evoluţie apare arahnoidita fibrozantă obliterantă care realizează tulburări în circulaţia LCR, orificiile dintre ventriculii cerebrali se obliterează şi rezultă hidrocefalie posthemoragică (fig. 7.1).

Nou-născuţii cu extensia intraventriculară a hemoragiei au rata mortalităţii mai ridicată decât cei cu extensia hemoragiei la nivelul parenchimului cerebral, care se disting prin sechele neurologice mai severe. Factorul determinant al evoluţiei neurologice este constituit de prezenţa sau absenţa hemoragiei intraparenchimatoase şi mai puţin importantă pare a fi cantitatea de sânge din ventricul. Dimensiunea normală a ventriculilor este asociată mai frecvent

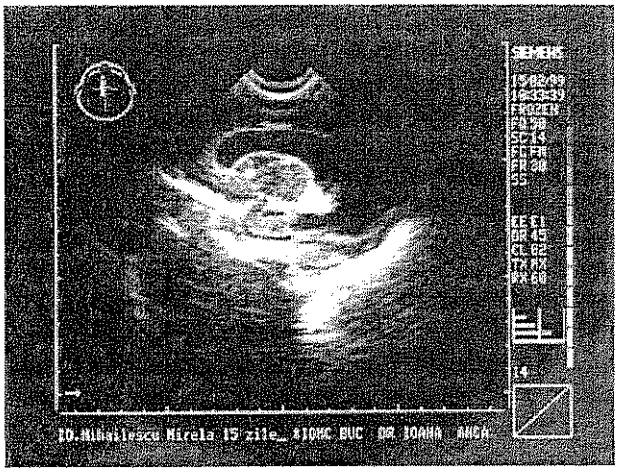


Fig. 7.1 – Echografie transfontanelară la un prematur cu hemoragie meningocerebrală care a dezvoltat hidrocefalie secundară.

cu evoluţie neurologică bună. Cu toate mijloacele moderne de evaluare a gradului de extensie a HMC, este încă foarte greu de stabilit o relaţie între gradul insultei şi gravitatea sechelelor neurologice.

Diagnosticul clinic corect este iluzoriu, 50% dintre cazuri fiind „mute clinic", iar restul prezintă simptomatologie clinică nespecifică, care constă din tulburări ale stării de conştienţă (somnolenţă, letargie, comă), tulburări de somn şi deglutiţie, tulburări ale tonusului muscular (spasticitate, hipotonie), convulsii, apnee severă sau crize repetate de apnee, cianoză, bradicardie, acidoză, hipotensiune, alterarea bruscă a stării generale, absenţa reflexelor arhaice şi a reflexului Moro. Continuarea hemoragiei poate fi sugerată de scăderea bruscă a hematocritului, şoc neonatal, bombarea fontanelei, agravarea stării de conştienţă, tulburări ale ritmului respirator.

Diagnosticul de certitudine se pune numai prin ultrasonografie transfontanelară şi CT, ambele metode putând să evalueze exact întinderea leziunilor (adesea nu se corelează cu datele clinice). Examinarea tuturor prematurilor a arătat că 35-45% dintre nounăscuţii cu greutatea sub 1 500 g prezintă hemoragie periventriculară sau intraventriculară. Examinarea secvenţială arată progresia hemoragiei şi modificarea dimensiunilor ventriculilor. Scăderea neprevăzută a hematocritului poate avea ca semnificaţie continuarea hemoragiei intracraniene.

Echografia transfontanelară, folosind ca „fereastră" fontanela anterioară, evidenţiază sistemul ventricular, şi anume configuraţia şi dimensiunile ventriculilor. Va fi indicată atunci când există date anamnestice şi semne clinice sugestive şi de rutină tuturor prematurilor < 1 500 g, < 32 săptămâni de gestaţie în zilele 2, 7-10, 21-28 şi 40.

CT cerebrală evaluează exact sediul şi întinderea hemoragiilor, iar prin utilizarea planimetriei se poate calcula suprafaţa afectată.

Impedanţa cerebrală transcefalică măsoară rezistenţa extremităţii cefalice şi a conţinutului acesteia la fluxul unui curent electric alternativ. Impedanţa transcefalică depinde de vârsta gestaţiei şi de acumulările de lichid din cavitatea intracraniană, incluzând dilatarea ventriculilor, care scad valoarea impedanţei transcefalice.

Potenţialele evocate (vizuale şi auditive): măsurarea lor dă măsura integrităţii funcţionale căilor senzoriale la nivelul sistemului nervos central. Ele pot fi perturbate, în special la prematurii cu HMC (hemoragie intraventriculară sau hidrocefalie).

Viteza fluxului sanguin cerebral prin artera cerebrală anterioară se măsoară prin tehnica Doppler transcutanat şi permite demonstrarea creşterii vitezei fluxului cerebral (precedă hemoragia ventriculară şi hidrocefalia posthemoragică).

Presiunea intracerebrală măsurată prin metode neinvazive (fontograma) este de 7,5±2 mmHg (sau 11,6±4,8 cmH_2O). S-a demonstrat că există o relaţie directă între valoarea ei şi gradul de supravieţuire.

Puncţia lombară nu mai este considerată azi, în concurenţă cu atâtea mijloace moderne de diagnostic, o metodă acurată pentru diagnosticul pozitiv al HMC la nou-născut. Oricum, dacă HMC vine în legătură cu spaţiul subarahnoidian, un lichid cefalorahidian hemoragic cu eritrocite vechi, crenelate pledează pentru acest diagnostic.

Utilizarea echografiei transfontanelare şi a CT a permis identificarea unor grade de severitate ale HMC, cu semnificaţie prognostică, cunoscute sub numele de criteriile lui Papile (şi alţi autori şi-au legat numele de criterii asemănătoare).

Criteriile lui Papile pentru HMC:

– *grad 1 (uşor):* interesează regiunea subependimară, periventriculară şi se însoţeşte de cantităţi mici de sânge în ventriculii laterali, care au dimensiuni normale;

– *grad 2 (moderat):* cantităţi moderate de sânge în ventriculii laterali, care nu sunt dilataţi;

– *grad 3 (severă):* hemoragia interesează în întregime ventriculii laterali, formând un cheag intra-

ventricular. Există extensia intracerebrală a hemoragiei;

– *grad 4 (foarte severă):* leucomalacie chistică periventriculară cu sau fără hemoragie intraventriculară.

Leziunile de gradele 1 şi 2 nu au risc de handicap neurologic şi de obicei se rezolvă „echografic" în primele trei luni de viaţă. Leziunile de gradele 3 şi 4 se corelează cu sechele neurologice. Gradul 4 dezvoltă leziunea tipică (leucomalacia chistică periventriculară) abia după câteva luni, de aceea un screening echografic al foştilor prematuri efectuat în jurul vârstei de 10 luni (40 săptămâni) se impune.

Leziunile din stadiul 4 se asociază cu sechele neurologice severe şi ele nu pot fi decelate imediat după naştere.

Complicaţii: cea mai redutabilă complicaţie este hidrocefalia posthemoragică, demonstrabilă prin ventriculomegalie şi asocierea creşterii presiunii intracraniene (> 5 cmH_2O). Survine la 25% dintre nou-născuţii cu hemoragie subependimară, în următoarele săptămâni după naştere. Semnele clasice de hidrocefalie (mărirea perimetrului cranian, bombarea fontanelei şi privire în apus de soare) sunt considerate semne foarte tardive de diagnostic. Surprinderea momentelor precoce se face prin echografie transfontanelară săptămânală. Hidrocefalia rezultă din obstrucţia fluxului LCR la nivelul ventriculului IV sau la baza creierului (hidrocefalie necomunicantă) sau prin tulburări de resorbţie ale LCR (hidrocefalie comunicantă) (vezi fig. 7.1). Prima formă se dezvoltă rapid. Tratamentul constă din puncţii lombare iterative, 10-15 ml/kg care reuşesc să scadă tranzitor volumul ventriculilor. Sunt necesare puncţii succesive, uneori câteva săptămâni, iar evaluarea periodică a dimensiunilor ventriculilor şi a presiunii intracraniene poate demonstra eficacitatea terapeutică. În caz de insucces, singura variantă terapeutică este cea chirurgicală, cu instalarea unui şunt ventriculoperitoneal permanent. Tratamentul adjuvant constă în administrarea de furosemid, 1 mg/kg/zi în două prize.

Hemoragia meningocerebrală la nou-născutul la termen

Este consecinţa traumatismului obstetrical generată de disproporţia făt-bazin (macrosomi), prezentaţia pelviană, manevre obstetricale inabile. Sediul hemoragiei poate fi fosa cerebrală posterioară (cerebel sau spaţiul subdural), iar simptomatologia este asemănătoare proceselor înlocuitoare de spaţiu, fiind o combinaţie de disfuncţie neurologică, în care domină suferinţa trunchiului cerebral (tulburări de ritm respirator, crize de apnee, nistagmus vertical) cu semne de hemoragie acută. Ultrasonografia nu poate evidenţia corect hematomul subdural şi evaluarea CT cerebrală se impune. Hemoragia intracerebrală şi hematomul subdural pot fi situate şi la nivelul fosei cerebrale anterioare. Disfuncţia neurologică poate asocia semne neurologice focale (convulsii focale, hemipareză, deviere conjugată a capului şi ochilor, eventual midriază unilaterală).

Hemoragia subarahnoidiană se poate întâlni la toate categoriile de nou-născuţi şi rezultă din combinarea factorului traumatic cu cel hipoxic. Sursa hemoragiei sunt vasele subarahnoidiene şi leptomeningiene rupte. Clinic domină iritabilitatea şi convulsiile. Diagnosticul poate fi confirmat doar prin CT cerebrală. Utilizarea puncţiei lombare (PL) în scop de diagnostic nu aduce date suficient de sugestive, deşi LCR poate fi xantocrom şi să conţină hematii crenelate. Sechelele neurologice sunt mai puţin grave, în comparaţie cu formele clinice precedente.

Prognostic. Criteriile lui Papile au valoare prognostică, stadiile 3-4 însoţindu-se de sechele neurologice. Dacă HMC a fost catastrofală suntem confruntaţi cu criterii etice, prognosticul acestor cazuri fiind foarte sever. Criteriile clinice (care din păcate se mai utilizează în ţara noastră) sunt total insuficiente pentru evaluarea şi prognosticul nou-născuţilor cu HMC. Există cazuri care se recuperează total până la vârsta de 1 an, inclusiv deteriorarea neurologică, care nu se datoreşte HMC. Supravieţuirea imediată este în directă legătură cu greutatea la naştere şi valoarea hipertensiunii intracraniene (HIC) măsurată prin metode neinvazive. Prezenţa sângelui în LCR nu creşte numai volumul LCR, dar şi rezistenţa la circulaţie a LCR şi deci riscul de HIC. Suprafaţa afectată de hemoragie, măsurată prin planimetrie pe secţiunile CT sau MRI, se corelează cu prognosticul bolnavilor. Mortalitatea perinatală creşte paralel cu creşterea HIC şi alterarea potenţialelor evocate. HIC se datoreşte nu numai hemoragiei însăşi, ci şi dezechilibrului acut între producţia LCR şi absorbţia acestuia. Valoarea presiunii intracerebrale poate rămâne normală chiar în prezenţa unei dilatări ventriculare.

Prognosticul poate fi estimat prin corelarea sindromului clinic neurologic cu stabilirea exactă a extensiei hemoragiei prin CT, echografie sau MRI într-o evaluare integrată. Convulsiile în perioada de nou-născut (altele decât cele metabolice) au prognostic sever. Sechelele HMC sunt astfel evaluate: 82% retard mental sever, 81% epilepsie, 50% spasticitate, 7% atetoză, 20-50% convulsii, 40-60% IQ mai mic decât 80.

Tratament. Pentru a se evita agravarea postnatală a HMC se recomandă manipularea cu blândeţe a nou-născutului şi evitarea administrării i.v. a substanţelor osmotic active, care sunt reputate a putea creşte dimensiunea HMC. Rolul fenobarbitalului, propus în studiile anterioare ca medicament cu acţiune profilactică, este controversat, iar pancuronium, recomandat recent în acelaşi scop, nu are adeziunea tuturor neonatologilor. Nu toţi medicii recomandă etamsilat (Dycinon), drog cu acţiune de stabilizare a membranei capilare, care ar creşte adezivitatea plachetară. Se consideră că dexametazona, administrată mamei prenatal, ar scădea incidenţa HMC la prematuri, iar agravarea postnatală a leziunilor ar putea fi evitată de o priză mică de vitamina K (2,5 mg/kg).

Tratamentul HMC este suportiv. Convulsiile necesită intervenţia terapeutică (vezi asfixia perinatală), iar ECMO[1] este contraindicată. Creşterea volumului ventriculilor fără creşterea presiunii intracraniene nu necesită nici o intervenţie. În afara PL iterative, hidrocefalia poate beneficia de tratament depletiv cerebral cu furosemid, luând toate precauţiile ca să se menţină echilibrul hidroelectrolitic (linie venoasă continuă, echilibru acidobazic, alimentaţie parenterală). Deşi în ţara noastră se practică rar, evacuarea neurochirurgicală a hematoamelor mari care realizează compresie a fost propusă ca alternativă terapeutică, ca şi şunt permanent ventriculoperitoneal pentru drenarea hidrocefaliei obstructive.

CONVULSII NEONATALE

Aspectul clinic al convulsiilor neonatale este diferit de cel al convulsiilor copilului mai mare. Recunoaşterea convulsiilor la nou-născut presupune o atentă şi îndelungată observare a copilului şi experienţă în medicina neonatală, deoarece au aspect atipic. Se descriu sub formă de grimase ritmice, repetitive, mişcări de sucţiune, crize de apnee, devierea poziţiei globilor oculari (nistagmus lateral sau rotator intermitent), mişcări repetitive ale unui singur membru (convulsii focale), hipertonie generalizată cu deviere conjugată a capului şi ochilor (convulsii tonice sugerând aspectul de copil decerebrat). Apneea drept echivalenţă de convulsii se întovărăşeşte de ritm cardiac normal sau chiar accelerat (spre deosebire de crizele „clasice" de apnee care asociază bradicardie). Convulsiile neonatale pot fi diferenţiate cu oarecare dificultate de alte mişcări dezordonate şi fără semnificaţie patologică care pot fi întâlnite la această vârstă (clonus, tremor).

EEG la nou-născut nu este suficient de sensibil pentru a cuantifica convulsiile adevărate, deoarece din cauza imaturităţii dezvoltării sistemului nervos este adesea plat şi neinterpretabil. Din contră, evidenţa unor descărcări de tip epileptic nu garantează asocierea acestora cu manifestări clinice. Un traseu EEG normal interictal nu exclude prezenţa convulsiilor. Cu toate acestea, specialiştii pretind că după pattern-ul grafoelementelor înregistrate pe EEG se poate sugera cu destulă precizie diagnosticul unor boli metabolice congenitale (bola urinelor cu miros de sirop de arţar sau piridoxino-dependenţa). Se consideră de asemenea că encefalita herpetică neonatală are un traseu electric sugestiv pentru acest diagnostic.

Etiologia convulsiilor neonatale:

1. *Encefalopatia perinatală*, fără să se poată face de obicei mai multe precizări, include copii cu valori foarte mici ale scorului Apgar, sindromul hipoxic-ischemic, hemoragia meningocerebrală cu cele 3 sedii importante de localizare (periventricular, subarahnoidian sau hematom subdural). Convulsiile cu această etiologie survin foarte aproape de momentul naşterii (primele zile).

2. *Cauze metabolice:* hipoglicemia (< 40 mg/dl), hipocalcemia (< 7 mg/dl), hipomagneziemia, dependenţa de piridoxină, boli congenitale ale aminoacizilor (boala urinelor cu miros de sirop de arţar), acidemia izovalerică, acidemii organice etc. pot debuta la nou-născut cu convulsii.

3. *Infecţiile sistemului nervos:* meningita şi ventriculita supurată neonatală, toxoplasmoza şi infecţia

[1] ECMO – extracorporeal membrane oxigenation (oxigenare extracorporală prin membrană).

herpetică, într-un context clinic sugestiv, pot evolua cu convulsii neonatale.

4. *Tulburările de dezvoltare* ale sistemului nervos – malformaţiile cerebrale primitive şi facomatozele generează convulsii neonatale cu prognostic rezervat şi disfuncţie neurologică severă (dependentă de afecţiunea subiacentă).

5. *Convulsiile secundare unor medicamente:* cele mai reputate sunt teofilina, cafeina sau cele descrise în cadrul sindromului de sevraj pe care îl suferă nou-născuţii din mame consumatoare de droguri.

Tratamentul convulsiilor nou-născutului este simptomatic (medicaţie anticonvulsivantă) sau etiologic (tratamentul afecţiunii de bază).

Medicaţia anticonvulsivantă. Medicamentul de elecţie pentru nou-născut rămâne *fenobarbitalul*, condiţionat pentru administrare i.v. Doza de încărcare este 15-20 mg/kg (doza iniţială), care se poate repeta la 60 minute în caz de insucces (10 mg/kg/doză). Administrarea repetată în bolus a acestei doze conduce la acumularea unor doze ce ajung uneori la 60 mg/kg doză totală, într-un interval relativ scurt de timp, care să realizeze un nivel seric de 30-45 μg/ml, considerat nivel care asigură eficienţa terapeutică. Este surprinzător cât de mulţi nou-născuţi tolerează aceste doze foarte mari de fenobarbital, fără să prezinte efecte adverse. Acestea constau din apnee şi hipotensiune şi se întâlnesc în special în cazurile la care s-a asociat şi diazepamul. Posibilitatea ventilaţiei asistate şi linia venoasă continuă care să prevină colapsul trebuie avute în vedere.

În situaţia delicată în care dozele mari de fenobarbital i.v. nu reuşesc să controleze convulsiile, se va avea în vedere un drog de a doua opţiune, şi anume *fenitoina*, pentru administrare i.v. Doza de încărcare este 15-25 mg/kg, administrată în ritm foarte lent (1 mg/kg/minut). Doza de întreţinere este 4-8 mg/kg/zi, iar nivelele serice eficiente sunt de 10-20 μg/ml la o oră de la administrare.

Diazepamul trebuie să fie ultima opţiune în terapia convulsiilor neonatale. Acţiunea terapeutică se instalează foarte rapid (ceea ce constituie un mare avantaj), dar drogul are un timp de înjumătăţire foarte scurt (30 minute), ceea ce impune repetarea dozelor în cazul unor convulsii prelungite prin leziuni neurologice. În schimb, efectul sedativ se prelungeşte într-un mod nedorit mai mult de 24 ore. Administrat alternativ cu fenobarbitalul îşi sumează efectele secundare asupra centrului respirator şi această asociere poate genera tulburări de ritm respirator imposibil de controlat fără respiraţie asistată. Doza este de 0,1-0,3 mg/kg i.v. şi aceasta se poate administra doar dacă se face o diluţie foare mare (0,2 ml din fiola diluată cu 0,8 ml ser fiziologic). Se obţine 1 mg/ml. Se administrează foarte lent i.v. până se obţine cedarea convulsiilor. S-au mai recomandat *lorazepam* (0,05 mg/kg/doză i.v.), *midazolam* (0,02-0,1 mg/kg/doză i.v.).

Tratamentul etiologic include terapia antibiotică a meningitelor neonatale, aportul de calciu, respectiv de glucoză în cazul convulsiilor metabolice, vitamina B_6 i.v. în convulsiile piridoxino-dependente (doza curentă necesară este de 50-100 mg zilnic piridoxină). Pentru deficienţa de piridoxină doza este de numai 5 mg oral zilnic vitamină B_6.

Este prudent ca orice nou-născut cu convulsii să aibă linie venoasă continuă pentru orice eventualitate.

Prognostic: convulsiile neonatale de cauză organică au gravitate deosebită. Aproximativ 20-25% din copiii cu convulsii în perioada neonatală mor în primele două săptămâni de viaţă, 25-30% supravieţuiesc cu sechele neurologice şi numai 50% vor avea o recuperare fără sechele. Sechelele cele mai obişnuite sunt retardul mental, persistenţa convulsiilor şi paralizia cerebrală. Prognosticul variază semnificativ în funcţie de cauza convulsiilor. El este favorabil la nou-născuţii cu convulsii hipocalcemice fără alte constatări patologice. Există o formă de convulsii neonatale benigne transmisă ereditar dominant, care afectează un număr de nou-născuţi şi care au în mod constant o evoluţie bună. Majoritatea nou-născuţilor ale căror convulsii sunt secundare hemoragiei subarahnoidiene pot avea de asemenea evoluţie bună. Spre deosebire de acestea, numai 50% din nou-născuţii cu convulsii hipoglicemice şi 20% din cei cu convulsii postanoxice vor evolua favorabil. Prognosticul este mult mai nefavorabil la nou-născuţii cu convulsii datorate malformaţiilor cerebrale; la aceştia retardul dezvoltării este constant.

Nou-născuţii a căror activitate electrică cerebrală, înregistrată între crizele convulsive, arată descărcări multifocale cu vârfuri-undă au şanse reduse de evoluţie favorabilă faţă de cei la care traseul EEG este normal intercritic.

Convulsiile neonatale încetează de obicei în câteva zile de la debut chiar la copiii cu afectare cerebrală reziduală. La aceşti copii se pot dezvolta mai târziu, în perioada de sugar, alt tip de convulsii, cum sunt spasmele infantile.

După încetarea convulsiilor, doza de fenobarbital poate fi rapid scăzută. Nu există nici o dovadă că recurenţa convulsiilor este mai frecventă la sugarii la care fenobarbitalul a fost întrerupt în interval de două luni, faţă de cei cu tratament de întreţinere îndelungat.

SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE IDIOPATICĂ A NOU-NĂSCUTULUI (BOALA MEMBRANELOR HIALINE)

Mircea Nanulescu

Definiţie. Sindromul de detresă respiratorie idiopatică (SDRI) a nou-născutului este o patologie a prematurului şi este consecinţa deficitului de surfactant la nivelul unităţilor morfofuncţionale pulmonare (bronşiola terminală şi alveola), ceea ce produce scăderea complianţei pulmonare şi tendinţa la colabare alveolară.

Frecvenţă. În ţările dezvoltate, SDRI reprezintă cea mai frecventă cauză de detresă respiratorie gravă şi de deces la nou-născutul prematur. Frecvenţa depinde de vârsta gestaţională şi de terapia cu steroizi aplicată antenatal (tabelul 7.IV).

TABELUL 7.IV

FRECVENŢA SDRI ÎN FUNCŢIE DE VÂRSTA GESTAŢIONALĂ ŞI TERAPIA ANTENATALĂ CU STEROIZI

Vârstă gestaţională	*Terapie antenatală cu steroizi*	
	fără	*da*
< 30 săptămâni	60%	35%
30-34 săptămâni	25%	10%
> 34 săptămâni	5%	–

Fiziopatologie. Deşi alveolele sunt prezente din săptămâna a 28-a de gestaţie, plămânul are capacitatea de a realiza schimburi gazoase eficiente doar din săptămânile 32-34. Fătul născut înaintea acestui termen nu va fi capabil să realizeze o respiraţie pulmonară eficientă, deoarece:

– complianţa pulmonară este redusă prin secreţia insuficientă de surfactant şi întrucât elasticitatea ţesutului pulmonar este scăzută;

– structurile anatomice pulmonare nu sunt adaptate unor schimburi gazoase eficiente: alveolele au dimensiuni mici, ţesutul interstiţial este abundent.

Surfactantul (factor antiatelectazic) este secretat de celulele epiteliale alveolare tip II. Din săptămâna a 34-a, plămânul, în caz de naştere prematură, are capacitatea să secrete o cantitate suficientă de surfactant care, prin proprietăţile sale tensioactive, împiedică colabarea alveolelor în expiraţie. Surfactantul conţine: fosfolipide (70%), lipide neutre (8%) şi proteine (8%). Fosfolipidele reduc tensiunea superficială, iar proteinele asigură stabilitatea surfactantului şi diseminarea rapidă a acestuia sub formă de peliculă lipidică la suprafaţa alveolelor.

Principalul factor de risc pentru SDRI este prematuritatea. Riscul este amplificat în următoarele condiţii: diabet matern, naştere prin cezariană, asfixie perinatală, al doilea geamăn, frate, cu SDRI la naştere. Cezariana reprezintă factor de risc atunci când nu a existat travaliu anterior intervenţiei chirurgicale, întrucât travaliul produce stimularea sintezei de surfactant. Asfixia perinatală amplifică riscul SDRI deoarece hipoxia şi acidoza inhibă producţia de surfactant.

Prin urmare, în condiţii de naştere prematură scade complianţa pulmonară deoarece capacitatea plămânului de a secreta surfactant este redusă, iar structurile pulmonare imature au elasticitate redusă. Scăderea complianţei pulmonare favorizează dezvoltarea atelectaziei. Întrucât persistă irigarea alveolelor atelectatice rezultă efect de şunt intrapulmonar dreapta-stânga, care are drept consecinţă hipoxemia. Hipooxigenarea tisulară va genera acidoza metabolică lactică. Hipoxemia şi acidoza produc vasoconstricţie în teritoriul arteriolar pulmonar. În condiţii de hipertensiune intrapulmonară sângele va fi şuntat prin foramen ovale, amplificând hipoxemia. În funcţie de presiunea din artera pulmonară se asociază şunt dreapta-stânga şi prin canalul arterial, ceea ce va conduce la scăderea perfuziei pulmonare.

Pe de altă parte, hipoxia şi acidoza vor produce creşterea permeabilităţii capilarelor pulmonare şi disrupţii alveolare. Aceste modificări conduc la trecerea lichidelor şi fibrinei din capilarele pulmonare în spaţiile alveolare, cu formarea unor depozite intraalveolare cu conţinut proteic (membrane hialine).

Unele dintre verigile patogenetice amplifică detresa respiratorie. Transvazarea lichidului intraalveolar cu formarea edemului pulmonar reduce şi mai mult complianţa pulmonară. Pe de altă parte, hipoxia şi acidoza reduc sinteza de surfactant.

Clinică. Istorie naturală: SDRI necomplicat devine clinic manifest prin simptome respiratorii după un

interval liber de câteva ore după naştere. La prematurul de grad mare lipseşte acest interval liber, simptomele respiratorii fiind prezente de la naştere. De la debut se înregistrează agravarea progresivă a detresei respiratorii cu realizarea apogeului la 48-72 ore, după care, dacă nu s-a produs decesul, simptomatologia regresează. Ameliorarea coincide cu instalarea diurezei. Evoluţia este mai prelungită, uneori nefavorabilă, spre deces, la cei cu greutate mică la naştere sau la cei cu forme foarte severe de boală.

În condiţiile utilizării unor tehnici moderne de tratament (presiune pozitivă continuă în căile aeriene, ventilaţie mecanică) se pot dezvolta leziuni pulmonare iatrogene cu prelungirea evoluţiei detresei respiratorii.

Tabloul clinic este cel de detresă respiratorie neonatală: polipnee (> 60/minut); cianoză; tiraj intercostal, subcostal, suprasternal şi supraclavicular; bătăi ale aripioarelor nazale; mişcări de piston ale capului; geamăt expirator. La auscultaţia plămânului se evidenţiază diminuarea/abolirea murmurului vezicular sau raluri crepitante inconstant.

Explorări paraclinice. Examen radiologic: radiografia pulmonară, efecuată după 6 ore de la naştere, evidenţiază atelectazie difuză cu reducerea volumului pulmonar. Voalarea câmpilor pulmonari este descrisă ca aspect de „sticlă mată" sau aspect „reticulogranular". Din cauza voalării câmpilor pulmonari conturul cardiac este mai greu delimitabil. Contrastul dintre imaginile transparente realizate de aerul din bronhii şi aspectul voalat al câmpilor pulmonari realizează aspectul de „bronhogramă aerică". Această bronhogramă aerică se poate extinde spre diafragme. Acest aspect radiologic, deşi caracteristic SDRI, se întâlneşte şi în pneumonia neonatală a prematurului.

Anatomie patologică. La copiii decedaţi examenul histopatologic evidenţiază disrupţie alveolară şi prezenţa membranelor hialine eozinofile în spaţiile alveolare. Acest aspect histopatologic poate fi prezent şi în alte stări morbide: pneumonie, insuficienţă cardiacă, alte boli pulmonare neonatale. Deşi SDRI se mai numeşte boala membranelor hialine, aceste membrane sunt consecinţa, nu cauza, bolii.

Diagnostic diferenţial. Diagnosticul diferenţial se impune cu alte cauze de detresă respiratorie la nou-născut:

1. *Obstrucţia căilor respiratorii* prin: atrezie choanală, laringotraheomalacie, inel vascular.

2. *Boli pulmonare*: tahipnee tranzitorie; pneumonie; sindrom de aspiraţie; hipertensiune pulmonară persistentă; emfizem interstiţial; pneumotorace, pneumomediastin; displazie bronhopulmonară; hemoragie pulmonară; emfizem lobar congenital; fistulă traheoesofagiană; hernie diafragmatică.

3. *Cauze extrapulmonare*: boli cardiace, acidoză metabolică, boli ale sistemului nervos central.

Dintre toate aceste entităţi, pneumonia cu streptococ grup B realizează un aspect clinic, radiologic şi evolutiv identic cu SDRI, diagnosticul diferenţial fiind deseori dificil.

Tratament. Tratamentul se va individualiza în funcţie de severitatea bolii. Severitatea bolii se apreciază prin măsurarea gazelor în sângele arterial şi prin concentraţia de oxigen necesar realizării unor valori normale ale presiunii parţiale a oxigenului în sânge.

Terapia vizează menţinerea în limite acceptabile a PaO_2 (45-70 mmHg) şi a $PaCO_2$ (35-45 mmHg). Se acceptă valori ceva mai mici ale PaO_2 în comparaţie cu cele fiziologice, pentru a evita leziunile oculare cauzate de oxigenoterapia de durată la această categorie de copii.

În condiţiile în care administrarea de oxigen în concentraţii mai mici de 40% menţine valoarea PaO_2 cuprinsă între limitele 45 şi 70 mmHg, *oxigenoterapia* va fi tratamentul de elecţie pentru această categorie de copii. Dacă sunt necesare concentraţii mai mari de oxigen se vor indica tehnici de „suport ventilator": presiune pozitivă continuă în căile respiratorii, ventilaţie artificială.

Presiunea pozitivă continuă în căile respiratorii se realizează cu ajutorul unor catetere nazale introduse în fiecare narină şi conectate la o sursă de aer îmbogăţit cu oxigen. Presiunea pozitivă se realizează prin obstrucţia parţială a circuitului expirator. Această presiune pozitivă va menţine deschise căile respiratorii şi alveolele şi în timpul expiraţiei şi va repermeabiliza alveolele colabate. Prin reducerea/anularea presiunii de deplisare a alveolelor la începutul inspiraţiei scade travaliul ventilator. În aceste condiţii se amplifică oxigenarea sângelui în capilarele perialveolare. În condiţiile în care această metodă nu este eficientă, se recurge la intubaţie traheală, *ventilaţie artificială cu presiune pozitivă* şi terapie cu surfactant.

Pentru ventilaţia artificială se preferă ventilatoarele manometrice (limitatoare de presiune), în special cele care pot realiza presiune pozitivă la sfârşitul expiraţiei. Presiunea pozitivă la sfârşitul expiraţiei va menţine deschise alveolele în expiraţie,

prelungind perioada schimbului gazos alveolocapilar. Deoarece plămânul prematurului este foarte fragil, pentru a evita barotrauma, se va utiliza cea mai mică presiune pozitivă inspiratorie care menţine $PaCO_2$ între limitele 35-45 mmHg. În condiţiile evoluţiei normale, complianţa pulmonară se ameliorează după 2-4 zile, ceea ce face posibilă decuplarea, iniţial intermitentă şi apoi definitivă, de ventilator. În perioada de trecere de la ventilaţia artificială la cea spontană este utilă presiunea continuă pozitivă la nivelul căilor respiratorii.

O nouă metodă de ventilaţie mecanică este *ventilaţia cu frecvenţă înaltă*, care utilizează un volum curent (tidal) foarte mic şi o frecvenţă respiratorie foarte crescută. Această tehnică ar reduce riscul barotraumei.

Terapia cu surfactant reprezintă, în domeniul neonatologiei, una dintre achiziţiile terapeutice majore ale ultimului deceniu. Surfactantul se administrează pe sonda endotraheală. Sunt indicate 3-4 doze, prima doză în primele 8 ore de viaţă. Această terapie a redus rata mortalităţii cu 33-50%, a scurtat perioada de ventilaţie artificială şi a redus incidenţa unor complicaţii (emfizem interstiţial, pneumotorace). Nu există date concordante privind beneficiul acestei terapii pentru prevenirea displaziei bronhopulmonare, principala complicaţie a SDRI la care se practică ventilaţia artificială. Surfactantul este utilizat şi în scop profilactic la prematurii cu risc pentru SDRI. La aceştia, terapia se va aplica imediat după naştere. Studii comparative au relevat eficienţa superioară a profilaxiei faţă de terapia curativă la categoria de nou-născuţi cu vârsta gestaţională < 26 săptămâni.

Alte mijloace terapeutice includ: asigurarea *confortului termic*, hidratare şi *alimentaţie parenterală*, corectarea acidozei. *Corectarea acidozei* cu bicarbonat este indicată în situaţiile în care, în condiţii de ventilaţie mecanică eficientă, persistă acidoza metabolică cu valori ale pH < 7,25. *Antibioticoterapia* nu previne suprainfecţia bacteriană. Este indicată de rutină, deoarece este dificilă diferenţierea SDRI de pneumonia neonatală cu streptococ B.

Complicaţii:

1. *Accidentele mecanice* (emfizem interstiţial, pneumomediastin, pneumotorace) prin barotraumă sunt cauzate de presiunea continuă pozitivă în căile aeriene sau de ventilaţia mecanică.

2. *Hemoragia intraventriculară* este consecinţa variaţiilor de presiune intravasculară.

3. *Displazia bronhopulmonară* este produsă prin efectul nociv exercitat asupra plămânului de oxigen şi presiunea pozitivă generată de ventilator. Riscul pentru această boală pulmonară cronică este mai crescut la prematurii cu greutate < 1 250 g.

4. *Retinopatia prematurului.*

Profilaxie. Terapia profilactică este indicată categoriilor cu risc pentru SDRI. Antenatal, maturarea plămânului poate fi apreciată prin determinarea unor markeri din lichidul amniotic:

- raportul lecitină: sfingomielină < 1,5 (normal > 2);
- scăderea concentraţiei proteinei A din structura surfactantului.

Glucocorticoizii administraţi prenatal accelerează maturarea plămânului. Această terapie este indicată când este previzibilă o naştere înaintea săptămânii a 33-a de sarcină sau dacă sunt prezenţi markeri ai imaturităţii pulmonare. Terapia este eficientă când a fost iniţiată cu cel puţin 24 ore anterior naşterii. Corticoterapia, corect administrată, scade incidenţa SDRI cu 50%.

Postnatal, administrarea de *surfactant* la prematuri cu risc pentru SDRI s-a dovedit benefică în profilaxie. S-a constatat efectul sinergic al terapiei asociate: steroizi antenatal cu surfactant postnatal.

Bibliografie

AVERY M.E.: Historical overview of antenatal steroid use. Pediatrics 1995; 95: 133-135.

DEKOWSKI S.A., HOLTZMAN R.B.: Surfactant replacement therapy: An update on applications. Pediatr. Clin. North Am. 1998; 45: 549-572.

GROSS I.: Respiratory distress syndrome. In Oski F. (ed.): Principles and Practice in Pediatrics. Lippincott Co., 1994, p. 369-374.

HAAS M., RICE W.R.: Respiratory distress syndrome for the practicing pediatrician. Ped. Ann. 1995; 24: 572-580.

CRIZELE DE APNEE

Carmen Ciofu

Crizele de apnee reprezintă un sindrom, întâlnit în special la prematurii cu vârstă gestaţională mică (mai mic de 30 săptămâni), caracterizat clinic prin

oprirea bruscă a mişcărilor respiratorii (pauza respiratorie), care dacă are o durată mai mare de 20 secunde se însoţeşte de bradicardie (mai puţin de 100 bătăi pe minut) şi cianoză. Crizele de apnee frecvente şi prelungite pot prefaţa moartea pacientului.

Etiologie: dintre multitudinea de factori incriminaţi putem cita: disfuncţionalitatea centrului respirator bulbar, fie prin imaturitate, fie prin HMC, faza REM a somnului, asocierea cu hipoxia (sindromul detresei respiratorii, pneumonia virală în special cea cu virus sinciţial respirator), infecţia sistemică (sepsis +/- meningită), refluxul gastroesofagian cu aspiraţie de conţinut gastric, instabilitatea termică, temperatura ridicată a mediului ambiant. Au mai fost incriminate cauze reflexe (stimularea faringelui posterior cu sondă de aspiraţie, pneumotorax).

Monitorizarea respiratorie în prima lună de viaţă este obligatorie pentru orice prematur cu gestaţie mai scurtă de 35 săptămâni şi este necesară atât timp cât 5 zile succesiv nu au mai survenit crize de apnee.

Tratamentul este simptomatic şi etiologic. Tratamentul etiologic vizează cauzele subiacente (sepsis, de exemplu).

Evitarea unei temperaturi prea ridicate a mediului este dificil de realizat la prematuri. Unele crize de apnee cedează doar la stimularea tactilă, dar dacă sunt mai multe de 3/minut şi prelungite (ameninţătoare de viaţă) este necesară asistarea ventilatorie pe mască, cu presiune pozitivă. În paralel se va sista alimentaţia prin gavaj (stimulare excesivă a faringelui posterior) şi chiar orice aport oral va fi întrerupt până la stabilizarea situaţiei. Dintre medicamente, două droguri sunt reputate a scădea frecvenţa şi durata crizelor de apnee. *Teofilina* (aminofilina) în doză de 1,5-2 mg/kg administrată i.v. la interval de 6-8 ore stimulează centrul respirator, fiind antagonist cu adenozina, substanţa neurotransmiţătoare care poate cauza depresia respiratorie. Este reputat, de asemenea, că stimulează contractibilitatea diafragmului. Sunt notate efecte adverse care constau din tahicardie, iritabilitate, vărsături şi chiar convulsii. *Cofeina* (20 mg/kg) se poate administra i.v. ca doză de încărcare, după care va fi urmată de doza de întreţinere, de 2,5-5 mg/kg oral. De altfel, teofilina pare că acţionează după metabolizarea sa în cofeină.

Deoarece eventualitatea unei morţi subite (care nu este caracteristică perioadei neonatale) îngrijorează familia copilului cu crize repetate de apnee, monitorizarea respiratorie şi poziţia în decubit dorsal pare să prevină evenimente neaşteptate.

Din păcate, HMC care explică o parte din crizele de apnee ale prematurilor nu beneficiază decât de tratament depletiv/suportiv.

SINDROMUL ASPIRAŢIEI DE MECONIU

Cuvântul meconium provine din limba greacă, de la *meconium-arion* şi înseamnă *opium-like*. Aristotel i-ar fi dat acest nume crezând că induce somn fătului!

Meconium este o substanţă brun-verzuie care conţine secreţii gastrointestinale, bilă şi mucus, acizi biliari, lichid amniotic şi lanugo înghiţit. Se poate identifica în tubul digestiv al fătului între 10-16 săptămâni de gestaţie. Trecerea meconiului în lichidul amniotic a fost considerată un marker de asfixie pre- şi intranatală, argumentându-se că asfixia i.u. declanşează peristaltica intestinală a fătului şi relaxează sfincterul anal. Evacuarea meconiului în lichidul amniotic are rareori loc înainte de 37 săptămâni de gestaţie, de aceea sunt autori care îl consideră semn de maturitate a fătului.

Doar aspiraţia meconiului în căile respiratorii, care survine dacă nu s-a reuşit o aspiraţie eficientă a căilor respiratorii înainte de prima respiraţie, este urmată de un grup de semne şi simptome grupate sub denumirea sindromul aspiraţiei de meconiu. Denumirea internaţională este MAS (*meconium aspiration syndrome*), aspiraţia acestei substanţe vâscoase poate bloca complet căile respiratorii sau, dacă substanţa ajunge în căile respiratorii mai mici, realizează atelectazie sau tulburări de ventilaţie/perfuzie. După câteva ore se instalează o reacţie inflamatorie, cu migrare locală de leucocite polimorfonucleare, ca reacţie la aspirarea acestui „corp străin". Aceste celule eliberează mediatori chimici (citokine, eicosanoizi). Se realizează o pneumonie „chimică", care conduce la apariţia hipoxemiei, acidozei şi hipercapniei şi apoi la hipertensiune pulmonară persistentă la nou-născut.

Există păreri diferite de cele relatate anterior, considerate date clasice. Astfel, se comentează că prezenţa meconiului în lichidului amniotic nu este un marker de suferinţă fetală şi că nici o intervenţie

pediatrică sau obstetricală nu poate preveni MAS şi consecinţele ei. Aceasta deoarece pătrunderea meconiului în căile respiratorii este consecinţa unor gaps-uri intrauterine. Este greu de explicat în această eventualitate scăderea incidenţei MAS în ultimii ani, ca urmare a unor măsuri de aspiraţie riguroasă a căilor respiratorii ale nou-născutului în sala de naşteri. Aceiaşi autori cred că leziunile histologice care însoţesc MAS sunt mai degrabă consecinţa asfixiei şi nu a prezenţei meconiului în parenchimul pulmonar. O observaţie care contrazice această părere este aceea că de obicei aceşti nou-născuţi sunt aparent sănătoşi la naştere, ţipă viguros, au scorul Apgar mai mare sau egal cu 5 şi nu par a fi avut semne de suferinţă intrauterină. Dar numai aspiraţia faringiană nu este totdeauna suficientă pentru a preveni MAS, astfel că se opune ca alternativă intubarea nou-născutului şi aspirarea căilor respiratorii *după intubare*. Se realizează astfel o aspiraţie traheală. Păreri recente autorizate consideră că fătul poate să prezinte defecare intrauterină ca semn de maturitate şi mai puţin probabil ca semn de asfixie. Dacă meconiul se amestecă cu o cantitate mare de lichid amniotic, nu se petrec incidente. Dacă există oligohidramnios şi amestecul este mai vâscos, iar nou-născutul este depresat la naştere, prezintă în continuare MAS.

Se pare că prezenţa meconiului în lichidul amniotic se întâlneşte în 12,5% din naşteri. Dintre acestea, 20-30% au un scor Apgar mai mic decât 6 şi doar 5% dezvoltă MAS (mortalitate 4%).

Clinică. Tabloul clinic este dominat de semne de insuficienţă respiratorie cu simptomatologie identică cu detresa respiratorie a prematurului prin deficit de surfactant, cu diferenţa că survine la un nou-născut normoponderal la care surfactantul a fost „neutralizat" de prezenţa meconiului cu compoziţie alterată şi funcţie inhibată şi nu există deficienţă primitivă de surfactant. Este afectată în special funcţia de scădere a tensiunii superficiale prin efect citotoxic direct al meconiului asupra pneumocitelor de tip 2. Deşi aceste date par să impună ca logic tratamentul cu surfactant exogen în MAS, studiile experimentale nu au confirmat eficienţa acestora. Se discută încă doza, concentraţia, ritmul de administrare, precum şi demonstratele efecte benefice ale surfactantului exogen în tratamentul MAS.

Explorări paraclinice. *Tabloul radiologic* constă din alternanţe de zone de atelectazie, condensare cu zone hiperaerate, epanşament pleural, pneumotorax sau pneumomediastin. Relaţia dintre aspectul radiologic şi severitatea MAS este greu de documentat.

Tratament. Deşi asupra eficienţei aspiraţiei orofaringiene înainte de prima respiraţie există unele reţineri (privind eficienţa şi prevenirea MAS), aceasta este general acceptată şi practicată. Nu există consens asupra aspirării traheale după intubaţie, în sensul că nu sunt bine definite categoriile de nou-născuţi care trebuie supuşi acestei manevre invazive. Se acceptă că nou-născuţii sever depresaţi justifică utilizarea acestei manevre agresive sau cei la care în mod evident meconiul este deosebit de abundent, vâscos şi foarte probabil va fi aspirat. Discuţia se poartă dacă intubaţia + aspiraţia traheală să fie selective sau universale.

Utilitatea tratamentului cu surfactant exogen urmează a fi demonstrată.

Dexametazona a fost recomandată pentru a contracara procesul inflamator pulmonar, dar rezultatele nu sunt validate în toate studiile. Antibioterapia rămâne controversată. Pneumonia prin aspiraţia de meconiu este mai degrabă chimică, dar este greu de distins la această vârstă o pneumonie chimică de una bacteriană.

Rolul oxidului nitric administrat pe cale inhalatorie rămâne a fi definit în MAS, dar există studii care pledează pentru rolul lui favorabil în ameliorarea oxigenării. Evaluarea funcţională respiratorie a copiilor care au supravieţuit MAS a demonstrat clar existenţa unor sechele, dintre cele mai comune fiind wheezing-ul persistent şi recurent şi bronhospasmul la efort.

INFECŢIA BACTERIANĂ PERINATALĂ

Epidemiologie. În timpul sarcinii şi până la ruptura membranelor amniotice, mediul intrauterin care înconjoară fătul este steril. În timpul delivrenţei şi imediat postnatal nou-născutul vine în contact cu o multitudine de microorganisme. Flora vaginală este deosebit de bogată, fiind alcătuită din bacterii aerobe şi anaerobe, Mycoplasma, Chlamydia, fungi, Staphylococcus epidermidis, lactobacili, difteroizi şi streptococ α-hemolitic. Mai puţin frecvent se întâlnesc Haemophilus vaginalis (20%), Proteus şi Klebsiella

(10%), streptococi grupa D (10-40%), precum şi Citrobacter, Acinetobacter, Campylobacter. Flora anaerobă care se întâlneşte în vaginul femeilor normale la 70% dintre acestea este alcătuită din: Bacteroides fragilis, peptostreptococi şi Peptococcus, Veionella, Clostridium.

Se înţelege că imediat după naştere are loc colonizarea tractului gastrointestinal şi respirator al nou-născutului. Acest fenomen se petrece de obicei fără incidente şi numai unii nou-născuţi dezvoltă stări de boală.

Colonizarea postnatală cu aceşti germeni are loc în următorul ritm: 20-25% în prima zi, 60-65% între a 3-a şi a 5-a zi. Rolul infecţiei nozocomiale transmise prin mâna personalului şi manevrele agresive de reanimare neonatală se constituie ca cea mai importantă cale de contaminare „orizontală".

Colonizarea nou-născutului se face la nivelul pielii, nazofaringelui şi rectului.

Trebuie făcută distincţie între noţiunea de nou-născut contaminat şi cea de nou-născut infectat. Nou-născutul contaminat (colonizat) se caracterizează prin culturi bacteriologice pozitive prelevate din axul aerodigestiv (cultura nazală, faringiană, coprocultura, culturi tegumentare), fără semne clinice de boală. Nou-născutul infectat prezintă manifestări clinice, culturi din prelevate bacteriologice centrale pozitive (hemocultură, urocultură, cultură LCR), asociate cu un sindrom inflamator biologic (creşterea numărului absolut al leucocitelor, al polimorfonuclearelor, cu devierea la stânga a formulei leucocitare, trombocitopenie, creşterea valorilor proteinei C reactive, VSH, fibrinogen, orosomucoid). Culturi pozitive (chiar centrale) în absenţa unui sindrom inflamator ridică suspiciune asupra unei posibile suprainfectări în momentul recoltării. În ciuda numeroaselor date noi referitoare la infecţiile bacteriene neonatale, precum şi a arsenalului impresionant de antibiotice de care dispunem, sepsisul neonatal şi meningita nou-născutului continuă să reprezinte principala cauză de morbiditate şi mortalitate a acestui segment al populaţiei infantile. Supravieţuitorii meningitelor supurate pot avea importante sechele neurologice. În centre bine utilate din ţări dezvoltate incidenţa sepsisului neonatal este raportată la 1-10‰ dintre nou-născuţi, dar, într-un climat de austeritate economică, procentul pare a fi mai ridicat.

Factorii de risc pentru infecţie bacteriană neonatală pot fi identificaţi la mamă şi făt. Dintre factorii materni ruptura prematură a membranelor amniotice (RPM) este considerată cea mai semnificativă. În urmă cu câteva decenii se considera RPM ca fiind sinonimă cu corioamniotita şi se recomanda fără întârziere declanşarea travaliului chiar cu riscul subînţeles al unei naşteri premature. Cunoştinţele recente şi eficacitatea măsurilor profilactice (antibioterapie, corticoterapie, medicamente tocolitice) fac să se aprecieze cu discernământ riscul unei naşteri premature faţă de cel de a preveni corect infecţia şi a prelungi gestaţia. RPM creşte riscul de corioamniotită cu streptococ β-hemolitic tip B la 15% pentru o gestaţie < 37 săptămâni. Riscul infectării nou-născutului creşte de circa 10 ori dacă RPM este mai veche de 24 ore şi mama a devenit febrilă în cursul travaliului.

Singurul factor de risc de sepsis este greutatea mică la naştere. Sepsisul este de 8 ori mai frecvent la categoria de greutate 1 000-1 500 g, în comparaţie cu categoria de greutate 2 000-2 500 g şi de 26 ori mai frecvent la prematurii < 1 000 g în comparaţie cu copiii > 2 500 g. Dacă se combină cei 3 factori de risc (greutatea foarte mică la naştere, RPM > 18 ore şi mamă febrilă în cursul travaliului), riscul de sepsis neonatal prin transmitere maternofetală a infecţiei devine maxim.

Etiologie. Germenii cauzali cei mai întâlniţi în S.U.A. sunt streptococul β-hemolitic de grupa B, Escherichia coli şi Listeria monocytogenes dacă ne referim la sepsis cu debut precoce (primele 7 zile de viaţă), situaţie în care este suspectată transmiterea maternofetală a infecţiei. Pentru sepsisul cu debut tardiv (> 7 zile), germenii cei mai întâlniţi sunt Staphylococcus aureus, enterobacteriaceele şi stafilococii coagulazo-negativi, ultimii întâlniţi în mod caracteristic în secţiile de prematuri. Rezistenţa la antibiotice a florei selecţionate de spital care determină infecţiile nozocomiale (sepsis cu debut tardiv) este notorie.

Infecţia cu streptococ β-hemolitic grupa B, cunoscută în literatura internaţională ca GBS (group B streptococcal infection), este cea mai frecventă etiologie a sepsisului neonatal cu debut precoce (primele 24-48 ore) (2-4‰). Există şi o formă clinică cu debut tardiv (vârsta medie 24 zile). RPM, mama febrilă în cursul travaliului, naşterea prematură şi mai ales bacteriuria maternă dovedită cu GBS constituie factori de risc pentu sepsisul precoce neonatal. Antibioterapia intra-partum este recomandată

dacă se cumulează aceşti factori de risc. Formele care produc meningită cu debut precoce sunt tipul III capsular. Această floră contaminează vaginul a 20% dintre parturiente. Nou-născutul se infectează înghiţind secreţiile vaginale. Formele de infecţii tardive cu GBS au toate caracterele infecţiilor nozocomiale.

Listeria monocytogenes poate infecta nou-născutul cu o incidenţă de 13/100 000 naşteri (fig. 7.2 şi 7.3). Ca şi în infecţia cu GBS, există o formă clinică cu debut precoce şi alta cu debut tardiv. Deşi este recunoscută a afecta organisme cu apărarea imună compromisă, aceasta nu poate fi demonstrată în toate cazurile de infecţie. Tropismul particular al Listeriei monocytogenes pentru placentă este bine cunoscut şi explică unele cazuri de avort şi naşterea de feţi morţi.

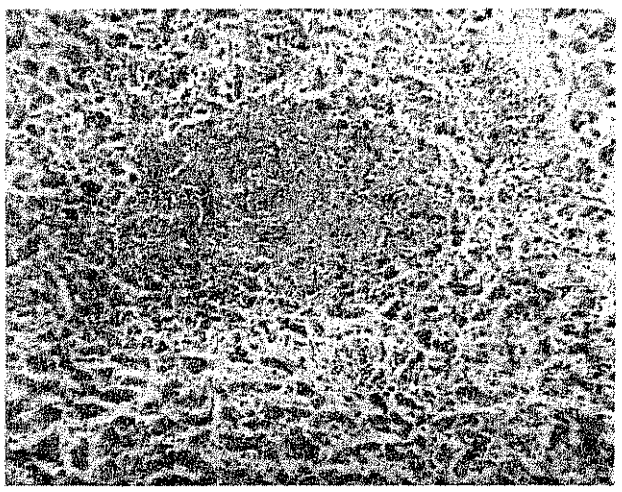


Fig. 7.2 – Granulom listerian; imagine histologică hepatică la un nou-născut cu infecţie cu Listeria monocytogenes.

Dintre infecţiile transmise vertical se mai pot cita cele produse de Haemophilus influenzae netipabil, enterococi, Citrobacter diversus.

Infecţiile nozocomiale neonatale se caracterizează printr-un interval liber de circa 7 zile. Ele constituie o realitate a multor secţii de nou-născuţi din ţara noastră şi afectează în special prematurii şi nou-născuţii care au fost supuşi unei reanimări agresive perinatale (intubaţie, cateterizarea venei ombilicale); se mai datoresc aglomeraţiei, neglijenţei personalului. Transmiterea orizontală a infecţiei are loc în condiţii de igienă precară, prin mâinile personalului şi echipament (biberoane, tetine, scutece), toate

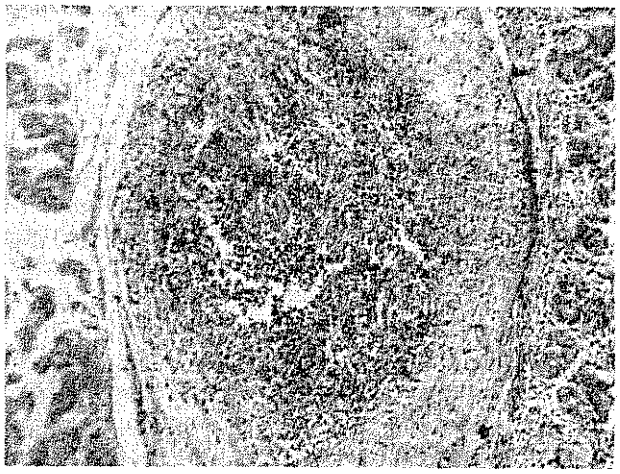


Fig. 7.3 – Granulom listerian (detaliu) la un nou-născut cu septicemie cu Listeria monocytogenes.

acestea exercitându-şi efectul nefast în condiţii de austeritate economică şi scăderea vigilenţei în aplicarea măsurilor antiepidemice.

Stafilococul auriu, cu suşe meticilino-rezistente, ca şi stafilococii coagulazo-negativi (40-80%-meticilino-rezistente) constituie flora grampozitivă cea mai întâlnită. Cel mai reprezentativ germen din grupa stafilococilor coagulazo-negativi este Staphylococcus epidermidis. Au fost necesare observaţii minuţioase pentru a interpreta adecvat hemocultura pozitivă cu stafilococ coagulazo-negativ, ca infecţie adevărată şi nu ca germen de contaminare în secţiile de terapie intensivă pentru prematuri. Aparatura sofisticată de reanimare neonatală pentru susţinerea respiraţiei şi nutriţiei, tehnicile invazive, cum sunt cateterele ombilicale, arteriale şi venoase, cateterele periferice venoase, cateterizarea vezicii urinare şi intubaţia traheală constituie condiţii favorizante pentru infectarea nou-născutului. Unele malformaţii (mielomeningocel) constituie condiţii care predispun nou-născutul la infecţie.

Clinică. *Sepsisul neonatal* este denumirea acceptată pentru infecţia sistemică care evoluează în primele 30 zile de viaţă. Germenul se găseşte în circulaţie şi poate fi pus în evidenţă prin hemocultură şi în multe cazuri nu se pot identifica sedii secundare de localizare a infecţiei. Această situaţie va fi distinsă de bacteriemia tranzitorie a nou-născutului care nu se însoţeşte de semne de boală. Tabloul clinic în sepsis este consecinţa acţiunii citokinelor proinflamatorii eliberate în cantitate excesivă, mai de-

grabă decât consecinţa acţiunii directe a germenilor sau produselor lor asupra ţesuturilor şi organelor, aşa cum se credea până relativ recent. Mecanismul fiziopatologic al sepsisului, indiferent de etiologie, explică tabloul clinic destul de unitar al acestuia la nou-născut, cu unele nuanţe, dacă ne referim la sepsis cu debut precoce sau cu debut tardiv, care se disting prin germenii cauzali diferiţi şi modalităţile diferite de dobândire a infecţiei. Unele precizări devin necesare şi ele se referă la caracteristicile legate de vârstă şi reactivitate. Semnele iniţiale de boală sunt subtile şi greu de interpretat de către persoane fără experienţă în neonatologie. Pentru nou-născutul cu risc de sepsis, gradul de suspiciune al medicului trebuie să fie maxim.

Sepsisul neonatal cu debut precoce (primele 3 zile de viaţă) este cel mai frecvent consecinţa infecţiei cu streptococ β-hemolitic grup B, care produce mamei endometrită, amniotită sau infecţie urinară, iar nou-născutului o boală cu bacteriemie (cu incubaţie extrem de scurtă).

Debutul clinic al sepsisului cu GBS (incubaţie sub 3 zile) se caracterizează prin semne clinice ce pot fi cu uşurinţă atribuite unor cauze neinfecţioase (confundată adesea cu detresa respiratorie a prematurului în lipsă de surfactant) sau traumatismului obstetrical. Detresa respiratorie precoce se asociază cu crize de apnee, şoc septic, meningită precoce. Se mai semnalează dificultăţi de termoreglare (hipo- sau hipertermie), tulburări ale stării de conştienţă (somnolenţă, iritabilitate), refuzul alimentaţiei, vărsături, meteorism abdominal. Meningita poate fi concomitentă cu sepsisul neonatal (mai mult de 30% din cazuri), dar de obicei nu există semne clinice ce pot fi atribuite suferinţei sistemului nervos central. Convulsiile nu apar constant şi pot fi interpretate ca făcând parte din alte sfere etiologice.

Sepsisul neonatal cu debut tardiv (după vârsta de 5 zile): noţiunea de „interval liber" de timp în care evoluţia nou-născutului nu a înregistrat anomalii este esenţială pentru definirea acestor infecţii, întotdeauna nozocomiale. Există riscul de subinterpretare a unor manifestări clinice subtile, care are drept consecinţă externarea nou-născutului care dezvoltă tabloul clinic la domiciliu, eludându-se elementul important de epidemie de secţie de neonatologie.

Sepsisul tardiv cu stafilococ coagulazo-negativ (SCN) apare mai frecvent la prematuri plurispitalizaţi. Simptomatologia subtilă şi necaracteristică constă din crize de apnee, bradicardie, instabilitate termică, meteorism abdominal, ţipăt slab, hipotonie musculară. În stadiul următor, de şoc septic, se adaugă tulburări de perfuzie tisulară cu cianoză şi răcirea extremităţilor, timp de recolorare capilară întârziat, puls rapid şi abia perceptibil, hipotensiune arterială în afara unui sindrom acut de deshidratare (şoc cald). Intervenţia terapeutică poate fi ineficientă şi atunci se derulează rapid tabloul şocului refractar (hipotensiune, oligurie) şi sindromul disfuncţiei organice multiple. Tabloul clinic este foarte sugestiv pentru diagnostic, dar mortalitatea este foarte mare. Asfel, nou-născutul prezintă semne de suferinţă cerebrală acută (comă, convulsii), icter, oligurie, hepatomegalie, detresă respiratorie de tip adult, care conduc terminal la hemoragie pulmonară, tulburări de hemostază prin trombocitopenie sau activarea coagulării intravasculare diseminate. Semnele „clasice" de meningită (comă, convulsii, opistotonus, hipertermie) sunt semne clinice tardive şi ele se adaugă sindromului de disfuncţie multiorganică.

Diagnostic de laborator. În sepsis, diagnosticul de laborator este dominat de examenul bacteriologic, care urmăreşte identificarea germenului cauzal, precum şi sensibilitatea acestuia la antibiotice. Doar culturile „centrale" au valoare pentru susţinerea diagnosticului. Hemocultura pozitivă autentifică bacteriemia definitorie pentu susţinerea diagnosticului. Hemoculturile vor fi recoltate din venele periferice, cele din cateterul venos central probând adesea culturi fals pozitive. Cultura pozitivă din LCR, ca şi urocultura au semnificaţie asemănătoare, infectarea meningelui sau tractului urinar făcându-se doar pe cale hematogenă la nou-născut. Metodele clasice ale laboratorului de bacteriologie furnizează însă clinicianului rezultatele după un interval inacceptabil de lung de timp în comparaţie cu viteza de desfăşurare a proceselor fiziopatologice. Aceste metode au şi senzitivitate mică, în special privind diferenţierea de flora ubicuitară. Metodele moderne permit identificarea rapidă a antigenelor bacteriene prin tehnică imunologică (ELISA), aglutinarea particulelor de latex etc. Nu există astfel de metode pentru germenii grammegativi implicaţi în sepsisul neonatal, cu excepţia Haemophilus influenzae tip b şi E. coli cu antigen capsular K_1.

Metode foarte moderne de diagnostic bacteriologic sunt cele de tipare moleculară (cu endonucleză de restricţie). Principalele avantaje ale noilor

tehnici sunt rapiditatea obţinerii rezultatului, sensibilitatea şi specificitatea metodei, care contracarează toate „defectele" metodelor clasice. În plus, prin tehnicile moleculare se identifică filiaţia cazurilor (foarte importantă din punct de vedere epidemiologic) şi se cercetează tipul de rezistenţă la antibiotice. În neonatologie, ca în toate specialităţile medicale, rezistenţa crescândă a germenilor la antibiotice este o realitate de netăgăduit în etapa actuală. Această multirezistenţă bacteriană dirijează de fapt spectrul etiologic al infecţiilor nozocomiale în secţiile de neonatologie. Pentru motive practice, acesta ar trebui să fie totdeauna cunoscut şi comunicat periodic.

Culturile şi colorarea Gram a aspiratului gastric au o mică valoare predictivă şi o foarte mică specificitate, dovedind doar aspirarea unor secreţii infectate şi nu răspunsul inflamator al nou-născutului. Acreditată ca metodă de diagnostic în neonatologie, această procedură trebuie părăsită în practica clinică.

Examinarea LCR este obligatorie dacă se suspectează meningită la un nou-născut cu semne de sepsis. Este preferabil să fie efectuată înainte de antibioterapie. Culturile din LCR contribuie la identificarea agentului etiologic. Este neobişnuit ca un nounăscut cu meningită să aibă o celularitate normală a LCR.

Celelalte examene de laborator utile în sepsisul neonatal ar putea fi subîmpărţite în două categorii, şi anume examene de laborator cu valoare predictivă şi examene care certifică şi stabilesc amploarea disfuncţiei organice multiple.

Examene de laborator cu valoare predictivă: modificările hemogramei sunt esenţiale pentru confirmarea diagnosticului de sepsis. Reamintind fiziopatologia şocului septic, se poate remarca cum eliberarea de citokine, mediatori primari ai factorului de necroză tumorală (TNF), interleukina 1 (IL-1), activarea moleculară endotelială, activarea sistemului complement, toate au ca efect mobilizarea şi stimularea funcţiei opsonocitofagice a polimorfonuclearelor (PMN). Sub acţiunea citokinelor şi complementului are loc o revărsare de PMN în torentul circulator. Hemograma oglindeşte fidel această etapă fiziopatologică şi este surprinsă leucocitoza cu neutrofilie şi apariţia de elemente tinere (imature).

Identificarea acestor modificări are valoare predictivă pentru sesizarea etapelor iniţiale ale sepsisului. Valorile normale în primele 4 ore de viaţă sunt următoarele: numărul mediu normal de leucocite este de 24 000/mm^3 (cu variaţii între 16 200-31 500/mm^3), iar numărul mediu normal de PMN este de 15 622/mm^3 (cu variaţii între 9 500-21 500/mm^3). Indicele leucocitar (raportul I/T, în care I=numărul de PMN tinere şi T=numărul total de PMN) este în mod normal sub 0,2. *Neutropenia* la nou-născut este declarată la un număr mai mic de 1 500/mm^3. A fost semnalată la copiii mamelor cu hipertensiune arterială sau preeclampsie şi este etichetată ca un important factor de risc pentru infecţia neonatală. Există şi o *neutropenie tranzitorie* în sepsis, care ar putea fi explicată de un răspuns medular neadecvat, consumpţie crescută sau creşterea activităţii PMN în endoteliu. Se ştie că interacţiunea leucocite-endoteliu reprezintă un eveniment central în generarea şi apoi amplificarea cascadei inflamatorii. Aderenţa leucocitelor de endoteliu este mediată de receptorii leucocitari din familia integrinelor (CD11 – CD glicoproteine) situate pe leucocite, cărora le corespund liganzi specifici de endoteliu.

Un număr de leucocite < 5 000/mm^3, un număr total de neutrofile < 1000/mm^3 şi devierea la stânga a formulei leucocitare cu apariţia de elemente nesegmentate (raport I/T > 0,2) sunt considerate sugestive şi pot fi interpretate ca semn de infecţie la nou-născut. Această determinare se poate repeta la un interval de 8-12 ore la nou-născutul cu risc.

Odată declanşată cascada citokinelor proinflamatorii concomitent cu bacteriemia, laboratorul sesizează şi prezenţa reactanţilor de fază acută (VSH, proteină C reactivă, fibrinogen), iar laboratoarele moderne identifică şi alţi markeri cu valoare predictivă pentru sepsis, cum sunt creşterea lactacidemiei (valoare normală sub 2 mmol/l), tendinţa la hipoglicemie, creşterea nitraţilor şi nitriţilor (paralel cu producţia de NO). Lactacidemia peste 2 mmol/l este demonstrată a fi semn precoce de sepsis neonatal şi exprimă hipoxie, metabolism hipoxic precum şi disfuncţie hepatică cu afectarea gluconeogenezei.

Este unanim acceptat că un nou-născut cu risc de infecţie şi semne clinice minore, dar care asociază leucocitoză cu PMN şi deviere la stânga a formulei leucocitare, la care este autentificată şi prezenţa reactanţilor de fază acută pozitivi, să poată fi etichetat şi tratat ca sepsis, înainte de confirmarea bacteriologică, deoarece eliberarea citokinelor proinflamatorii, aflată la originea prezenţei reactanţilor de

fază acută, este concomitentă cu bacteriemia şi declanşată de aceasta. Cele mai utilizate 5 criterii cu valoare predictivă pentru infecţia sistemică neonatală sunt următoarele:

1. numărul de leucocite $< 5\,000/mm^3$;
2. raportul leucocite nesegmentate/leucocite segmentate $> 0,2$;
3. proteina C reactivă pozitivă (> 5 mg/dl);
4. creşterea nivelului de haptoglobină;
5. VSH > 15 mm/oră.

Dacă rezultatul acestor 5 teste este normal, probabilitatea de sepsis neonatal este nulă. Dacă 3 din cele 5 criterii sunt pozitive, probabilitatea de infecţie sistemică este 90%!

Examene de laborator care demonstrează afectarea multisistemică: examinarea LCR este obligatorie pentru recoltarea de culturi. Valorile obţinute vor fi interpretate adecvat ţinând cont de particularităţile vârstei, ştiind că în mod normal există un grad de pleiocitoză şi creşterea albuminorahiei la nou-născut. LCR cu peste 100 celule/mm^3, cu predominanţa PMN, cu proteinorahie peste 150 mg/dl şi glicorahie sub 40 mg/dl (interpretată cu prudenţă în relaţie cu glicemia) este un examen care pledează pentru diagnosticul de meningită neonatală. Alterarea homeostazei LCR este consecinţa multiplicării germenilor în spaţiul subarahnoidian şi alterării permeabilităţii barierei hematoencefalice, a edemului cerebral şi a tulburării autoreglării fluxului sanguin cerebral. Pentru aceasta au fost incriminaţi atât constituenţii peretelui bacterian (lipopolizaharide, peptidoglicani), cât şi mediatorii proinflamatori ai organismului gazdă (IL-1 – interleukina 1, TNF – factorul de necroză tumorală, PAF – factorul plachetar de activare). Interacţiunea critică între leucocite şi endoteliul microvascular cerebral, efectul antiinflamator al IL-10, activitatea proinflamatorie remarcabilă a IL-8 în LCR şi rolul NO au fost recent reevaluate în înţelegerea fiziopatologiei meningitei bacteriene.

Referitor la obligativitatea efectuării PL la orice nou-născut suspectat de sepsis neonatal, atitudinea modernă este mai nuanţată. Este general acceptat că un nou-născut asimptomatic, cu hemoculturi negative este puţin probabil să prezinte diseminare hematogenă şi culturi pozitive ale LCR. Cazurile sporadice ar putea fi explicate doar prin bacteriemii tranzitorii. În situaţia inversă, un nou-născut aparent asimptomatic dar cu hemoculturi pozitive (la care s-a exclus posibilitatea unei contaminării în cursul recoltării) necesită cercetarea LCR. Uneori rezultatul analizei LCR la nou-născut este dificil de interpretat. Un număr de 25-100 elemente/mm^3 poate fi întâlnit şi în afara meningitei.

În etapa disfuncţiei organice multiple există acidoză (pH sub 7,3), tulburări hidroelectrolitice, retenţie azotată, hipoxie (pO_2 sub 50 mmHg), hipercapnie (pCO_2 peste 50 mmHg), creşterea valorilor bilirubinei (ambele fracţiuni) şi ale transaminazelor serice, scăderea valorilor protrombinei, tulburări ale hemostazei care demonstrează instalarea CDI, trombocitopenie.

Forme clinice localizate de infecţie bacteriană neonatală. În afara infecţiei bacteriene sistemice, descrisă până acum, infecţia neonatală se poate prezenta ca infecţie localizată, situaţie în care examenul clinic poate decela o simptomatologie sugestivă.

- **Meningita purulentă** (etiologia cea mai probabilă fiind streptococul β-hemolitic grup B şi Escherichia coli) însoţeşte adesea şi alte infecţii digestive (meningite „enterice") şi atunci este produsă de Enterobacter, Citrobacter sau Salmonella. Listeria monocytogenes este un agent etiologic relativ frecvent întâlnit în meningita neonatală.

Răspunsul inflamator al meningelui la nou-născut este asemănător cu cel de la adult, dar hidrocefalia este mai probabilă în evoluţie şi grade variate de arterită şi tromboflebită intracraniană sunt întâlnite la un număr mare de copii. Bombarea fontanelei, convulsiile, vărsăturile şi opistotonusul constituie semnele clinice cele mai comune. Puncţia lombară este indispensabilă pentru diagnostic. Meningita cu Listeria debutează primar între a 2-a – a 5-a săptămână de viaţă la nou-născuţii la termen, cu naştere necomplicată. Hipoglicorahia şi proteinorahia cu valori ridicate sunt comune acestor meningite bacteriene. Prognosticul meningitei neonatale este mai sever decât al altor vârste şi complicaţiile urmate de sechele sunt hidrocefalia comunicantă sau nu, surditatea, orbirea. Se consideră că 70% dintre copiii cu meningită cu Escherichia coli au ventriculita constituită în momentul punerii diagnosticului. Mortalitatea este 20-50%, iar sechelele neurologice sau deficitele pshiocomportamentale afectează 35% dintre supravieţuitori, sechele grave fiind semnalate la 5-10% dintre aceştia.

• **Otita medie supurată** la nou-născut constituie o localizare a diseminării septicemice şi este produsă cel mai frecvent de streptococul β-hemolitic grup A, stafilococ şi germeni coliformi. Orice otită supurată la nou-născut va fi evaluată ca o infecţie severă şi tratată în spital cu antibioterapie administrată i.v., altfel există un risc crescut de transformare în otomastoidită.

• **Enteritele grave neonatale** pot fi datorate rotavirusurilor, dar frecvent sunt infecţii cu Escherichia coli enteropatogen sau enterotoxigen. În acest caz, copiii prezintă diaree apoasă şi sindrom grav de deshidratare. Shigella este alt agent etiologic „clasic" al enteritelor neonatale, ca şi Salmonella, Campylobacter şi Yersinia. În orice secţie de nou-născuţi în care au apărut cazuri de enterită se va urmări probabilitatea transmiterii orizontale a infecţiei, prin mâinile personalului. Diferenţierea rapidă între germenii enterotoxigeni şi enteroinvazivi se va face prin coprocitogramă. Izolarea copiilor bolnavi este obligatorie şi măsuri epidemiologice drastice se impun, sepsisul cu punct de plecare infecţia enterală constituind o eventualitate severă şi frecventă în condiţiile maternităţilor din ţara noastră.

• **Infecţia urinară neonatală** (< 3%) este mai obişnuită la băieţi, născuţi din mame cu bacteriurie. 90% din cazuri se datoresc infecţiei cu Escherichia coli, cu antigen K1. Varietăţiile fimbriate se ataşează specific de celulele uroepiteliale. Clinica se confundă cu infecţia sistemică, semnele „de organ" sunt neobişnuite. Asocierea cu icterul este semnalată relativ frecvent. Urocultura pozitivă este examenul cheie pentru diagnostic. Se întâlneşte în sepsis cu debut tardiv.

• **Artrita supurată şi osteomielita** sunt relativ greu de diagnosticat la nou-născut. Agentul etiologic „clasic" este Staphylococcus aureus, dar mai sunt posibile infecţii cu streptococ β-hemolitic grup B, Neisseria gonorrhaeea, Klebsiella, Proteus şi Escherichia coli. De obicei, infectarea se face hematogen, la copiii cu bacteriemie. Osteomielita are localizare metafizară, dar osteomielita proximală femurală şi humerală (unde cartilajul de creştere este intaarticular) se complică cu artrita septică. Artrita septică humerală este greu de diagnosticat şi este sugerată de poziţia braţului care imită paralizia de plex brahial. În orice infecţie septică osteoarticulară primul semn este imobilitatea segmentului respectiv cu aspect pseudoparalitic. Sunt posibile afectări articulare multiple concomitent. Primul examen radiologic este nesugestiv pentru diagnostic, eventual este vizibilă o îndepărtare a periostului de os şi tumefacţia părţilor moi. Puncţia articulară pentru izolarea germenului devine obligatorie. Examenul CT al articulaţiei identifică însă mai bine leziunile osoase precoce. Oricare segment osos poate fi afectat, dar cele mai întâlnite zone de osteomielită sunt regăsite la femur, humerus, tibia, radius şi maxilar. Atrag atenţia imobilitatea segmentului, eventual roşeaţa şi tumefacţia. Artrita septică apare prin contaminare de la osteomielite de vecinătate, pe cale hematogenă sau secundar unor factori traumatici locali. Germenii sunt identici cu cei din osteomielită.

• **Infecţiile cutanate ale nou-născutului** se produc prin localizarea germenilor la acest nivel, unde realizează pustule (fig. 7.4 şi 7.5), vezicule, celulite sau abcese. Germenii cei mai comuni sunt stafilococul auriu, streptococul coagulazo-negativ, dar şi germeni enterici gramnegativi. Pustulele (care apar uneori după un interval liber, după externarea din maternitate) se datoresc infecţiei stafilococice. Stafilococul auriu, producător de toxine realizează leziuni buloase şi suprafeţe întinse dezepitelizate, sugerând arsurile de gradul II. Leziunile cutanate se datoresc toxinei şi nu este surprinzător ca hemoculturile să rămână negative. Celulita este în mod notoriu de etiologie stafilococică şi evoluţia ei prin progresie „în pată de ulei" este patognomonică. Omfalita denumeşte suprainfecţia bontului şi cicatricei ombilicale din care se elimină secreţie purulentă. Zona tegumentelor din jur poate fi edemaţiată şi eritematoasă. Culturile sunt de obicei pozitive pentru germeni grampozitivi sau gramnegativi, inclusiv germeni din grupul Clostridium. Dacă progresia infecţiei nu a fost realizată ne putem aştepta la complicaţii severe, cum ar fi celulita peretelui abdominal, peritonita, flebita venei ombilicale, tromboza venelor hepatice, abcesul hepatic (care survine mai ales după cateterizarea septică a venei ombilicale pentru exanguinotransfuzie sau tratament intrafunicular, de exemplu).

• **Conjunctivita (oftalmia neonatală) şi celulita orbitală** sunt relativ rar întâlnite datorită profilaxiei practicate curent. Oftalmia gonococică devine aparentă în primele 5 zile de viaţă, este bilaterală şi poate conduce la keratită şi orbire. Germenul cel mai întâlnit acum este Chlamydia şi cel mai de temut este Pseudomonas aeruginosa din cauza endoftalmiei necrozante pe care o condiţionează. Con-

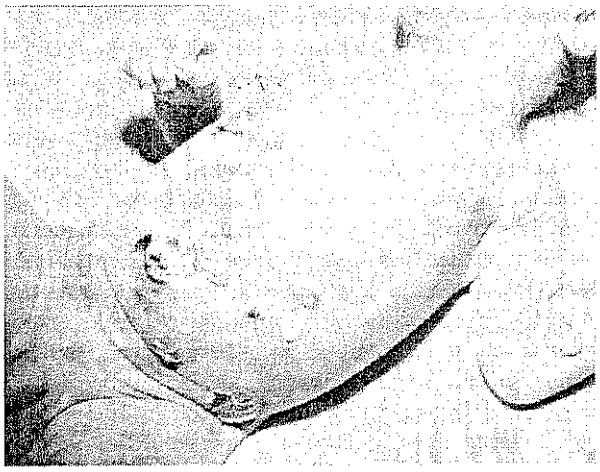


Fig. 7.4 – Pemfigus neonatal. Se remarcă bule, pustule, zone de tegument dezepitelizate.

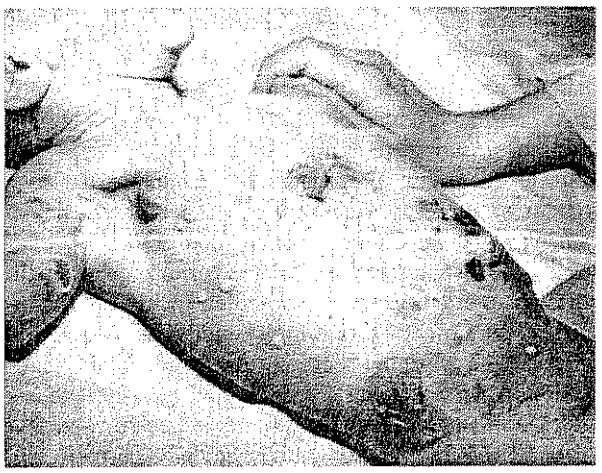


Fig. 7.5 – Pemfigus neonatal.

junctivita cu Chlamydia atrage atenţia în a 2-a, a 3-a săptămână de viaţă prin edemul important al pleoapelor şi secreţia purulentă copioasă. Culturile şi examenul frotiului din secreţie colorat cu Giemsa şi cu albastru de metilen sunt obligatorii, din secreţia conjunctivală. În mod ideal orice gravidă ar trebui cercetată prin culturi endocervicale înainte de naştere, tratamentul parturientelor infectate fiind cea mai bună metodă profilactică pentru infecţia nou-născutului.

Tratament. Tratamentul sepsisului neonatal presupune mai multe obiective conforme cu complexitatea afectării organice şi funcţionale care survine la infecţia sistemică.

1. *Tratamentul antenatal* (in utero) vizează copiii cu risc de infecţie maternofetală cu GBS (sarcină < 37 săptămâni, RPM > 18-24 ore, mamă febrilă în cursul travaliului >38°). Există consens în a se administra mamei terapie antibiotică i.v. în doza de încărcare, fie cu ampicilină 2 g, fie penicilină G 5 milioane U.I., urmată de tratament de întreţinere administrat iv. cu ampicilină 1 g/la fiecare 4 ore, respectiv penicilină G 2,5 milioane U.I. i.v. la fiecare 4 ore, până în momentul delivrenţei. Această metodă a scăzut remarcabil incidenţa sepsisului neonatal precoce cu GBS.

Imediat după naştere se vor recolta hemogramă şi hemocultură tuturor nou-născuţilor din sarcini cu risc de sepsis precoce. Există două posibilităţi:

– nou-născutul este asimptomatic. În acest caz este prudent să primească totuşi timp de 48-72 ore tratament antibiotic i.v. cu ampicilină + gentamicină administrate la 12 ore, până la sosirea rezultatelor de laborator. În acest timp, supravegheat clinic copilul poate rămâne asimptomatic. Dacă culturile sunt negative se sistează antibioterapia;

– nou-născutul are semne clinice: scor Apgar <5, detresă respiratorie precoce; va primi antibioterapia ca în sepsis, deoarece orice nou-născut dintr-o sarcină cu risc este potenţial infectat;

– examinarea LCR se face conform principiilor enunţate. Dacă LCR nu este franc pozitiv pentru diagnosticul de meningită, dar este interpretabil, este prudent ca nou-născutul să fie tratat cu antibiotice timp de 10-14 zile ca într-o meningită.

Atitudinea terapeutică ulterioară depinde de rezultatul examenelor de laborator.

2. *Tratamentul antibacterian* vizează sterilizarea infecţiei şi constă din tratamentul antibiotic şi administrarea de imunoglobuline ca suport pentru anticorpi specifici, cu rol de potenţare a posibilităţilor precare de apărare imunologică de care dispune nou-născutul.

Tratamentul antibiotic va fi început imediat după recoltarea culturilor, în prezenţa unei suspiciuni clinice la care se adaugă „prezenţa" reacţiilor de fază acută, leucocitoză cu predominanţa PMN. În etapa iniţială el este empiric şi „acoperă" un spectru antibacterian al celor mai comuni germeni. Se optează încă pentru asocierea de ampicilină (penicilină) plus aminoglicozide, administrate în PEV la 8-12 ore.

Această etapă este acceptată doar până la obţinerea antibiogramei. Alţi autori preferă „startul" cu

cefalosporine de generaţia a III-a (cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon) care acoperă spectrul antibacterian al germenilor grampozitivi (inclusiv stafilococul auriu, stafilococul coagulazo-negativ) şi al germenilor gramnegativi comuni. Cel mai utilizat pentru nou-născut este cefotaxim. Acest grup de antibiotice se distinge prin eficacitate remarcabilă, toleranţă bună chiar la nou-născut şi o bună difuziune în LCR. Se semnalează însă rapiditate în instalarea rezistenţei germenilor gramnegativi la cefalosporine, de aceea se preferă ca aceste antibiotice să nu facă parte din medicamentele de „start" ale tratamentului „empiric". Condiţiile epidemiologice particulare, cazurile clinic asemănătoare cu germenii deja identificaţi şi sensibilitatea determinată impun uneori această terapie iniţială. Antibioterapia de şoc împotriva stafilococului auriu rămâne oxacilina, nafcilina şi meticilina. Stafilococul rezistent la toate antibioticile betalactamice este cunoscut în literatura mondială ca MRSA *(methiciline-resistant Staphylococcus aureus)*. Pentru acest grup de germeni antibioticul de şoc este vancomicina în administrare i.v., 15 mg/kg la 12 ore pentru prematuri şi la 8 ore pentru nou-născuţii la termen. Stafilococul coagulazo-pozitiv poate fi încă foarte sensibil la penicilină. Pentru speciile rezistente la penicilină se recomandă meticilină, oxacilină şi nafcilină, iar pentru germenii rezistenţi indicată rămâne vancomicina, ca şi în cazul stafilococului auriu.

3. *Imunoterapia sepsisului neonatal:* terapia cu imunoglobulină pentru administrare i.v. (IGIV) imită transportul tansplacentar de imunoglobuline, deoarece nou-născutul este considerat o gazdă cu imunitatea compromisă prin lipsa de dezvoltare a multiplelor componente ale sistemului imun. Există imunoglobuline specifice anti-GBS, dar cel mai curent se utilizează în ţara noastră IGIV nespecifice (preparatul Octagam sau produsul autohton al Institutului Dr. I. Cantacuzino). Se administrează profilactic la prematuri sau curativ în sepsis în doză de 500-750 mg/kg/doză, perfuzată timp de 2-6 ore. Pentru prevenirea septicemiei cu debut tardiv la prematuri se recomandă în doză de 500-750 mg/kg/doză, care începe în zilele a 3-a – a 7-a şi se repetă în funcţie de condiţiile epidemiologice la fiecare 7-14 zile. Administrarea orală de IgA şi IgG exogen pentru prevenirea EUN este eficientă, dacă produsul este accesibil.

Transfuzia de neutrofile în cazurile de sepsis neonatal cu granulocitopenie semnificativă a demonstrat creşterea supravieţuirii, dacă aceasta se datoreşte depleţiei medulare. Acest produs biologic poate avea importante efecte adverse la nou-născut.

4. *Tratamentul şocului septic* este tratat în capitolul următor.

5. *Tratamentul specific al infecţiilor neonatale localizate:* infecţiile cutanate beneficiază de toaletă locală, tratament local cu pulbere de bacitracină şi neomicină (preparatele Neobasept, Baneocin), dar de obicei este necesar tratament parenteral antistafilococic cu oxacilină 50 mg/kg la fiecare 12 ore în prima săptămână, crescând doza la 150-200 mg/kg/zi în 3-4 prize pentru nou-născutul la termen, după prima săptămână de viaţă.

Oftalmia gonococică neonatală confirmată bacteriologic impune tratament cu cefotaxim 100 mg/kg/zi i.v. (i.m.) sau ceftriaxon 125 mg/zi i.m. (i.v.). Dacă suşa este sensibilă la penicilină, doza de 100 000 U.I./kg/zi administrată în două prize zilnice va fi începută imediat după diagnostic. Durata tratamentului este de 7-10 zile.

Osteomielita se tratează iniţial cu oxacilină + gentamicină, până se identifică agentul etiologic şi sensibilitatea acestuia la antibiotice. Durata tratamentului va fi prelungită încă 3-4 săptămâni după dispariţia semnelor clinice locale sau generale. Orice colecţie purulentă (inclusiv intraarticulară) va fi drenată, la nevoie chirurgical. Artrita septică impune imobilizarea articulaţiei.

Meningita neonatală (vezi capitolul 24 „Meningitele purulente").

INFECŢIA VIRALĂ PERINATALĂ

Nou-născutul dobândeşte infecţia virală de la mamă în două situaţii: fie intrauterin, prin transmitere verticală, fie perinatal (intra-partum sau imediat postnatal). Infecţia virală congenitală a fost denumită clasic cu acronimul TORCH, care reprezintă un grup de virusuri: T = toxoplasmoza (care de fapt nu este virus), O = others = altele, R = rubeola, C = virusul citomegalic, H = virus herpetic. Cunoştinţele şi situaţia epidemiologică actuală au lărgit gama agenţilor virali pe care nou-născutul îi poate dobândi perinatal, asfel că TORCH a devenit un concept desuet (mai mult de interes istoric).

Boala incluziilor citomegalice (BIC)

Virusul face parte din grupa virusurilor herpetice, având ca efect citopatologic incluzia intranucleară şi intracitoplasmatică într-o celulă de mari dimensiuni. BIC este specifică speciei şi *nu se transmite prin vectori*, ci doar prin contact interpersonal, sânge sau produse de sânge (transfuzii). Majoritatea formelor clinice sunt asimptomatice, iar formele clinice grave se întâlnesc la gazdele cu imunitatea compromisă, nou-născutul şi fătul fiind incluşi în acest grup. Incidenţa bolii la nou-născut este variabil raportată (1% în S.U.A.). 93% dintre aceştia sunt asimptomatici, 12% dintre cei simptomatici mor şi cei care supravieţuiesc au sechele. Dacă gravida se îmbolnăveşte în oricare moment al sarcinii, ea poate transmite fătului virusul într-un procent de 30-40%. Forma simptomatică clinic, la vârsta de 2 săptămâni se manifestă prin greutate mică la naştere, icter, hepatosplenomegalie, peteşii, anemie, trombocitopenie persistentă şi hiperbilirubinemie mixtă, valori ridicate ale transaminazelor (fig. 7.6). Forma mai puţin severă evoluează cu microcefalie, corioretinită, calcificări periventriculare, retard mental, surditate.

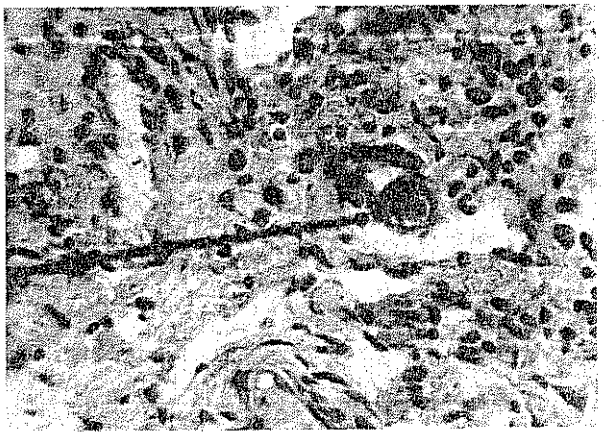


Fig. 7.6 – Boala incluziilor citomegalice. Celulă cu incluzie citomegalică în nucleu (cu aspect de „ochi de bufniţă"). Imagine histologică hepatică la un nou-născut cu infecţie transmisă vertical.

Nou-născutul se poate infecta *intra-partum* cu secreţiile genitale infectate ale mamei sau *post-partum*, prin sânge transfuzional. Infecţia intra-partum poate rămâne asimptomatică, dar cea dobândită prin sânge este gravă mai ales la marii prematuri, care dezvoltă anemie hemolitică, trombocitopenie, hepatosplenomegalie.

Examenul serologic negativ pentru BIC la copil şi mamă exclude acest diagnostic. Interpretarea unei serologii pozitive la nou-născut este dificilă, fiind cunoscut transferul transplacentar de anticorpi IgG. IgM specifici pentru BIC sunt dovezi mai sigure de infecţie, cel mai sigur examen fiind BIC-ADN. Tratamentul specific antiviral cu ganciclovir pentru cazurile sigur diagnosticate este limitat în recomandări din cauza efectelor toxice. Ca alternative au fost propuşi anticorpi monoclonali sau gamaglobulină hiperimună pentru BIC.

Rubeola congenitală

A fost descrisă ca prototip al infecţiilor virale cu transmitere verticală, dacă mamele nu au fost imunizate înainte de sarcină şi se îmbolnăvesc în timp ce sunt gravide. Nou-născutul este excretor de virus rubeolic şi poate fi o sursă de infecţie. Îmbolnăvirea mamei înainte de 3 luni de sarcină creşte riscul infecţiei congenitale la 80%, iar fătul suferă de malformaţii congenitale de cord şi surditate în 100% din cazuri.

Afectarea multiorganică manifestată ca sindrom plurimalformativ se datoreşte obstrucţiei vasculare prin necroze ale endoteliului. Trombocitopenia tranzitorie neonatală poate fi una din manifestările clinice. Alte localizări sunt pneumonia interstiţială, boala congenitală de cord (persistenţa canalului arterial, stenoza arterei pulmonare, anomalii ale arcului aortic, defectul septal ventricular), hepatita neonatală cu hepatomegalie şi hiperbilirubinemie. Afectarea oculară este reprezentată de retinita cu imagine de „sare şi piper", în timp ce cataracta congenitală va fi diagnosticată după perioada neonatală. Cunoscutul sindrom Gregg al rubeolei congenitale este evident după perioada neonatală şi constă din surditate (87%), boală congenitală de cord (46%), retard mental sever (38%) şi cataractă sau glaucom (34%). Afectarea oculară este cea mai comună secheală de care suferă cei care au fost infectaţi transplacentar cu virus rubeolic.

Diagnosticul postnatal de rubeolă congenitală se poate susţine prin izolarea virusului rubeolic din secreţiile orofaringiene şi urină, detecţia anticorpilor specifici IgM antirubeolici din sângele cordonului

ombilical şi persistenţa postnatală a titrurilor ridicate de anticorpi antirubeolici, dincolo de perioada în care se poate suspecta transferul transplacentar de IgG de origine maternă.

Nu există nici un tratament specific al rubeolei congenitale. Prevenţia prin imunizarea activă a populaţiei susceptibile pare metoda cea mai eficientă de profilaxie. Imunizarea vaccinală în timpul sarcinii este contraindicată din cauza riscului fetal.

Infecţia HIV

(Vezi capitolul 12 „Sindromul imunodeficienţei dobândite la copil".)

Infecţia cu virus herpetic

Dintre cele două tipuri de virus herpetic (VHS tip 1 şi VHS tip 2), nou-născutul este susceptibil să se infecteze cu virusul herpetic tip 2 la trecerea prin filiera pelvigenitală a unei mame infectate (calea de transmitere a acestui tip de virus este cea sexuală). Nu toate femeile serologic pozitive pentru HSV (herpes simplex virus) tip 2 au manifestări clinice sau acestea au aspect de leziuni atipice. Mamele infectate în timpul sarcinii (infecţie maternă primară) au cel mai mare risc de a transmite copilului infecţia intra-partum. Transmiterea transplacentară a VHS este foarte rară. Manifestarea clinică la nou-născut constă din leziuni cutanate, mucocutanate (veziculele recurente în 90% din cazuri), keratoconjunctivite. Afectarea nervoasă cu tablou de encefalită este posibilă şi în afara asocierii cu manifestări cutanate (1/3 dintre nou-născuţii infectaţi). Sechelele neurologice sunt grave. Forma clinică cea mai gravă este cea de infecţie diseminată (mortalitate >50%), care debutează din prima săptămână de viaţă cu pneumonie, encefalită, disfuncţie organică multiplă, CDI, şoc, hepatită. Examinarea LCR evidenţiază creşterea proteinorahiei şi pleiocitoză. IgM specifici nu pot fi detectaţi înainte de 3 săptămâni, iar izolarea virusului herpetic este dificilă. Mortalitatea este foarte ridicată în formele diseminate şi terapia cu aciclovir, 45-60 mg/kg/zi pare a fi eficace şi relativ bine tolerată. Pentru formele clinice cu manifestări cutanate exclusive se pot utiliza doze mai mici (10-15 mg/kg a 8 ore, timp de 10-14 zile).

Orice parturientă cu leziuni genitale suspecte de herpes genital va naşte prin secţiune cezariană, chiar dacă se prezintă cu membrane amniotice rupte (< 24 ore!).

Infecţia cu virusurile hepatitice

Virusul hepatitei A (VHA) nu se transmite transplacentar, ci doar pe cale fecal-orală. Dacă parturienta suferă de VHA în ultimele 2 săptămâni de gestaţie, există risc de infectare perinatală a nou-născutului şi este recomandat ca acesta să primească imunoglobuline specifice i.m., imediat după naştere.

Virusul hepatitei B (VHB) se transmite nou-născutului în special în timpul travaliului (intra-partum), în timp ce acesta se poate contamina cu sângele infectat al mamei. Transmiterea transplacentară argumentată în deceniul anterior este probabil mai puţin frecventă decât se credea, dar oricum posibilă (demonstrată în ţările cu mare portaj antigenic). Hepatita acută virală cu VHB în primul trimestru al sarcinii nu este riscantă pentru făt deoarece anticorpii anti-VHB au timp să acţioneze. În schimb, o infecţie acută dobândită în ultimul trimestru al gestaţiei creşte riscul transmiterii verticale la 50-75%. Vaccinarea antihepatită virală B efectuată tuturor nou-născuţilor în a 3-a zi de viaţă are rolul profilaxiei infecţiei perinatale. Prematurii vor fi vaccinaţi la vârsta de 2 luni (la externarea din maternitate). Pentru copiii născuţi din mame AgHBs pozitive imunizarea cu imunoglobulina specifică (HBIG) va fi făcută imediat după naştere, concomitent cu vaccinarea. Naşterea prin secţiune cezariană a scăzut remarcabil infectarea perinatală la femeile cu serologie hepatitică pozitivă. Cercetarea antigenelor virale hepatitice oricărei femei gravide devine obligatorie în ţările cu procent ridicat de portaj. Deşi AgHBs a fost detectat în laptele de femeie, vaccinarea tuturor nou-născuţilor permite fără riscuri continuarea alimentaţiei naturale, în special în ţările în curs de dezvoltare.

Virusul hepatitei C (VHC) se transmite rar transplacentar, aşa cum o dovedesc studii foarte recente cu metode foarte sofisticate de determinare (VHC-ARN sau PCR). Acest risc nu depăşeşte 0-12% cu condiţia ca mama să fie HIV-negativă. Riscul este mai mare dacă naşterea decurge pe cale vaginală şi nu prin operaţie cezariană iar riscul transmiterii VHC prin

laptele matern este necodificat (incert). Cantitatea de virus din organismul matern influenţează procentul de risc de infecţie la făt.

ALTE INFECŢII TRANSMISE VERTICAL

Sifilisul congenital

Se datoreşte transmiterii transplacentare a spirochetei Treponema pallidum. O recrudescenţă particulară a cazurilor a fost înregistrată în ultimul deceniu atât în ţara noastră, cât şi în lume. În majoritatea cazurilor boala a fost dobândită de mamă în cursul sarcinii. Mamele sunt cunoscute cu serologie pozitivă pentru lues sau nu, deoarece o testare negativă la începutul sarcinii nu este repetată de obicei şi la sfârşitul ei. Lipsa de testare a tuturor gravidelor, tratamentul incomplet al celor seropozitive sau lipsa oricărui tratament adresat mamei bolnave explică existenţa cazurilor de sifilis congenital. Asocierea şi a altor boli cu transmitere sexuală este de aşteptat în condiţii de sărăcie şi promiscuitate, dintre care infecţia HIV este cea mai temută.

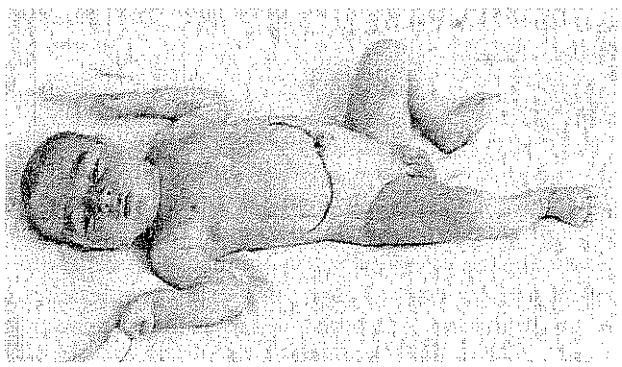
Diagnostic: orice gravidă va fi testată serologic pentru lues la începutul sarcinii şi după 28 săptămâni de gestaţie (această recomandare este reţinută doar pentru persoanele sau comunităţile cu risc). Dacă nu există nici o testare serologică cunoscută, aceasta va fi făcută obligatoriu în momentul naşterii. Cele mai utilizate teste de diagnostic sunt cele serologice, netreponemice, ca VDRL (*veneral disease research laboratory*), care măsoară anticorpii îndreptaţi împotriva antigenului Treponemei pallidum. Acest titru (>1/16) creşte după infecţie şi scade sub acţiunea tratamentului (perioada de negativare este de 1 an pentru sifilis primar şi de 2 ani pentru sifilis secundar). Se vor exclude testele biologice fals pozitive (hepatită, mononucleoză, endocardită, boli autoimune sau ale ţesutului conjunctiv). Dintre testele treponemice, citâm FTA-Abs (*fluorescent treponemal antibody absorbtion test*) sau MHA-TP (*microhemaglutination assay for antibody to T. pallidum*). Ele rămân pozitive toată viaţa şi nu pot fi utilizate pentru monitorizarea evoluţiei bolii.

Orice nou-născut cu mamă seropozitivă, netratată sau tratată în ultimele luni de sarcină, va fi testat serologic pentru sifilis din sânge şi LCR. Deoarece anticorpii specifici IgG de origine maternă traversează placenta, atât testele netreponemice, cât şi cele treponemice pot fi pozitive în primele 2-4 luni la nou-născut, fără ca acesta să fie infectat. Testarea lunară va demonstra persistenţa şi creşterea titrului după acest interval la copilul infectat. Detectarea IgM specifici la nou-născut constituie un argument pentru sifilis congenital, deoarece IgM nu traversează placenta. Dintre celelalte examinări necesare se citează radiografiile osoase (care pot evidenţia periostita sau osteocondrita luetică), examenul oftalmologic şi determinarea proteinorahiei (> 40 mg/dl) care, alături de creşterea numărului de celule mononucleare din LCR (> 20/mm^3), permite susţinerea diagnosticului.

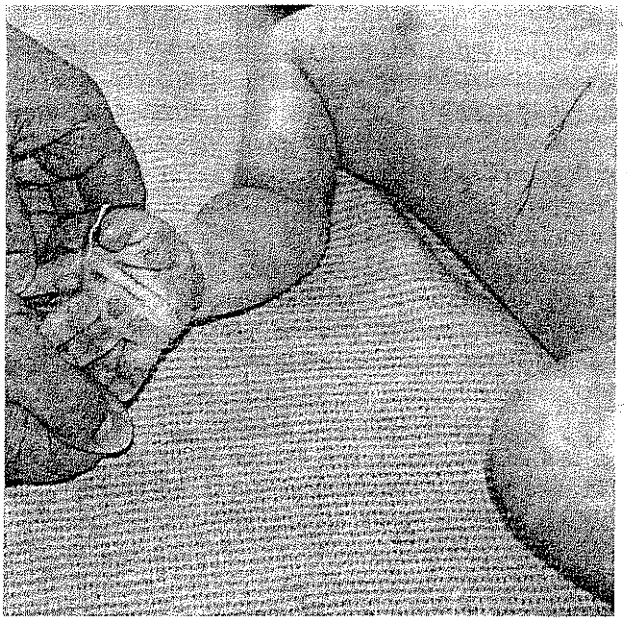
CDC Atlanta Georgia a rezumat în anul 1989 criteriile de diagnostic pozitiv pentru sifilisul congenital. Cazurile *definite* sunt doar acelea în care Treponema a putut fi vizualizată în secreţii sau ţesuturi! Cazurile *suspecte* sunt cele simptomatice sau asimptomatice la naştere, dar ale căror mame au serologie pozitivă.

Clinică: semnele clinice de sifilis congenital sunt următoarele: rinita persistentă (unilaterală), hepatosplenomegalia, limfadenopatia, anemia, icterul, ascita, corioretinita, osteocondrita şi periostita, meningita, greutatea mică la naştere, placenta foarte mare, pemfigusul palmoplantar (fig. 7.7 A şi B).

Tratamentul nou-născutului: dacă serologia este negativă şi copilul este asimptomatic, acesta nu trebuie tratat, dar va fi testat lunar dacă provine dintr-o populaţie cu risc crescut. Serologia pozitivă + semnele clinice sugestive prezente impun tratamentul copilului. Cea mai dificilă decizie este cea de a trata un nou-născut asimptomatic dar cu serologie pozitivă, aceasta putând fi datorată transferului pasiv de anticorpi materni. Atitudinea curentă este aceea de a trata aceşti copii ca şi cum ar fi infectaţi mai ales dacă mama nu a fost corect tratată sau tratamentul ei nu poate fi validat. Se va trata cu penicilină cristalină 100 000-150 000 U.I./kg/zi, administrată i.v. (i.m.) în două prize, la 12 ore, timp de 10-14 zile, sau o doză unică de 150 000 U.I./kg/zi. Dacă există documentate anomalii ale LCR durata tratamentului se prelungeşte 4 săptămâni, dar în ultimele două săptămâni doza de penicilină scade la 50 000 U.I./kg/zi în 2-3 doze zilnic (i.v., i.m.). Pentru cazuri suspecte



A



B

Fig. 7.7 – A: Sifilis congenital, icter, hepatosplenomegalie enormă, erupţie micropapuloasă. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Gr. Alexandrescu Bucureşti.) B: Sifilis congenital. Pemfigus palmoplantar. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Gr. Alexandrescu Bucureşti.)

dar nedemonstrate se acceptă şi o administrare unică de benzatilpenicilină de 50 000 U.I./kg/i.m.

Toxoplasmoza congenitală

Zoonoză produsă de Toxoplasma gondii, este variabil raportată în diferite perimetre geografice, în relaţie cu clima şi obiceiurile alimentare. Dintre ţările Europei, Franţa a raportat o seropozitivitate de 63%. *Transmiterea transplacentară a infecţiei se face doar în condiţiile în care gravida a devenit seropozitivă în timpul sarcinii, dar riscurile sunt mai ridicate dacă infectarea mamei a avut loc în primele luni de gestaţie.* Riscul de îmbolnăvire a următorului copil este zero. Într-o sarcină gemelară există posibilitatea ca unul dintre copii să rămână neinfectat. Traversarea placentei are loc doar în cursul parazitemiei acute. Chisturile pot fi apoi regăsite în diferite organe, unde persistă toată viaţa. Semne clinice de îmbolnăvire se semnalează doar la gazde cu imunitatea compromisă sau la făt şi nou-născut, de aceea infectarea mamei în cursul sarcinii rămâne adesea necunoscută (asimptomatică sau paucisimptomatică). Anticorpii IgG de origine maternă pot traversa placenta fără a fi dovadă de infecţie neonatală. Transmiterea verticală are loc într-un procent de 30-40% dacă mama a devenit seropozitivă în timpul sarcinii. Infectarea produsului de concepţie în primul trimestru se poate solda cu moartea fătului în uter, iar în următoarea perioadă, cu semne clinice în care domină manifestările neurologice şi oftalmologice. Dintre acestea cele mai comune sunt icterul, hepatosplenomegalia, trombocitopenia, calcificările intracraniene (fig. 7.8), hidrocefalia, microcefalia, convulsiile, corioretinita (care poate apărea la intervale variabile de momentul naşterii - luni-ani!). 80-90% dintre nou-născuţii infectaţi sunt asimptomatici la naştere, dar mai târziu dezvoltă manifestări neurologice şi mai ales oftalmologice.

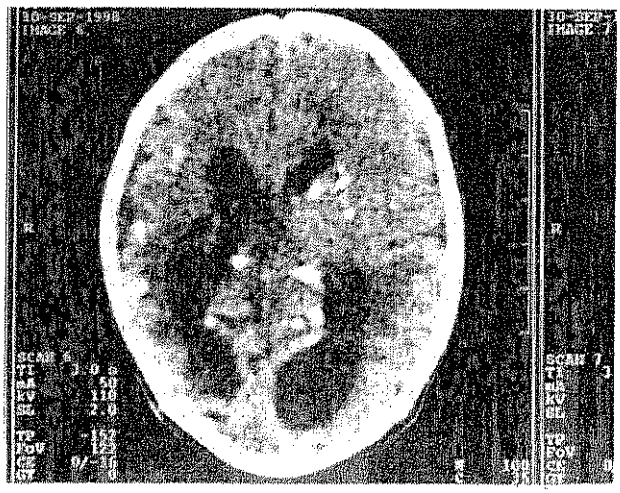


Fig. 7.8 – Computer-tomografie cerebrală într-un caz de toxoplasmoză congenitală. Se remarcă numeroase calcificări intracraniene şi hidrocefalie.

Serologia pozitivă a mamei, dar cu IgM negative pledează pentru infectarea acesteia înainte de sarcină şi deci nu există risc pentru nou-născut. Dacă mama are serologie pozitivă (ELISA), dar şi IgM specifice există posibilitatea ca infecţia să fi avut loc recent şi atunci există risc pentru îmbolnăvirea fătului. Creşterea titrului în interval de 3-4 săptămâni (test Sabin-Feldman pozitiv + IgM specifice) pledează pentru infecţie acută a mamei. Riscul scade remarcabil dacă mama este tratată cu spiramicină, 1 g la 8 ore, alternând la interval de 3 săptămâni cu combinaţia pirimetamină + sulfinamidă.

Există consens de a trata toţi nou-născuţii seropozitivi, cu IgM specifice la testul ELISA pentru toxoplasmoză, simptomatici sau asimptomatici la naştere. Se recomandă sulfadiazină 50 mg/kg, de 2 ori/zi şi pirimetamină 1 mg/kg/zi, timp de 2 luni, urmate de administrarea de pirimetamină 1 mg/kg/zi, o zi da şi una nu, timp de 10 luni. Dacă apar efecte hematologice adverse se recomandă acid folinic (Leucovorin) 5-10 mg, de 3 ori pe săptămână. Asocierea tratamentului medicamentos timp de 1 an, cu supraveghere oftalmologică şi neurologică activă constituie recomandările cele mai recente în tratamentul toxoplasmozei congenitale. Pirimetamina poate induce neutropenie, de aceea se impune uneori sistarea temporară a terapiei şi creşterea dozei de Leucovorin. Nici un medicament nu reuşeşte însă sterilizarea completă a chisturilor parazitului de la nivelul retinei, astfel că reactivarea bolii rămâne totdeauna posibilă. Medicul se află în dilema de a administra cure prelungite de chimioterapice pentru a preveni recăderile şi de a gestiona efectele adverse. Clindamicina a fost recent propusă în protocolul terapeutic la sugar, într-o cură cu durată de 3-4 săptămâni.

ENTEROCOLITA ULCERONECROTICĂ (EUN)

Descrisă în 1960, patogenia acestei afecţiuni nu este perfect înţeleasă nici în prezent. Incidenţa EUN pare să fie de 10% printre prematurii cu greutate foarte mică la naştere (VLBW), grevată de o mortalitate ridicată (10-15%). EUN trebuie prevenită, tratamentul fiind extrem de dificil.

Cauza exactă a acestei afecţiuni ramâne necunoscută.

Patogenie. (1.) *Prematuritatea* şi greutatea foarte mică la naştere (mai mic de 1 500 g) sunt factorii de risc cei mai importanţi, EUN fiind întâlnită în procent de 80% la VLBW. Există probabil diferenţe între patogenia EUN pentru nou-născuţii cu greutate normală şi cei cu greutate foarte mică la naştere. Nou-născuţii la termen cu probleme de asfixie – hipoxie perinatală dezvoltă EUN în prima săptămână de viaţă. Pentru prematuri, maturitatea per se a tractului gastrointestinal este considerată un factor de risc şi boala debutează la aceştia în primele 2 săptămâni de viaţă.

(2.) *Imaturitatea mecanismelor de apărare ale tractului gastrointestinal* a fost evocată ca factor de risc, colonizarea bacteriană a intestinului prematurului favorizând în aceste condiţii agresiunea bacteriilor şi toxinelor. Hipoclorhidria gastrică, caracteristică acestei vârste favorizează colonizarea enterică. Se asociază acţiunea proteolitică scăzută a fermenţilor pancreatici, motilitatea intestinală redusă, toţi aceşti factori favorizând o creştere aberantă a florei de colonizare normală a tractului gastrointestinal în primele zile de viaţă. Astfel, intestinul este mai permeabil pentru bacterii şi endotoxine, consecinţa unui sistem local de apărare deficitar (cantitate redusă de IgA secretor, număr scăzut de limfocite B şi T).

(3.) *Rolul bacteriilor şi toxinelor:* dintre germenii cei mai incriminaţi au fost cei din genul Clostridium care infectează preferenţial ţesuturile ischemice. Clostridium perfringens face parte însă din flora intestinală normală a nou-născutului. Stafilococul coagulazo-negativ şi stafilococul auriu, ambii germeni producători de delta-toxine (citolitice), au fost sugeraţi de asemenea ca posibili agenţi etiologici ai EUN. Toxinele germenilor gramnegativi care traversează cu uşurinţă mucoasa intestinală a prematurilor se adaugă cohortei de germeni incriminaţi în producerea EUN, dintre care germenii din genul Klebsiella, alături de Escherichia coli şi Salmonella sunt cei mai frecvent citaţi.

(4.) *Rolul mediatorilor inflamaţiei:* în apariţia necrozei ischemice intestinale care caracterizează EUN au fost incriminaţi mediatorii inflamaţiei de tip TNFα (factor de necroză tumorală α) şi PAF (factor de activare plachetară). Se consideră (1998) că rolul acestor mediatori este crucial în patogenia EUN.

(5.) *Rolul radicalilor de oxigen şi al injuriei ischemie-reperfuzie:* injuria ischemie-reperfuzie intestinală

a fost invocată în patogenia EUN, subliniindu-se rolul preponderent al radicalilor de oxigen. Hipoxia şi ischemia tractului gastrointestinal scad fluxul sanguin mezenteric, cresc rezistenţa vasculară în teritoriu, având ca efect scăderea aportului de oxigen tisular. Injuria hipoxică are ca reprezentanţi necroza şi ulceraţiile intestinale. Reperfuzia agravează afectarea tisulară prin intervenţia factorilor de origine endotelială. Unele boli congenitale cianogene, caracterizate prin hipoxie severă au fost recunoscute ca posibili factori asociaţi în apariţia EUN.

6. *Alimentaţia enterală precoce* cu volume mari (creşteri zilnice de peste 35-60 ml/kg/zi), cu formule, a fost incriminată de asemenea în apariţia EUN la VLBW. Nu există dovezi sigure că alimentaţia cu lapte uman constituie un factor protector. A fost evocată însă compoziţia hiperosmolară a unor formule şi rolul proteinelor laptelui de vacă. Prematurii foarte mici nu au capacitatea să digere complet hidraţii de carbon şi proteinele din lapte. Motilitatea intestinală afectată şi ea (staza) invită microflora intestinală să atace aceste resturi nedigerate de substanţe nutritive, contribuind la apariţia unui mediu intestinal cu acţiune nocivă. Oricum, EUN a fost semnalat totdeauna la prematurii care au primit deja alimentaţie orală. Dacă se ia în studiu doar acest parametru, VLBW au o incidenţă EUN majorată la 15% la copiii alimentaţi oral.

În concluzie, în patogenia EUN a fost invocat rolul infecţiei, al imaturităţii imunologice a tubului digestiv, al alimentaţiei enterale precoce cu volume mari şi al unor factori locali vasculari. Se realizează malabsorbţie la lactoză, producţie excesivă de gaze, distensie intestinală, stază şi ileus paralitic. Distensia intestinală contribuie suplimentar la compromiterea irigaţiei intestinale. Relaţia între ischemie, hipoxie tisulară şi apariţia necrozelor intestinale rămâne a fi suplimentar documentată. Datele obţinute experimental sugerează că reducerea aportului de oxigen compromite funcţia şi viabilitatea intestinului. EUN este rezultatul unor interacţiuni complexe între organismul imatur al prematurului cu deficienţe de apărare imună, cu bacterii enterale, toxine bacteriene şi factori vasculari. Se admite că EUN este o boală multifactorială, dar că rolul primordial este deţinut de ischemia intestinală şi germenii bacterieni. Toate teoriile evocate nu pot explica suficient apariţia EUN la nou-născuţii la termen.

Clinică. Diagnosticul precoce este dificil, dar esenţial pentru momentul instituirii terapiei adecvate. Dintre semnele sistemice care anunţă boala, sunt citate instabilitatea termică, iritabilitatea, crizele de apnee, hipotensiunea, acidoza, oliguria, sângerările. Semnele gastrointestinale constau din reziduu gastric între mese (sesizat cu ocazia gavajului intermitent), vărsături, distensie abdominală (ileus paralitic cu dispariţia zgomotelor intestinale la auscultaţie), scaune sanguinolente sau melenă, schimbarea culorii şi consistenţei peretelui abdominal. Semnele clinice de sepsis neonatal se suprapun tabloului clinic descris şi separarea clinică a celor două entităţi având numeroase elemente comune este dificilă. Diagnosticul clinic nu poate fi confirmat de nici un semn paraclinic, patognomonic modificat. Sângerările rectale, trombocitopenia şi acidoza metabolică asociată unei hiponatremii refractare constituie cele mai frecvente manifestări întâlnite. Radiografia abdominală poate obiectiva distensia gazoasă a anselor intestinale (fig. 7.9), eventual pneumoperitoneu în caz de perforaţie intestinală (fig. 7.10). Se recomandă radiografii în incidenţe laterale.

Stadiile evolutive Bell ale EUN:

Stadiul I – Suspiciune clinică.

Stadiul II – Semne clinice definite şi modificări radiologice sugestive.

Stadiul III – Perforaţie intestinală demonstrabilă clinic şi radiologic (survine în 20-30% din cazuri) (vezi fig. 7.9).

În absenţa sângerării digestive, diareea este un mod neobişnuit de debut în EUN. Pneumoperitoneul demonstrat radiologic va fi distins de ileus meconial perforat.

Tratament. Semnele clinice sugestive impun începerea terapiei şi anticiparea posibilelor complicaţii. *Susţinerea funcţiei aparatului cardiovascular* (şoc, hipotensiune) este adesea necesară, cu linie venoasă continuă obligatorie. Sunt obligatorii, de asemenea,[1] umplerea patului vascular cu perfuzii de plasmă proaspătă (10 ml/kg) ca sursă de factor de coagulare,[2] suport farmacologic cu dopamină (3-5 µg/kg/min) care ameliorează irigaţia mezenterică.[3] Acidoza va fi tamponată cu soluţii de bicarbonat administrate în doze de 2 mEq/kg, la fiecare 6-8 ore până la normalizarea pH-ului seric.[4] Glicemia va fi monitorizată şi menţinută la >50 mg/dl.

Suspendarea nutriţiei enterale se recomandă în toate schemele terapeutice şi atunci singura variantă este alimentaţia parenterală totală. Aportul caloric

Fig. 7.9 – Enterocolită ulceronecrotică la un prematur. Radiografia abdominală evidenţiază anse intestinale mult destinse. Imagini de stază intestinală „în cuiburi de rândunică".

Fig. 7.10 – Enterocolită ulceronecrotică, acelaşi caz după 24 ore de evoluţie. Pneumoperitoneu evident la radiografia abdominală.

minim care trebuie asigurat este de 110 cal/kg/zi, asigurat de soluţiile de glucoză, hidrolizat proteic ± emulsii de lipide.

Administrarea de antibiotice cu spectru larg care vizează germenii gramnegativi (ampicilina, gentamicina, clindamicina şi mai ales cefalosporinele de generaţia a III-a) va fi începută cât mai repede posibil, chiar dacă culturile sunt pozitive în doar 40% din cazuri. Antibioterapia va fi administrată în medie 14 zile; asocierea unor antibiotice pe cale orală nu pare indicată.

Disfuncţia hematologică impune adesea intervenţie terapeutică. Trombocitopenia persistentă obligă la transfuzie de masă trombocitară, iar alterarea funcţiei de coagulare, la transfuzii cu sânge proaspăt şi plasmă proaspătă. Administrarea de vitamina K parenterală este necesară mai ales la copiii la care s-a sistat alimentaţia enterală.

Administrarea de gamaglobulină i.v. pare a fi benefică, având aceleaşi indicaţii ca şi sepsisul neonatal.

Tratamentul chirurgical se impune în caz de perforaţie intestinală dovedită (radiografie, paracenteză pozitivă) sau agravare progresivă a stării generale. Momentul operaţiei este dificil de hotărât, dar se vor avea în vedere semnele de peritonită (ascita, masa abdominală palpabilă, induraţia peretelui abdominal), trombocitopenia persistentă, şocul rezistent la tratament, trombocitopenia şi acidoza metabolică refractară. Scopul tratamentului chirurgical este excizia zonei necrotice intestinale şi efectuarea unei ileostomii, urmată de reanastomoza intestinală în-

tr-un al doilea timp. Excizia prea largă a intestinului (uneori absolut necesară) scade şansele de supravieţuire.

Realimentarea enterală va fi începută extrem de prudent, după circa 2 săptămâni, eventual cu o formulă cu puţină lactoză sau chiar cu dietă elementală la început.

Prognostic. 4% dintre copii fac EUN recurentă fără a se putea pune în evidenţă vreun factor favorizant. Prognosticul depinde de forma clinică, stadiul III având prognosticul cel mai rezervat. Rezecţia intestinală se poate solda cu tulburări de creştere, sindrom de intestin scurt, malabsorbţie sau diaree cronică. 25-35% dintre copii dezvoltă stricturi intestinale cu sau fără tratament chirurgical asociat.

Prevenirea EUN se va avea în vedere la orice VLBW.

Corticosteroizii administraţi mamei prenatal sunt reputaţi a favoriza maturaţia gastrointestinală (similar cu ceea ce se obţine pentru secreţia de surfactant). Se pare că aceştia accelerează maturarea intestinului subţire, care se constituie astfel ca o barieră pentru absorbţia macromoleculelor. Au şi acţiune antiinflamatorie (inhibă fosfolipaza A2, enzimă importantă cu rol în producerea PAF). *Dexametazona administrată în cursul primei săptămâni de viaţă la prematurii cu greutate foarte mică la naştere reduce în mod semnificativ incidenţa şi severitatea EUN*, aşa cum au demonstrat studii foarte bine documentate. Administrat mamei prenatal, pare să aibă eficacitate superioară!

Alimentaţia enterală: rolul preventiv al alimentării VLBW cu lapte de mamă nu a fost dovedit, în ciuda numeroşilor factori imunoprotectori pe care îi asigură. Administrarea prudentă de cantităţi mici de lapte, în special dacă este vorba de formule, care vor fi crescute zilnic într-un ritm foarte lent, pare să prevină EUN.

Administrarea orală de preparate care conţin IgA secretorie sau o combinaţie de IgG + IgA pare a avea efect benefic. Administrarea orbă de antagonişti de PAF, aşa cum o dovedesc deocamdată doar studiile experimentale, ar putea preveni EUN. Nu există studii umane de acest tip, deşi antagoniştii de PAF se experimentează larg în prevenirea astmului la copil. Se preconizează în viitor administrarea pe cale orală de enzime antioxidante umane în scop profilactic.

ŞOCUL NEONATAL

Şocul poate fi definit ca o disfuncţie circulatorie acută care conduce la aport inadecvat de oxigen şi substanţe nutritive la nivelul ţesuturilor.

Etiologie: se descriu clasic trei tipuri de şoc, în funcţie de etiologie, care pot fi regăsite şi la nou-născut.

Şocul hipovolemic este cea mai frecventă cauză de şoc întâlnită la nou-născut. Survine cu pierderi de sânge, plasmă sau lichid extracelular. Dintre cauzele cele mai frecvente se pot cita hemoragia placentară (abruptio placentae – placenta praevia), hemoragia fetomaternă, transfuzia între gemeni, hemoragiile cerebrale, pulmonare sau intraabdominale, CID la nou-născut, sindromul acut de deshidratare, prin aport inadecvat sau pierderi insensibile cu volum mare, întâlnite în special la prematurii cu greutate foarte mică la naştere (< 1500 g).

Tulburări de distribuţie a masei circulante ca în şocul septic: endotoxina produce vasodilataţie, astfel că se realizează dezechilibre între conţinut şi conţinător, chiar dacă nu au avut pierderi de lichide. În afară de endotoxina bacteriană mai pot fi incriminate şi alte substanţe vasoactive care se eliberează în timpul infecţiilor sistemice, cum sunt oxidul nitric, serotonina, prostaglandinele, histamina. Dintre cauzele mai rare se poate cita vancomicina, care, administrată la nou-născut, poate produce o insuficienţă circulatorie acută sau unele anestezice sau relaxante musculare administrate mamei.

Şocul cardiogen este mai rar decât la alte vârste, deşi contractilitatea miocardică poate fi deprimată în infecţiile bacteriene sau virale sistemice. Bolile congenitale de cord de tip întoarcere venoasă pulmonară anormală, atrezie de tricuspidă, sindrom de cord stâng hipoplastic, stenoză aortică, stenoză valvulară pulmonară strânsă, coarctaţie de aortă de tip infantil şi tulburări de ritm supraventriculare-necontrolate, cu debut intrauterin uneori pot conduce la acest tip de şoc.

Tablou clinic: elementele definitorii ale şocului sunt tahicardia şi hipotensiunea arterială, dar sunt evidente şi alte semne, printre care: culoarea palid cianotică a tegumentelor trădând o perfuzie neadecvată, extremităţile reci, oliguria, letargia, coma. Irigarea inadecvată conduce curând la sindromul insuficienţei multiorganice cu afectarea în cascadă a tuturor organelor şi sistemelor. Edemul pulmonar

acut este expresia unui debit cardiac scăzut. Disfuncţia renală conduce curând la dezechilibre hidroelectrolitice şi metabolice, acidoză gravă, afectarea hepatică condiţionează sindromul citolitic. Se adaugă anemie, trombocitopenie, sângerări pulmonare şi digestive şi curând manifestările de suferinţă multiorganică nu mai pot fi stăpânite şi echilibrate.

Monitorizarea nou-născutului cu şoc neonatal impune cunoaşterea unui minim de parametri: ritm cardiac, tensiune arterială, oximetrie, presiune venoasă centrală (care trebuie menţinută la 5,8 mmHg), echilibru acidobazic, glicemie, uree, ingesta, excreţie, greutate zilnică.

Tratamentul presupune linie venoasă continuă prin care să fie perfuzate volume de lichid care pot ajunge la 120-150 ml/kg/zi la prematurii sub 1000 g, 100-120 ml/kg/zi pentru greutatea de 1000-1500 g şi 80-120 ml/kg/zi pentru copiii cu greutate peste 1,5 kg. Oliguria prin factori prerenali răspunde prompt la măsurile de umplere a patului vascular.

Corectarea acidozei, hipoxiei şi hipoglicemiei ameliorează prompt debitul cardiac. Acidoza metabolică cu scăderea pH-ului la 7,2 necesită corecţia cu soluţie de bicarbonat de sodiu în doză de 1,2 mEq/kg. Tetania postacidotică poate fi prevenită prin perfuzia de 1,2 ml/kg calciu gluconic 10%.

Corticoizii pentru administrare i.v. (hidrocortizon, dexametazonă) sunt utili la prematurii cu greutate mică la naştere, cu hipotensiune refractară la administrarea de lichide şi vasopresoare; deşi au fost utilizaţi în sepsis, sunt contestaţi ca eficacitate, deoarece de obicei sunt administraţi tardiv, după ce cascada mediatorilor inflamatori este în plină desfăşurare.

Aminele simpaticomimetice, cu acţiune de scurtă durată, relativ uşor de manipulat ca doză chiar pentru prematurii cu greutate foarte mică, sunt recomandate curent în şocul neonatal.

Dopamina (catecolamină naturală) acţionează asupra receptorilor specifici în funcţie de doza administrată. Dozele mici: 0,5-2 μg/kg/minut, stimulează receptorii periferici de dopamină şi cresc fluxul sanguin renal, mezenteric şi coronar. Dozele intermediare: 2-6 μg/kg/minut, au efecte inotrop şi cronotrop pozitive determinând stimularea receptorilor β_1 şi β_2. Dozele mari de dopamină: 6-10 μg/kg/minut, stimulează receptorii α_1 şi α_2 adrenergici, producând vasoconstricţie şi creşterea rezistenţei vasculare periferice, favorizând o întoarcere venoasă crescută.

Dobutamina este o catecolamină sintetică cu efect inotrop pozitiv care nu creşte ritmul cardiac. În doză de 5-15 μg/kg/minut, în afară de creşterea contracţiei miocardice, scade rezistenţa vasculară sistemică.

Ambele tipuri de catecolamine trebuie administrate obligatoriu cu pompa de perfuzie, fără de care o doză corectă, optimă nu poate fi calculată. Se pot asocia ambele medicamente în tratamentul şocului neonatal, vizându-se creşterea debitului cardiac prin acţiunea inotrop pozitivă a dobutaminei şi prevenirea vasoconstricţiei care s-ar putea asocia dozelor mari de dopamină.

ICTERUL NEONATAL

Există o mare varietate etiologică a icterelor neonatale, perioada de nou-născut fiind perioada când eventualitatea apariţiei icterului este mai frecventă decât în orice alt moment al dezvoltării ontogenetice. Tabloul clinic este dominat invariabil de coloraţia galbenă a tegumentelor şi sclerelor. Momentul apariţiei icterului, asocierea cu alte semne clinice (paloare, urine hipercrome şi scaune decolorate, alterarea sau nu a stării generale) şi un minim de investigaţii paraclinice permit încadrarea icterelor neonatale în diferite tipuri de etiologie, prezentate în tabelul 7.V.

Icterul comun al nou-născutului

Cunoscut şi sub numele de *icterul fiziologic al nou-născutului*, acesta debutează în zilele 2-3 de viaţă şi are o durată de evoluţie de 3-10 zile; nu interferează starea generală a copilului şi reprezintă eventualitatea cea mai frecventă şi mai benignă. Se întâlneşte la 25-50% dintre nou-născuţii la termen şi la 95% din prematuri. Se distinge prin creşterea exclusivă a fracţiunii neconjugate a bilirubinei, care, nefiind hidrosolubilă, nu se elimină prin urină. Valorile normale ale bilirubinei, ca şi la alte vârste, sunt de 1 mg/dl. Icterul comun se caracterizează prin creşteri moderate ale bilirubinei indirecte (exclusiv) care nu depăşesc 10-12 mg/dl. Icterul este mai pro-

TABELUL 7.V

CAUZE PATOLOGICE DE HIPERBILIRUBINEMIE NEONATALĂ

(modificat după ODELL G. B.)

Hiperproducţie	*Creşterea circulaţiei enterohepatice*	*Condiţii metabolice şi endocrine*	*Cauze obstructive*	*Mixtă*
Incompatibilitate feto-maternă (Rh, ABO)	Stenoză pilorică	Galactozemie	Atrezie biliară	Sepsis
Sferocitoză ereditară	Atrezie intestinală	Sindrom Crigler-Najjar (icter familial nehemolitic)	Sindrom Dubin-Johnson	Infecţii transmise vertical: – Toxoplasmoză – Rubeolă – BIC – Herpes simplex – Hepatită – Sifilis congenital
Hemoliză acută dobândită – vitamina K – nitrofurantoin	Stenoză duodenală	Boală Gilbert	Sindrom Rotor	
Sânge extravascular: – Hematoame – Hemoragie cerebrală ocultă, pulmonară	Boală Hirschsprung	Hipotiroidism	Chist coledoc	Sindromul detresei respiratorii
Policitemie: – Transfuzie fetomaternă şi fetofetală – Pensare tardivă a cordonului ombilical	Ileus meconial	Medicamente şi hormoni – Lucey-Driscoll – novobiocină	Fibroză chistică	Asfixie
		Copii din mame diabetice	Deficit de α_1-antitripsină	
	Ileus paralitic	Prematuritate		
		Hipopituitarism şi anencefalie	Alimentaţie parenterală (emulsie lipide)	Copii din mame diabetice

babil la prematur, la care durează mai multe zile. Valorile totale ale bilirubinei, care definesc cel mai succint severitatea icterului neonatal, nu depăşesc 10-15 mg/dl, valori considerate „alarmante" şi care reclamă măsuri terapeutice riguroase. Se poate sublinia că prevenirea encefalopatiei hiperbilirubinice rămâne sensul major de recunoaştere a hiperbilirubinemiei nou-născutului (improbabilă în icterul comun).

Cauza icterului comun este imaturitatea funcţională hepatică legată de vârstă şi prematuritate. Enzima care realizează glucuronoconjugarea bilirubinei indirecte pentru a favoriza eliminarea acesteia la polul biliar al hepatocitului este insuficientă cantitativ. *Deficitul de uridin difosfat glucuronil transferază este la originea icterului neonatal*, la care se poate adăuga o componentă hemolitică (legată de trecerea de la viaţa intrauterină la cea postnatală).

Deficitul de uridin difosfat glucuronil transferază este tranzitor, mai puţin probabil dacă este vorba de un postmatur sau un nou-născut la termen, mai probabil şi mai sever dacă este vorba de un prematur (durata şi severitatea icterului sunt proporţionale cu vârsta gestaţiei şi greutatea la naştere). În formele comune de icter neonatal tratamentul nu este necesar. Există adjuvante terapeutice pentru formele prelungite sau valori mari ale bilirubinei. Fenobarbitalul în doză de 5-8 mg/kg s-a dovedit a avea efecte benefice, acţionând ca inductor enzimatic, stimulând sinteza de uridin difosfat glucuronil transferaza la nivelul reticulului endoplasmic şi deci favorizând conjugarea bilirubinei.

Etiologia hiperbilirubinemiilor neonatale este prezentată în tabelul 7.V. Hiperbilirubinemiile cu bilirubină indirectă rezultă fie din hiperproducţie (sursa principală fiind metabolizarea unei cantităţi excesive de Hb), fie prin creşterea circulaţiei enterohepatice (bilirubina directă, ajunsă în lumenul intestinal nu este eliminată prin scaun, ci reabsorbită, după ce a fost reconvertită în bilirubină indirectă sub acţiunea unei enzime intestinale, beta-glucuronidază). Se adau-

gă deficitul de conjugare, prin care enzima uridin difosfat glucuronil transferaza, având originea în reticulul endoplasmic al hepatocitului, transformă bilirubina indirectă în produsul hidrosolubil, bilirubina directă, pe care îl excretă în canaliculele biliare. Interferarea metabolismului bilirubinei la oricare din aceste niveluri are ca efect hiperbilirubinemia.

În anumite circumstanţe, hiperbilirubinemia indirectă, asociată sau nu hemolizelor neonatale poate avea efect toxic asupra sistemului nervos, determinând disfuncţia neurologică ca sechelă definitivă. Deşi există numeroase teorii în literatură, factorii care intervin în apariţia toxicităţii bilirubinei asupra creierului nou-născutului nu sunt suficient de bine cunoscuţi. Deşi există relaţie între nivelul hiperbilirubinemiei indirecte şi afectarea nervoasă, există destulă variabilitate în producerea acestor efecte. Distincţia între un icter fiziologic şi unul nefiziologic este destul de dificilă în practică. Externarea rapidă a nou-născutului din maternitate (după 48 ore), practică care se generalizează pentru nou-născuţii la termen, creşte responsabilitatea medicului de familie care urmăreşte copilul la domiciliu. Distincţia prin mijloace clinice exclusive este imposibilă. Icterul apărut în primele 24 ore nu este sigur fiziologic şi nici un icter care se prelungeşte >14 zile la prematur nu trebuie să rămână neinvestigat. Ritmul în care cresc valorile bilirubinei sunt elemente de alarmă, precum şi asocierea cu alte semne clinice (sugestive pentru infecţie neonatală). Sunt necesare un minimum de investigaţii, cum ar fi determinarea valorilor bilirubinei, valoarea Hb, grupul sanguin şi Rh la copil şi mamă. Dacă este vorba de un nou-născut Rh pozitiv cu o mamă Rh negativă testul Coombs se efectuează chiar la naştere. Dacă există anamneză familială pozitivă sau origine etnică mediteraneană, se va determina G6PD.

Icterul nou-născutului alimentat cu lapte de femeie

Aproximativ 30% dintre nou-născuţii la termen, alimentaţi natural, prezintă icter cu bilirubina indirectă crescută, care se prelungeşte circa 2 săptămâni. El debutează ceva mai tardiv, după a 4-a zi, în momentul în care se estimează că valorile bilirubinei ar trebui să scadă şi se poate prelungi peste vârsta de 2 săptămâni. În mod caracteristic valorile bilirubinei se normalizează la 48 ore de la sistarea alimentaţiei cu laptele mamei. Starea generală a acestor copii este perfectă, ei cresc foarte bine în greutate şi arată „sănătoşi". Cauza exactă a acestui tip de icter nu este cunoscută. Sunt incriminaţi nişte factori din laptele de femeie care ar interfera metabolismul bilirubinei. Toţi copiii aceleiaşi femei vor suferi de acest tip de icter. Se suspectează intervenţia adiţională a beta-glucuronidazei, prezentă şi ea în laptele de mamă, care ar favoriza deconjugarea bilirubinei şi creşterea valorii bilirubinei indirecte. Flora intestinală a sugarului alimentat natural se dezvoltă mai lent şi ea nu converteşte în aceeaşi măsură bilirubina conjugată în urobilinogen, contribuind suplimentar la deconjugarea bilirubinei. În privinţa tratamentului există variate opţiuni. Cea mai acceptată este aceea de a continua alimentaţia naturală şi a administra pentru câteva zile fenobarbital. În alte variante se recomandă înlocuirea pentru câteva zile a alimentaţiei naturale cu formule pentru nou-născuţi şi, dacă valorile bilirubinei impun, fototerapie. În experienţa noastră prima opţiune este cea mai practică şi mai eficientă.

Icterul hemolitic prin izoimunizare Rh (boala hemolitică izoimună a nou-născutului, eritroblastoza fetală)

Boala afectează numai nou-născuţii Rh pozitivi (DD, Dd) născuţi din mame Rh negative (dd) şi este rezultatul unui conflict imunologic între hematiile fetale (purtătoare de antigen) şi sistemul imun al mamei, având ca efect producerea de anticorpi materni împotriva hematiilor copilului. Pe drept cuvânt s-a spus că acest cumplit paradox al vieţii intrauterine pare că sfidează legile naturii şi toleranţa imunologică a celor două organisme.

Anticorpii produşi de sistemul imun al mamei traversează bariera placentară şi induc hemoliza imună intrauterină fătului, cu consecinţe previzibile.

Fiziopatologie. *Etapele procesului de imunizare sunt următoarele:*

1. Trecerea transplacentară a hematiilor în circulaţia maternă, în cadrul unui proces de hemoragie fetomaternă. Volumul de sânge necesar este mai mic decât 1 mm^3 hematii fetale. Momentul cel mai sigur al acestei treceri este momentul naşterii, de aceea primul copil nu este de obicei afectat (excepţie fac cazurile când mama Rh negativă a fost

deja sensibilizată, înaintea actualei sarcini, de o transfuzie incompatibilă în sistemul D).

2. Producerea de anticorpi anti-D de către sistemul imun al mamei (limfocite). Organismul matern a devenit sensibilizat la antigenul D. Dacă anticorpii sunt din clasa IgG, ei pot traversa bariera placentară şi pot ajunge la făt; dacă aceştia fac parte din clasa IgM, au molecula mare şi nu traversează placenta. În clasificarea Coombs acest tip de hipersensibilitate este de tip II.

3. Hemoliza hematiilor fetale. Anticorpii materni în titru mare (mai ales dacă au avut loc sarcini multiple cu imunizări succesive) traversează bariera placentară şi antrenează hemoliza imună a hematiilor fătului încă din timpul vieţii intrauterine. Anticorpii de origine maternă persistă la nou-născut timp de 6 săptămâni, procesul de hemoliză fiind astfel întreţinut. Anticorpii anti-D, prin fragmentul Fc se fixează pe antigenul D eritrocitar.

Hemoliza intrauterină antrenează anemie hemolitică (care dacă este foarte severă conduce la insuficienţă cardiacă, focare de eritropoieză extramedulară, hepatosplenomegalie şi eritroblastoză) şi creşterea bilirubinei indirecte rezultată din procesul hemolitic. Cu toate acestea, nou-născutul nu este niciodată icteric la naştere, metabolizarea bilirubinei fătului fiind făcută de către organismul mamei.

Factorii care condiţionează izoimunizarea. Îndeplinirea condiţiei, mama Rh negativă cu făt Rh pozitiv, nu este suficientă pentru apariţia imunizării; este doar o condiţie necesară. Doar în 5-10% din cuplurile „incompatibile" în sistemul Rh este întâlnită izoimunizarea (1/10-1/13 din cupluri).

Doar 5-6% dintre femei dispun de capacitate individuală de a sintetiza anticorpi anti-D din grupa IgG. Aceasta ţine şi de cantitatea de hematii fetale care traversează placenta pentru a ajunge în circulaţia maternă, de faptul că tatăl copilului (D pozitiv) este homozigot (DD) sau heterozigot (Dd) – în această ultimă variantă există posibilitatea unor feţi dd. În fine, antigenul D este un antigen slab şi necesită sensibilizări repetate. Cel mai important factor pare să fie coincidenţa maternofetală în privinţa antigenului din sistemul AB0. Dacă cei doi (mama şi fătul) nu sunt identici în antigenele AB0, există şansa ca hematiile fetale ajunse în circulaţia maternă să fie imediat distruse de aglutininele de grup (alfa, beta) şi astfel să nu mai aibă posibilitatea să stimuleze producerea de anticorpi. Această observaţie a stat la baza profilaxiei bolii cu anticorpi anti-D.

Manifestări clinice. Tabloul clinic este variat în funcţie de gravitatea izoimunizării, fiind mai grav la fiecare copil următor şi adesea fără manifestări clinice la primul născut.

Formele cele mai grave debutează intrauterin şi se pot manifesta cu avort tardiv, moartea fătului în uter sau anasarca fetoplacentară (hidrops fetal). Fătul cu edeme generalizate (prin insuficienţă cardiacă de cauză anemică sau hipoproteinemie prin lezare hepatică) are aspect monstruos. Hepatosplenomegalia şi paloarea impresionantă întregesc tabloul clinic. Moartea survine imediat.

Manifestările postnatale sunt precoce în formele medii de boală, tabloul clinic fiind dominat de icter şi anemie. Nou-născutul nu este icteric în sala de naşteri.

Icterul debutează însă precoce, în primele 24 ore (de obicei după 3 ore de la naştere) se intensifică rapid, se însoţeşte de paloare, hepatosplenomegalie variabilă şi uneori sindrom hemoragic asociat (purpură trombocitopenică de cauză imună). Hepatosplenomegalia se datoreşte unor focare de eritropoieză extramedulară, care încearcă să compenseze prin supraproducţie distrucţia imună excesivă a hematiilor fetale. Uneori tabloul clinic este dominat doar de anemie severă, fără icter.

Diagnostic paraclinic. Exigenţele actuale referitoare la dispensarizarea gravidelor impun cunoaşterea tuturor pacientelor Rh negative, care să fie testate serologic înaintea naşterii. Absenţa anticorpilor anti-Rh la începutul sarcinii obligă la retestarea acestora la 18 şi 20 săptămâni şi ulterior lunar, în condiţiile în care tatăl copilului este Rh pozitiv. Se consideră titru pozitiv un titru > 1/16 la actuala sarcină sau un titru de 1/16 la o sarcină anterioară. În cazul izoimunizării valorile sunt mult mai mari (1/64-1/560). În condiţiile prezentate ar trebui ca naşterea unui copil cu izoimunizare Rh să fie cunoscută dinainte şi să nu constituie o surpriză pentru echipa de neonatologi.

Pentru orice nou-născut cu risc de izoimunizare se va recolta sânge din cordonul ombilical pentru determinarea Hb şi a bilirubinei. Valorile de alarmă sunt reprezentate de valori ale Hb < 14 g/dl şi valori ale bilirubinei > 4 mg/dl. Sugestiv pentru hemoliză este şi un număr de reticulocite > 6%.

În următoarele 24 ore se asistă la scăderea vertiginoasă a valorilor Hb (6-8 g/dl) şi creşterea orară a valorilor bilirubinei indirecte (>0,5 mg/dl/oră).

Testul Coombs pozitiv la copil şi mamă impune determinarea titrului anticorpilor anti-Rh la copil, respectiv a anticorpilor imuni anti-A sau anti-B, dacă se profilează diagnosticul de izoimunizare în sistemul AB0 (în acest caz mama este grup 0 şi copilul de grupă sanguină A, B sau AB). Şi alte antigene pot fi incriminate în apariţia izoimunizării nou-născutului.

Neurotoxicitatea bilirubinei este condiţionată exclusiv de cantitatea de bilirubină nelegată de albumină, şi anume bilirubina liberă. Deoarece nu există nici o relaţie „logică" între cantitatea de bilirubină indirectă şi bilirubina liberă (singura care traversează bariera hematoencefalică), aceasta trebuie determinată prin metode indirecte, cum ar fi filtrarea pe gel Sephadex. Se notează cu +1 sau +2 cantitatea de bilirubină liberă.

Capacitatea de legare a bilirubinei este al doilea parametru cercetat şi reprezintă cea mai mare cantitate de bilirubină care ar putea fi legată de serul acelui bolnav (N= 60-80 mg). Pentru adult aceasta este de 1 mol albumină la 1 mol bilirubină. Pentru un nou-născut la termen (icteric), aceasta este de 31,9±3,7 mg/dl în timp ce bilirubina liberă este de 9±3 mmol/l.

Afinitatea de legare a bilirubinei este o constantă care exprimă trăinicia legăturii albumină-bilirubină pentru fracţiunea legată.

Riscul de apariţie a icterului nuclear la prematur este direct proporţional cu creşterea nivelului bilirubinei libere şi invers proporţional cu scăderea capacităţii de legare a albuminei şi afinitatea de legare a albuminei. Bilirubina liberă este de 9±3 mmol/l în mod normal şi creşte la prematurii cu risc de icter nuclear la 27±9 mmol/l. Corectarea acidozei duce la creşterea capacităţii de legare a bilirubinei şi a afinităţii de legare a acesteia.

Prematuritatea (vârsta gestaţiei), acidoza, hipotermia, hipoglicemia, hipoalbuminemia sunt factorii de risc pentru icter nuclear. Afinitatea de legare a bilirubinei este interferată de pH (acidoza o scade), alterarea farmacologică a capacităţii de transport a bilirubinei (substanţe şi medicamente care acţionează competitiv, ca benzoat de sodiu, diazepam şi cafeină). Nu numai nivelul bilirubinei indirecte şi, respectiv, al fracţiunii nelegate de albumină (aflate într-un echilibru disociativ) creşte riscul icterului nuclear, ci şi durata expunerii are importanţă, ziua critică fiind considerată ziua a 3-a.

Neurotoxicitatea bilirubinei rămâne un subiect controversat, deoarece s-a demonstrat că aceleaşi niveluri de bilirubină indirectă sunt toxice pentru unii nou-născuţi şi fără efect advers pentru alţii. Dacă bilirubina directă nu depăşeşte 50% din valoare, se fac referiri la bilirubina totală.

Aşa cum s-a amintit, doar bilirubina care circulă liberă, nelegată de albumină poate străbate bariera hematoencefalică. Acidoza, hipoxia, hipercarbia, hiperosmolaritatea afectează permeabilitatea barierei hematoencefalice. Bilirubina se depune ireversibil în ganglionii bazali, producând injurii neuronale (necroze şi glioză demonstrată microscopic). Aspectul macroscopic constă în colorarea galbenă a formaţiunilor amintite. Liposolubilitatea bilirubinei indirecte contribuie la afinitatea ei pentru structurile nervoase. Aspectul descris este cunoscut sub numele de icter nuclear şi constituie modalitatea curentă a evoluţiei naturale a izoimunizării Rh. Azi se ştie că dacă valorile bilirubinei nu depăşesc 20 mg/dl pentru nou-născutul la termen, icterul nuclear este improbabil. În mod teoretic orice creştere a bilirubinei indirecte, peste aceste valori, indiferent de etiologie, este susceptibilă de a genera icter nuclear în prima săptămână de viaţă, când bariera hematoencefalică poate fi străbătută cu uşurinţă.

Studii pe un număr mare de nou-născuţi au dovedit că această complicaţie devine posibilă şi la nou-născutul la termen, care nu suferă de hemoliză neonatală, dar are valori ridicate ale bilirubinei (în icter prin lapte de femeie, de exemplu).

Prematurii pot face icter nuclear chiar la valori ale bilirubinei mai mici de 20 mg/dl, altădată considerate „valori sigure", sugerând intervenţia unor factori asociaţi (HMC, hipoxie, hipercarbie). În aceste cazuri leziunile de la autopsie nu au aspectul clasic descris în icterul nuclear.

Tratament. *Indicaţiile tratamentului hiperbilirubinemiei indirecte neonatale.* Se utilizează două metode terapeutice complementare care au rolul de a preveni neurotoxicitatea bilirubinei, singurul scop al tratamentului icterului neonatal precoce. Este vorba despre fototerapie (FT) şi exsanguinotransfuzie (EST). Decizia asupra intervenţiei terapeutice depinde de judecata clinică, ritmul de creştere al valorilor bilirubinei, greutatea la naştere, potenţialul risc

în balanţa cu beneficiul. Se recomandă de obicei fototerapie şi aceasta este considerată eficientă dacă se reuşeşte scăderea bilirubinei cu 1-2 mg/dl în 4-6 ore. Dacă această evoluţie nu este obţinută se va avea în vedere EST.

Academia Americană de Pediatrie (AAP) a propus următorul ghid terapeutic în funcţie de greutatea la naştere, nivelul bilirubinei şi momentul apariţiei icterului (tabelul 7.VI).

TABELUL 7.VI

INDICAŢIILE TRATAMENTULUI ICTERULUI NEONATAL PRECOCE ÎN FUNCŢIE DE GREUTATEA LA NAŞTERE ŞI NIVELUL BILIRUBINEI

Greutate la naştere	*Icter debutat de 24-48 ore*	*Icter debutat de 49-72 ore*	*Icter debutat de peste 72 ore*
< 1 000 g	FT = 7-9 mg/dl EST = 11-12 mg/dl	⇒	⇒
1000-1 500 g	FT = 7-9 mg/dl EST= 12-15 mg/dl	⇒	⇒
1500-2 000 g	FT= 10-12 mg/dl EST = 15-18mg/dl	⇒	⇒
2 000-2 500 g	FT= 13-15 mg/dl EST= 18-20mg/dl	⇒	⇒
> 2 500 g	FT = 15 mg/dl EST =>20 mg/dl	FT= 18 mg/dl EST= 25-30 mg/dl	FT= 20 mg/dl EST= >30 mg/dl

FT: fototerapie; EST: exsanguinotransfuzie.

Fototerapia (vezi şi capitolul 23) se bazează pe observaţia că bilirubina absoarbe lumina vizibilă cu lungimea de undă 450-460 nm, mai eficientă fiind lumina albastră (425-475 nm). Au loc 3 tipuri de reacţii fotochimice, şi anume fotoizomerizare, izomerizarea bilirubinei în lumirubină şi fotooxidare, care o transformă într-un produs care se excretă în urină. Transformarea bilirubinei în lumirubină este cea mai eficientă cale de scădere a concentraţiei cu potenţial neurotoxic a bilirubinei. Fototerapia se poate aplica profilactic (la prematuri) sau curativ. Nu are indicaţie în icterele cu bilirubină directă.

Lumina cu lungimi de undă optime se obţine cu tuburi de lumină fluorescentă sau fibre optice. Copilul este aşezat dezbrăcat, cu ochii acoperiţi. Atenţie la menţinerea temperaturii cutanate (risc de hipo- sau hipertermie), la menţinerea liberă a foselor nazale. Cel mai convenabil este ca fototerapia să fie asigurată în incubator. Este necesar un plus de lichide de 10-20% care să compenseze pierderile insesizabile. Copilul va face „pauză" dacă trebuie alimentat sau pentru toaletă. Se sistează fototerapia la valori ale bilirubinei de 13 ± 0,7 mg/dl pentru nounăscuţii la termen şi la 10,7 ± 1,2 mg/dl pentru prematuri. *Fototerapia este utilă doar în prima săptămână de viaţă.*

Exsanguinotransfuzia este indicată dacă nivelul bilirubinei creşte la nivele critice, dacă fototerapia a rămas ineficientă. Scopul utilizării acestei metode (mult mai laborioasă decât precedenta; necesită o secţie de neonatologie bine utilată) este corectarea anemiei, oprirea procesului hemolitic prin îndepărtarea anticorpilor hemolizanţi de origine maternă şi a hematiilor fetale sensibilizate (înainte de hemoliză), precum şi creşterea cantităţii de bilirubină legată de albumină (prin oferirea valenţelor libere ale albuminei transfuzate), ca şi scăderea implicită a fracţiunii libere a bilirubinei, singura care poartă riscul icterului nuclear.

Indicaţia majoră o constituie un icter debutat precoce (înainte de 24 ore de viaţă), cu bilirubina care depăşeşte 10-14 mg/dl, care evoluează la un prematur. Valori ale bilirubinei indirecte de 20 mg/dl în prima zi de viaţă constituie indicaţie absolută pentru EST. O valoare a bilirubinei peste 3,5 mg/dl în sângele din cordonul ombilical reprezintă de asemenea o indicaţie pentru EST.

După EST se constată o nouă creştere a bilirubinei, ceea ce denotă o întoarcere rapidă a bilirubinei din ţesuturi în spaţiul intravascular.

Se utilizează sânge heparinat sau citratat, fiecare având avantaje sau dezavantaje pentru copil. Se preferă sânge proaspăt (sub 24 ore), grupa de sânge va fi compatibilă cu mama (Rh negativ) şi va fi izogrup în sistemul AB0 (de obicei există coincidenţa mamă/copil, această coincidenţă fiind un factor favorizant al izoimunizării).

Volumul sângelui transfuzat este egal cu de două ori masa sanguină a nou-născutului. Se acceptă că volumul sângelui la nou-născut este de 80 ml/kg. EST se practică cu 160 ml/kg. Ritmul schimbului este 10-20 ml/priză pentru un nou-născut la termen şi numai 5 ml pentru prematurul < 1 500 g sau 10 ml pentru cel de 1 500-2 000 g. Acest volum mic (sub 20% din volumul circulant) nu impune un efort de adaptare din partea aparatului cardiovascular. Se realizează o reînnoire a hematiilor nou-născutului într-un procent de 87%. Este obligatorie monitorizarea temperaturii, a ritmului cardiac şi respirator. Cateterul ombilical (cea mai frecventă cale de

abordare) va fi plasat în vena ombilicală, fără a depăşi limita cutanată a bontului ombilical (poziţia se va controla radiologic). Cateterul trebuie pensat în perioada în care nu se injectează sânge, existând pericolul emboliei gazoase (în timpul ţipătului).

Complicaţiile posibile sunt infecţiile, tulburările electrolitice, hemoragice, aritmiile. Există uneori necesitatea repetării EST până la obţinerea unor valori nepericuloase ale bilirubinei.

Alte metode de tratament:

– Fenobarbitalul, în doză de 5-8 mg/kg/zi, induce creşterea enzimelor lizozomale, creşte astfel conjugarea bilirubinei şi excreţia acesteia, potenţează efectul fototerapiei. Este indicat în icterele hemolitice ca adjuvant, în icterele asociate cu alimentaţia la sân şi în icterul de tip 2 din sidromul Crigler-Najjar, fiind ineficient în tipul 1.

– Dozele convenţionale de imunoglobină pentru administrare i.v. scad nivelele de bilirubină la copiii cu izohemoliză imună. Se pare că blochează receptorii Fc de la celulele reticuloendoteliale care nu mai lizează hematiile fătului „coafate" cu anticorpi de origine maternă. Naşterea înainte de termen prin operaţie cezariană evită trecerea suplimentară a anticorpilor de la mamă la făt.

Prevenirea izoimunizării Rh: trebuie remarcat că, deşi este vizat copilul următor, metodele profilactice se adresează mamei. Se utilizează preparate de imunoglobulină anti-D care au ca scop prevenirea sensibilizării Rh a indivizilor Rh negativi, care au venit în contact cu hematii Rh pozitive. Aceasta se indică după un accident transfuzional sau în momentul unei prime naşteri a unei femei dd având un făt D. Principiul este următorul: aportul pasiv de anticorpi anti-D administraţi rapid după expunere la antigenul D suprimă răspunsul anticorpic activ al sistemului imun, prin distrugerea hematiilor purtătoare de antigen sensibilizant (respectiv hematii Rh pozitive).

Indicaţiile sunt următoare:

1. Prima sarcină la termen cu mamă Rh negativă şi copil Rh pozitiv.
2. Avort sau sarcini ectopice, amniocenteză, biopsie placentară cu aceeaşi incompatibilitate de grup sanguin.
3. Accident transfuzional.

Incompatibilitatea AB0 între mamă şi făt oferă o protecţie incompletă în cazul unei incompatibilităţi Rh concomitente. Momentul administrării imunoglobulinelor specifice Rho (D) este esenţial. La 72 ore după naştere sau intervenţie chirurgicală, respectiv transfuzie, femeia primeşte 1 ml de imunoglobuline anti-Rh (300 mg/ml). Această cantitate poate neutraliza un volum de 15 ml hematii Rh pozitive (deci pentru transfuzii incompatibile doza se va ajusta corespunzător). Este foarte important ca această administrare să aibă loc în maternitate, la prima sarcină. De când a intrat în rutină această profilaxie s-a remarcat o scădere vertiginoasă a cazurilor de izoimunizare Rh, care este o boală care ar trebui să dispară la nivelul actual al cunoştinţelor, dacă s-ar aplica tot ce se ştie în acest domeniu.

Icterul hemolitic prin izoimunizare AB0

Mecanismul izoimunizării este identic cu cel al izoimunizării Rh. Condiţia biologică necesară este ca mama să fie la grup 0/I, iar copilul de grup A/II, B/III sau AB/IV. Deşi 20% din cupluri sunt incompatibile în sistemul AB0, izoimunizarea devine posibilă în numai 3% din cazuri.

Este vorba de o situaţie particulară. Femeile de grup 0 au anticorpi heteroimuni naturali (izohemaglutinine alfa şi beta) rezultaţi din imunizare la anticorpi A-like şi B-like. Aceşti anticorpi naturali preexistă, dar fac parte din IgM, au molecula mare şi nu traversează bariera placentară. Ei nu ajung la făt.

O femeie 0/I se poate imuniza la antigenul hematiilor fetale (A, respectiv B, AB) în aceleaşi condiţii ca şi în izoimunizarea Rh (prin transfuzie fetomaternă). Rezultă anticorpi imuni anti-A (respectiv anti-B) care au molecula mică (IgG), traversează placenta şi induc izoimunizarea fătului.

Izoimunizarea AB0 apare mai rar decât este întrunită condiţia biologică de incompatibilitate, pentru că antigenele A şi B sunt slab dezvoltate la făt, nu toate femeile pot fabrica anticorpi imuni în toate condiţiile descrise (în titruri periculoase) iar diagnosticul este dificil. Trebuie cercetaţi anticorpii imuni anti-A (respectiv anti-B) la mamă. De remarcat că boala poate apărea în 40-50% din cazuri la primul născut, iar diagnosticul este îngreunat şi de faptul că testul Coombs este adesea negativ. Clinic se constată icter moderat, cu anemie moderată şi hepatosplenomegalie medie. Sferocitele (care depăşesc 15% din numărul de hematii) în asociere cu incompatibilitatea fetomaternă în sistemul AB0 şi un titru de

anticorpi imuni anti-A (anti-B) crescut la mamă, chiar în cazul unui test Coombs negativ, sunt sugestive pentru diagnostic.

S-a constatat că majoritatea nou-născuţilor din aceste sarcini incompatibile au anticorpi anti-A, respectiv anti-B fixaţi pe hematiile fetale, dar un număr redus dintre aceştia fac boală hemolitică semnificativă, şi anume cei care au şi test Coombs pozitiv, ceea ce semnifică o concentraţie relativ ridicată de anticorpi, capabilă să pozitiveze această reacţie. Sferocitele semnalate în sângele periferic ridică probleme de diagnostic diferenţial cu sferocitoza ereditară, care se poate manifesta clinic chiar la această vârstă. Anamneza familială şi imposibilitatea colectării testului de autohemoliză cu glucoză tranşează diagnosticul. Tratamentul este identic cu al formei precedente, dar nu se cunosc metode profilactice. Diagnosticul prenatal nu este posibil iar provocarea unei naşteri premature nu este necesară. Nu există metode predictibile privind posibilitatea recurenţei izoimunizării AB0 la sarcinile următoare.

Icterul cu hiperbilirubinemie mixtă a fost prezentat în capitolul „Infecţii neonatale, bacteriene şi virale", precum şi în capitolul 10 („Hepatita neonatală").

Icterul cu bilirubină directă este prezentat în capitolul 10 („Boli ale ficatului şi ale căilor biliare").

RETINOPATIA PRIN PREMATURITATE (ROP)

Cunoscută în literatura internaţională ca ROP *(retinopathy of prematurity)*, această afecţiune a retinei este de natură multifactorială. Se caracterizează prin proliferare vasculară retiniană aberantă, ceea ce conduce la dezlipire de retină şi tulburări grave de acuitate vizuală, mergând până la cecitate. Boala apare în special la foştii prematuri cu greutate foarte mică la naştere (VLBW). Incidenţa bolii creşte cu cât durata gestaţiei şi greutatea la naştere sunt mai mici. Studii internaţionale semnalează prezenţa ROP la 65% dintre prematurii cu greutate mai mică de 1250 g şi la 80% dintre copiii născuţi cu greutate mai mică de 1000 g. În S.U.A., ROP este a doua cauză de cecitate (ca incidenţă) la vârsta de 6 ani.

Patogenie. Se descrie o evoluţie stadială a bolii.

Stadiul I: cu ocazia unei „leziuni" (care poate fi hipoxie prelungită, hiperoxie, hipotensiune arterială etc.), vascularizaţia retinei intră în suferinţă. Apar vasoconstricţie, scăderea debitului arterial în vasele retinei urmată de oprirea în dezvoltare a acestora.

Stadiul II: reprezintă debutul neovascularizaţiei. Vasele retiniene încep să crească aberant sub acţiunea unui factor angiogenic eliberat din zona retinei avasculare, ischemice – vasele de neoformaţie pătrund şi în corpul vitros (în mod obişnuit nevascularizat). Vasele de neoformaţie sunt foarte permeabile şi se dezvoltă edem şi hemoragii perivasculare. Proliferarea fibrovasculară excesivă conduce la detaşarea retinei (prin tracţionarea acesteia de către tracturile fibroase) şi scăderea acuităţii vizuale. Aceste leziuni pot progresa, dar se poate spera şi la regresiunea parţială a acestora în timp.

Deşi ROP a fost iniţial considerată a avea patogenie generată de hiperoxie (denumirea clasică a bolii era de fibroplazie retrolentală), datele recente acceptă etiologia multifactorială, cum ar fi deficitul de vitamina E în doză farmacologică, acidoza metabolică, hipoxia, hipotensiunea arterială şi sepsisul.

Diagnostic. Se poate pune numai prin supraveghere oftalmologică activă, deoarece semnele clinice sugestive (reflex alb pupilar) apar tardiv. Se utilizează oftalmoscopie indirectă pentru diagnosticul bolii începând cu vârsta de 4-6 săptămâni, efectuată în mod activ foştilor prematuri. Vor fi supuşi supravegherii active prematurii cu greutate foarte mică la naştere, care au experimentat stări patologice în maternitate. Se examinează succesiv, la interval de 2 săptămâni, până când vasele retiniene depăşesc ora serrata şi retina este considerată matură. Ritmul examinărilor ulterioare depinde de progresiunea leziunilor. În anul 1980, a fost alcătuită Clasificarea Internaţională a ROP la prematuri (Clasificarea Schaffer-Quinn), care cuantifică gravitatea bolii în funcţie de poziţia şi extensia leziunilor. Există grade de severitate descrise separat în forma acută şi respectiv în stadiul cicatriceal (fig. 7.11).

Boala este de obicei bilaterală, asimetrică şi 80% din cazurile cu gravitate medie regresează spontan.

Trecerea rapidă de la un stadiu la altul, sesizată la examene succesive pledează pentru o formă severă de ROP. Trecerea de la stadiul I la stadiul III în decurs de 3 săptămâni indică un prognostic sever. Formele severe de ROP se complică cu dezlipire de retină, cicatrice retiniene, glaucom şi orbire. Frecvent, globul ocular încetează să crească (phtisis bulbi). Sechelele ROP sunt reprezentate de miopie,

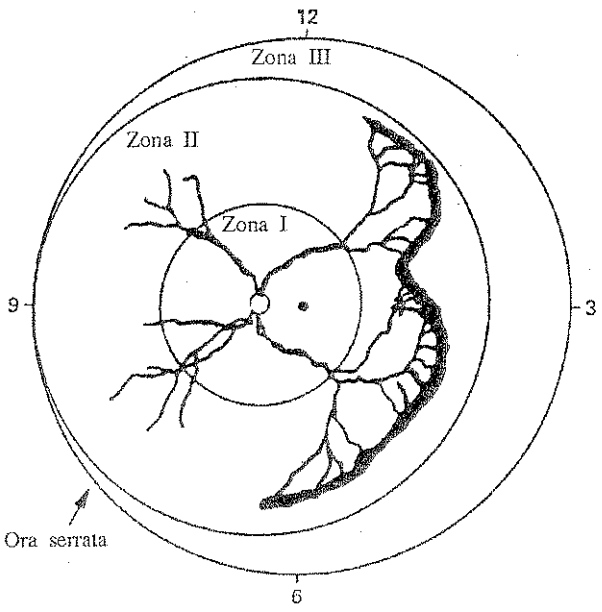


Fig. 7.11 – Reprezentarea schematică a retinei în retinopatia prin prematuritate stadiul III. Retina este împărţită în sectoare corespunzătoare cadranului unui ceas şi în zone. În schemă vascularizaţia excesivă se întinde între orele 1-5. [După Drak A.V.: New Engl. J. Med. 1998; 338 (22): 1620].

strabism, ambliopie, cecitate. Urmărirea evoluţiei retiniene de către un medic oftalmolog familiarizat cu ROP devine imperativă.

Tratament. Este în esenţă o terapie ablativă care poate fi efectuată cu laser sau cu crioterapie. Crioablaţia retinei avasculare în ROP permite să se sisteze progresia ROP şi să împiedice detaşarea retinei. Se speră ca oprind creşterea aberantă a vaselor de neoformaţie din retină să se împiedice apariţia cicatricelor. În cursul crioterapiei pot apărea incidente, precum apnee, bradicardie, desaturare de oxigen, reflex oculocardiac.

Profilaxie. Prevenirea prematurităţii, scăderea duratei oxigenoterapiei şi administrarea de doze farmacologice de vitamina E, care să asigure un nivel seric de 4,5 mg/dl (nivelul fiziologic este de 2,5-3 mg/dl) constituie măsurile curente prin care se speră scăderea incidenţei ROP la foştii prematuri. Prematurul dispune de enzime cu acţiune antioxidativă incomplet maturizate. Membrana eritrocitară, neuronală şi a celulelor retiniene are o susceptibilitate particulară la atacurile oxidative. Există o deficienţă de transport a vitaminei E către retina prematurilor foarte mici, care explică efectul benefic al dozelor farmacologice de vitamina E în prevenirea ROP, cu condiţia să fie administrate foarte precoce şi în doză adecvată.

Medicul neonatolog trebuie să fie alert la existenţa ROP şi să recomande consult oftalmologic activ începând cu vârsta de 4-6 săptămâni tuturor copiilor cu risc de această îmbolnăvire.

PROBLEME HEMATOLOGICE

• **Anemia**, care la nou-născut este definită prin valoarea Hb < 11 g/dl şi a hematocritului < 40%, poate surveni, ca şi la alte vârste, fie prin pierderi de sânge, fie prin procese hemolitice şi mai rar prin defecte de sinteză medulară. Ultimele două variante sunt trecute în revistă la capitolele „Icterul neonatal" şi „Anemii". Etiologia pierderilor are particularităţi în perioada neonatală. Ele pot fi de cauză obstetricală (placenta praevia, abruptio placentae, incizia placentei cu ocazia secţiunii cezariene, hematom retroplacentar, varice uterine rupte sau sângerare la nivelul cordonului ombilical – prea scurt, rupt).

Sângerarea fetomaternă este rară, favorizată de malformaţii placentare (corioangiom, coriocarcinom) sau procedee obstetricale agresive (versiune internă). Diagnosticul poate fi confirmat de testul Kleihauer-Betke, care pune în evidenţă hematiile fetale în circulaţia maternă, mai rar sângele fătului „se pierde" prin sângerare fetoplacentară sau transfuzie între doi gemeni.

Un alt grup de tulburări rezultă din sângerarea masivă în perioada neonatală apărută în cadrul unor sindroame hemoragice sau secundare traumatismului obstetrical, dintre care cele mai notorii sunt sângerările intracraniene (hemoragie meningocerebrală), dar şi cefalhematomul uriaş (caput succedaneum), ruptura traumatică de ficat şi splină, sângerarea masivă la nivelul cordonului ombilical, de obicei iatrogenă şi ascunsă cu grijă.

Examenele de laborator evidenţiază anemie (scăderea Hb < 11 g/dl, scăderea hematocritului < 40%), iniţial număr normal de reticulocite (anemie posthemoragică). Creşterea bilirubinei indirecte este tipică în anemiile hemolitice sau în perioada de resorbţie a hematoamelor mari. Reticulocitele sunt crescute în

pierderile cronice de sânge (rare la această vârstă) şi în procesele hemolitice şi sunt scăzute în anemia prin defect de producţie medulară sau infecţie. Echografia transfontanelară şi abdominală completează examenul copilului. Procesele hemolitice (sindromul icteroanemic neonatal) vor fi investigate conform uzanţelor.

Indicaţia de transfuzie se face diferenţiat pentru prematuri sau normoponderali, în funcţie de starea clinică şi alte semne asociate. Orice nou-născut care a pierdut >10% din volumul sanguin în decurs de 72 ore şi are semne de şoc necesită transfuzie. Copiii cu aceeaşi anamneză, dar echilibraţi cardiovascular nu necesită transfuzie obligatorie. Orice copil cu detresă respiratorie, care are Hb < 8 g/dl şi hematocrit < 25%, cu tahicardie > 180/min în ultimele 24 ore şi tahipnee de 80 respiraţii/min are indicaţie de transfuzie.

Înlocuirea sângelui pierdut se va face cu sânge total. Ştiind că volumul sângelui circulant la nou-născut este de 80 ml/kg, se recomandă 15-20 ml/kg. Cantităţile mai mari necesită administrarea în două prize. În caz de şoc posthemoragic se pot transfuza 10-20 ml/kg/oră cu condiţia monitorizării funcţiilor vitale (presiunea arterială şi presiunea venoasă centrală). Atenţie la hipoglicemia şi hipocalcemia care pot surveni la perfuzarea unor cantităţi mari de sânge într-un interval scurt. Magnitudinea şi semnificaţia gravă a virusurilor transmise posttransfuzional impun măsuri drastice de securizare a sângelui transfuzat şi limitarea transfuziilor la situaţii în care indicaţia este absolută.

• **Policitemia** din perioada neonatală este definită ca o creştere a hematocritului la >63% la interval de 2 ore după naştere. În mod normal nou-născutul la termen are un hematocrit de 60% la 2 ore după naştere, care scade progresiv la 52% la vârsta de 18 ore. Creşterea hematocritului se asociază cu hipervâscozitate (relaţia este liniară), care poate fi agravată de hipoxie şi acidoză. Creşte astfel posibilitatea trombozelor. Următoarele circumstanţe etiologice se însoţesc de policitemie: pensarea tardivă a cordonului ombilical, transfuzia maternofetală, transfuzia între gemeni, toate cazurile de insuficienţă placentară (hipoxia cronică intrauterină stimulează excesiv eritropoieza fetală), copiii din mame diabetice, hiperplazia corticosuprarenală congenitală, hipotiroidismul congenital, tratamentul mamei cu propranolol, stările de deshidratare.

Tabloul clinic nu este specific modificat, deşi cianoza, tahipneea, insuficienţa cardiacă, trombozele cerebrale sau renale (hematurie, oligurie) sunt sugestive. Orice nou-născut cu aspect pletoric şi care îndeplineşte condiţiile etiologice amintite va fi investigat printr-un hematocrit. Dacă valoarea hematocritului venos este mai mare de 65%, se impune tratament. Copiii asimptomatici vor fi urmăriţi şi vor primi eventual un supliment de lichide parenteral. Unii autori supun aceşti nou-născuţi unei exsanguinotransfuzii parţiale.

• **Trombocitopenia neonatală** este definită de o scădere a numărului de trombocite < 150 000/mm^3. Ca şi la alte vârste, această scădere se realizează fie prin consum crescut (anticorpi antitrombocitari, coagulopatie de consum, factori mecanici), fie prin tulburări de producţie medulară (rar). O reducere a numărului de trombocite între 50-100 000/mm^3 nu necesită intervenţie urgentă, în contrast cu trombocitopenii mai mici de 50 000/mm^3 care trebuie rezolvate terapeutic urgent.

Trombocitopenia de consum este obişnuită în secţiile de terapie intensivă pentru nou-născuţi.

Etiologie:

1. *Trombocitopenia prin scăderea duratei de supravieţuire a trombocitelor* survine în trombocitopeniile imune care evoluează la mamă (LES, trombocitopenie autoimună). Anticorpii de origine maternă traversează membrana placentară, se fixează pe trombocitele copilului grăbind distrucţia acestora. Anamneza mamei este esenţială în susţinerea diagnosticului. Administrarea de steroizi mamei, cu 10-14 zile înainte de naştere pare să prevină o scădere periculoasă a numărului de trombocite la nou-născut.

Trombocitopenia autoimună prin anticorpi HPA (1-8), deşi rară, poate provoca hemoragie fetală intrauterină severă. Principiul imunizării fătului seamănă cu modelul mai bine cunoscut de izoimunizare Rh. Accidentul are loc dacă o mamă HPA-1a negativă are un făt HPA-1a pozitiv (1/5 000 naşteri). Formarea anticorpilor anti-HPA-1a depinde de mai mulţi factori, inclusiv de coincidenţa cu antigenele de histocompatibilitate HLA, tip DR3. Aceştia, formaţi în organismul matern traversează placenta şi distrug trombocitele fătului încă din timpul vieţii intrauterine. Incidentul imunologic nu survine la toate sarcinile incompatibile în sistemul HPA al antigenelor trombocitare, iar demonstrarea anticorpilor

antitrombocitari presupune tehnici imunologice şi mai sigure, moleculare, foarte sofisticate.

2. *Trombocitopenia de consum* include procesele de coagulare intravasculară diseminată (CID), hemangioamele mari (sindromul Kasabach-Merritt) sau EUN. Asocierea trombocitopeniei persistente cu EUN este notorie, cu evoluţie prelungită şi constituie un element de gravitate.

3. *Acţiunea toxică distructivă directă* a infecţiilor virale şi bacteriene din infecţiile sistemice neonatale se soldează cu trombocitopenie severă care necesită tratamentul bolii de bază. Între medicamentele administrate mamei, aspirina este reputată a favoriza sângerări neonatale prin afectarea agregării plachetare.

4. *Trombocitopenia asociată izoimunizării Rh.*

5. *Trombocitopenia post-EST* sau transfuzie cu sânge mai vechi de 24 ore în care se ştie că trombocitele nu supravieţuiesc.

Tratament: trombocitopenia $<50\,000/mm^3$ *asociată cu sângerări* constituie indicaţie pentru transfuzie de masă trombocitară. Administrarea profilactică (la nou-născutul fără sângerări) rămâne controversată, deşi poate semnifica sepsis, EUN, CID. Concentratul de trombocite conţine 5×10^{10} trombocite în 50 ml şi o doză de 1 mg/kg creşte numărul trombocitelor la $50\,000/mm^3$. Trebuie cercetată compatibilitatea directă între sângele bolnavului şi al donatorului după ce există coincidenţă de grupă sanguină în sistemele AB0 şi Rh. Nu se perfuzează masă trombocitară în artere sau vena ombilicală, existând mare risc de tromboză. Se utilizează masă trombocitară proaspătă care trebuie repetată la nevoie la un interval de 4-5 zile (durata medie de supravieţuire a trombocitelor transfuzate). Sângele se recoltează de la donatori obişnuiţi, cu o singură excepţie, în cazul trombocitopeniei autoimune, când se preferă recoltarea de sânge de la mama copilului, care are în mod sigur trombocite HPA-1a negative, şi, după spălarea şi resuspendarea lor (pentru a evita accidentele imunologice), se infuzează nounăscutului cu trombocitopenie $<20\,000/mm^3$ care sângerează postnatal.

Administrarea de IGIV (gamaglobulina pentru infuzie i.v.) în doză de 400 mg/kg, între zilele 2 şi 5 are efect terapeutic remarcabil în trombocitopenia severă neonatală de cauză imună. În aceleaşi eventualităţi, plus în sindromul Kasabach-Merritt s-a pledat pentru corticoterapie orală, 2 mg/kg/zi.

În cazuri selecţionate de CID sau sepsis, se discută oportunitatea EST.

Trombocitopeniile imune prin anticorpi materni transmişi transplacentar sunt autolimitate la vârsta de 4-6 săptămâni, când se „epuizează" anticorpii de origine maternă.

- **Sindromul hemoragic:**

Etiologie: perioada neonatală este momentul în care pot apărea sângerări anormale care să conducă la diagnosticul oricăreia dintre tulburările congenitale ale coagulării (întâlnite foarte rar). Se vor avea în vedere hemofiliile, boala von Willebrand, disfibrinemiile congenitale, deficienţa congenitală a factorilor dependenţi de vitamina K (vezi capitolul „Coagulopatii"). În contextul infecţiei sistemice, se va exclude şi CID (contemporană cu EUN, tromboza venei renale). Disfuncţia celulară hepatică sau deficienţa tranzitorie de factori de coagulare dependenţi de vitamina K (hipovitaminoza K neonatală) condiţionează boala hemoragică a nou-născutului. Factorii coagulării dependenţi în sinteză de prezenţa vitaminei K (factorii II, VII, IX, X) pot fi deficienţi la nou-născuţii alimentaţi exclusiv natural în primele 3 zile de viaţă, deoarece colonizarea intestinului cu floră microbiană (care participă la sinteza vitaminei K endogene) se face mai tardiv şi mai puţin probabil la această categorie de copii. Spre deosebire de alte vitamine liposolubile, la naştere nu există nici un fel de rezervă de vitamină K, astfel că neglijarea administrării profilactice se poate solda cu sindrom hemoragic (tranzitor). Alte împrejurări care favorizează acest tip de sângerări sunt alimentaţia parenterală a prematurilor cu greutate foarte mică la naştere şi antibioterapia prelungită cu antibiotice cu spectru larg. O situaţie particulară se realizează atunci când mama primeşte tratament cronic cu anticonvulsivante (fenitoin, fenobarbital), medicamente care interferează sinteza factorilor de coagulare dependenţi de vitamina K.

Diagnosticul se susţine după ce au fost colectate date de anamneză sugestive (vezi etiologia), după un minim de examene de laborator care vor fi recomandate în funcţie de starea clinică a nou-născutului. Nou-născutul cu aspect „sănătos" care prezintă sângerare suferă cel mai probabil de deficienţă tranzitorie a vitaminei K (primele 3 zile de viaţă) sau trombocitopenie imună (vezi subcapitolul anterior). Manifestarea clinică cea mai comună este sângerarea bontului ombilical sau sângerarea gastrointestinală (melena neonatorum). În această eventu-

alitate, va fi distinsă melena adevărată de melena spuria (eliminarea digestivă a sângelui matern înghiţit în cursul delivrenţei) (test Apt). Se mai notează echimoze şi agravarea neexplicabilă a unei hemoragii meningocerebrale neexpectate.

Examene de laborator: investigarea minimală a sindromului hemoragic neonatal impune efectuarea unei hemoleucograme complete (pentru excluderea unei anemii posthemoragice asociate), numărătoarea de trombocite (150 000-400 000/mm^3), determinarea timpului de protrombină (PT), care are valoare de 14-20 secunde, şi a timpului parţial de tromboplastină (PTT) (30-45 s, la nou-născutul la termen, 35-55 s, la prematur). Se poate asocia determinarea fibrinogenului (150-300 mg/dl). Valorile care au fost prezentate se întâlnesc după administrarea profilactică de vitamina K. Prematurii au valori mai prelungite ale PT şi PTT decât nou-născuţii la termen. Timpul de sângerare poate evalua funcţia plachetară şi semnalează eventual boala von Willebrand cu expresie neonatală. Tipic pentru diagnosticul de boală hemoragică a nou-născutului este prelungirea PT şi PTT.

Tratament: tratarea unui nou-născut *fără sângerări clinice* cu alterarea testelor de coagulare suscită controvese. Se obişnuieşte ca prematurii bolnavi cu greutate mai mică de 1 500 g să primească plasmă proaspătă în cantitate de 10 ml/kg în sens de tratament de substituţie, dacă PT şi PTT au valori duble faţă de normalul vârstei.

Profilaxia deficitului tranzitor neonatal de vitamina K se face cu vitamina K, pe cale i.m. (i.v.), cu doză de 0,5-1 mg, doză care se poate repeta săptămânal, dacă există condiţii particulare.

Tratamentul bolii hemoragice neonatale cu *manifestări clinice* se face cu vitamina K, 1 mg (i.m., i.v.). Dacă după 6 ore nu s-au obţinut ameliorările scontate (disfuncţie hepatică concomitentă) se poate adăuga plasmă proaspătă 10 mg/kg. Aceeaşi schemă terapeutică se poate aplica şi nou-născuţilor din mame cu epilepsie tratată.

Boala hemoragică cu manifestări tardive este o formă clinică particulară a precedentei, rară şi nu uşor de diagnosticat. Examenele de laborator sunt modificate identic cu forma precedentă şi are la origine deficitul de vitamină K. Sunt posibil afectaţi sugarii în vârstă de 4-12 săptămâni, alimentaţi exclusiv natural, cei trataţi prelungit cu antibiotice cu spectru larg, cu sindroame de malabsorbţie sau fibroză chistică (malabsorbţie de vitamina K liposolubilă în condiţiile unei deficienţe de fermenţi pancreatici).

PROBLEME METABOLICE

• **Hipoglicemia neonatală** este definită în relaţie cu vârsta cronologică şi greutatea la naştere, dar *orice valoare a glicemiei sub 40 mg/dl necesită evaluare şi tratament.* În absenţa unor semne clinice de hipoglicemie, afectarea sistemului nervos nu pare exclusă.

Etiologie: diabetul matern (hiperinsulinism), eritroblastoza fetală (hiperplazia insulelor Langerhans cu hiperinsulinism secundar), sindromul Beckwith-Wiedemann (foarte rar), tratament matern cu tocolitice. Incapacitatea prematurului de a stoca hidraţii de carbon, în special dismaturii cu insuficienţă placentară i.u. face ca toţi nou-născuţii cu greutate mică la naştere să fie candidaţi pentru această tulburare. Se adaugă şocul, sepsisul şi asfixia perinatală (consum exagerat), EST în absenţa administrării parenterale de glucoză concomitent, policitemia (utilizarea glucozei de către masa mare de hematii în circulaţie).

Clinică: se caracterizează prin *simptome nespecifice* dificil de încadrat (apatie, letargie, apnee, cianoză, alimentaţie dificilă, vărsături, convulsii, comă, iritabilitate) sau *copilul poate fi asimptomatic.* Determinarea glicemiei va fi făcută în mod repetat tuturor nou-născuţilor cu risc de hipoglicemie (mamă diabetică, dismaturi). Diagnosticul se susţine la scăderea glicemiei sub 40 mg/dl, iar simptomele se remit prompt după administrarea i.v. de glucoză, care corectează hipoglicemia. Dacă hipoglicemia este persistentă se vor avea în vedere cauze rare de boli metabolice congenitale sau boli endocrine.

Hipoglicemia neonatală trebuie anticipată şi prevenită.

Măsurarea glicemiei va fi făcută la 2 ore după masă – alimentarea orală precoce evită hipoglicemia în majoritatea cazurilor. Dacă aceasta nu este posibilă, se va administra perfuzie cu glucoză 10%, 110 ml/kg, care la un volum de 4,6 ml/kg/oră asigură un aport optim de 8 mg/kg/minut. Dacă există hiperinsulinism, doza de glucoză necesară menţinerii unei glicemii normale este de 12-15 mg/kg/minut. Uneori este necesară adăugarea unei cantităţi

de hidrocortizon i.v. de 10 mg/kg (scade utilizarea periferică a glucozei). Majoritatea cazurilor se rezolvă în 2-3 zile de PEV cu glucoză. „Rezistenţa" la aceste măsuri terapeutice sugerează hiperinsulinism (tranzitor la copiii mamelor diabetice). S-au mai propus tratamente alternative cu glucagon 0,1 mg/kg/i.m. (maximum 1 mg) pentru a mobiliza glucoza din depozite timp de 1-2 ore (indicat în hipoglicemia persistentă a copiilor din mame diabetice).

• **Hiperglicemia neonatală** este definită de o glicemie de peste 145 mg/dl, asociată cu hiperosmolaritatea plasmei (peste 300 mOsm/l) şi diureză osmotică, susceptibilă a induce sindrom de deshidratare celulară şi agravarea unei HMC preexistente.

Etiologie: cea mai comună situaţie este cea realizată de perfuzia parenterală cu glucoză la prematurii foarte mici, care nu tolerează cu uşurinţă o cantitate > 6-8 mg/kg/minut şi din cauza unui răspuns aleator la insulină. Unele medicamente (corticoterapia, cofeina, teofilina) induc hiperglicemie. Sepsisul neonatal, prin excesul de citokine şi endotoxine din circulaţie scade consumul de glucoză în periferie, favorizând hiperglicemia. Prematurul stresat (ventilat artificial, supus unor proceduri chirurgicale) poate avea un exces de catecolamine, care explică hiperglicemia tranzitorie. Diabetul zaharat neonatal este excepţional de rar, dar are tabloul clinic clasic (poliurie, deshidratare, acidoză). Se consideră că se datoreşte unei întârzieri a secreţiei de insulină şi necesită tratament cu insulină. Ingestia de formule hiperosmolare în diluţii necorespunzătoare poate realiza un tablou clinic asemănător. Rehidratarea şi sistarea administrării produsului are efecte favorabile.

Tratamentul vizează controlul viguros al cantităţii de glucoză din perfuzie prin scăderea concentraţiei soluţiilor şi a ritmului de administrare care se adresează în special prematurilor cu greutate foarte mică, ce nu pot tolera uneori nici 6 mg/kg/oră. Insulina va fi luată în discuţie la niveluri ale glicemiei mai mari de 250 mg/dl, în ciuda măsurilor precedente aplicate deja. Doza subcutanată este de 0,1-0,2 U./kg la 6 ore, iar în perfuzie 0,01-0,1 U./kg/oră.

• **Hipocalcemia neonatală** este definită de o scădere a calciului total < 7 mg/dl sau a calciului ionizat < 4 mg/dl.

Metabolismul neonatal al calciului prezintă o particularitate care explică frecvenţa relativ ridicată a tulburărilor homeostaziei calcice în această perioadă de viaţă.

Fluxul de calciu de la mamă la făt în cursul ultimului trimestru de gestaţie are drept consecinţă hipercalcemie fetală cronică. La naştere, calciul în cordonul ombilical este de 10-11 mg/dl, dar scade în următoarele 24-48 ore la 7,5-8,5 mg/dl. Nivelul seric al calciului se corelează pozitiv cu vârsta gestaţională. Există un hipoparatiroidism idiopatic, tranzitor, în perioada neonatală şi o lipsă de răspuns a tubilor renali la acţiunea hormonului paratiroidian (PTH).

Etiologia *hipocalcemiei precoce* (primele 3 zile de viaţă): se întâlneşte în special la prematurii cu greutate foarte mică la naştere, nou-născuţii din mame diabetice, cei cu asfixie perinatală şi are o origine multifactorială (deficit tranzitor de PTH, hipercalcitoninemie, hiperfosfatemie).

Hipocalcemia cu debut tardiv (la sfârşitul primei săptămâni de viaţă până la sfârşitul primelor săptămâni) se corelează cu nivele crescute de fosfor seric, fie de origine dietetică, fie prin hipoparatiroidism (eventual secundar hiperparatiroidismului matern) sau tratamentului anticonvulsivant al mamei (creşte catabolismul vitaminei D). Depunerea rapidă a calciului în vase la prematurii cu greutate foarte mică care au primit doze agresive de vitamina D se poate solda cu hipocalcemie tranzitorie. În situaţii rare se poate asocia hipocalcemia la fototerapie, hipotiroidism, şoc sau sepsis neonatal, terapie cu bicarbonat.

Clinică: manifestările clinice constau din convulsii, hiperexcitabilitate, clonus, tremurături, hiperreflexie, apnee. Hipocalcemia precoce poate rămâne asimptomatică, în schimb hipocalcemia tardivă are de obicei manifestările clinice descrise.

Examene de laborator: monitorizarea calcemiei la prematurii cu greutate foarte mică la naştere este obligatorie. În afara modificărilor biochimice traseul ECG poate aduce importante informaţii (prelungirea intervalului QT > 0,4 secunde), care se corelează pozitiv cu valorile hipocalcemiei.

Tratament: nou-născutul asimptomatic nu necesită tratament, indiferent de valorile calcemiei. Hipocalcemia precoce se remite adesea spontan. Valori ale calcemiei sub 7 mg/dl impun *administrarea de calciu gluconic 10%, în doză de 5 ml/kg/zi în perfuzie endovenoasă continuă.* Administrarea în bolus este însoţită de riscuri (bradicardie, tulburări de ritm). Cateterul ombilical poate favoriza apariţia necrozei hepatice la infuzia rapidă de calciu.

În cazul unei hipocalcemii severe care conduce la convulsii hipocalcemice (calcemie < 5 mg/dl) se poate administra, în bolus, 1-2 ml/kg calciu gluconic 10% administrat i.v. lent (în decurs de 5-10 minute), sub rezerva monitorizării continue a ritmului cardiac. Doza se poate repeta peste 10 minute, în caz de menţinere a simptomatologiei.

Hipomagneziemia asociată va fi avută în vedere dacă persistă manifestările clinice, după măsurile terapeutice întreprinse.

Bibliografie selectivă

ASHWAL S.: Brain death in the newborn. Pediatrics 1989; 84. 429.

BEDNAREK F.J., WEISBERGER S., RICHARDSON D.K., FRANTZ I.D.: Variations in blood transfusion among newborn intensive care units. J. Pediatr. 1998; 133 (5): 601-607.

BLOOM R.S., CROPLEY C.: Textbook of neonatal ressuscitation. Dallas: American Heart Association, 1994.

BOWMAN J.M.: RhD hemolitic disease of the newborn. New Engl. J. Med. 1998; 339 (24): 1775-1777.

BREGMAN J.: Developmental outcome in very low birthweight infants. Pediatr. Clin. North Am. 1998; 45(3): 673-685.

CIOFU E., CIOFU C. (red.): Esenţialul în pediatrie. Edit. Amaltea, Bucureşti, 1997.

CIOFU C.: Sepsis şi şoc neonatal – (I-II). Med. modernă 1996; 3(5):257-262 şi 3(6):310-314.

CLAPP D.W., KLIEGMAN R.M.: Use of intravenous administrated immune globuline to prevent nosocomial sepsis in the newborn. J. Pediatr. 1989; 115(6): 973.

CLEARY G.M., WISWELL T.E.: Meconium – stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome, Pediatr. Clin. North Am. 1998; 45(3): 511-526.

CLOHERTY J.P., STARK A.R.: Manual of neonatal care. Lippincott – Raven Publishers, Philadelphia, New York, 1998.

DELIVORIA-PAPADOPOULOS M., MISHRA O. P.: Mechanisms of cerebral injuries in perinatal asphyxia and strategies for prevention. J. Pediatr. 1998; 132 (3, part 2): S 30-34.

FISCHLER B., LINDH G., LINDGREN S., FORSGREN M.: Vertical transmision of hepatitis virus infection. Scand. J. Infect. Dis. 1996; 28: 353-356.

GARTNER L. M.: Neonatal bilirubin workshop. Pediatrics 1994; 94: 537.

GLASER J. H.: Centers for disease control and prevention guidelines for congenital syphilis. J. Pediatr. 1996; 129 (4): 488-490.

GLAUSER M. P., ZANETTI G., BAUMGARTNER J. D., COHEN J.: Septic shock: Patogenesis. Lancet 1991; 338: 732-736.

GOLDENBERG R. L., ROUSE D. J.: Prevention of premature birth, New Engl. J. Med. 1998; 339(5): 313-320.

MAC KENDRICK W., CAPLAN M.: Necrotising enterocolitis: New thoughts about pathogenesis and potential treatments, Pediatr. Clin. North Am. 1993; 40(5): 1047-1060.

MC CLEAD R.E. (ed.): Neonatal necrotizing enterocolitis: current concepts and controversies. J. Pediatr. 1990; 117(1, part 2): S1- S74.

NELIN L.D., HOFFMAN G.H.: The use of inhaled nitric oxide in a wide variety of clinical problems. Pediatr. Clin. North Am. 1998; 45(3): 531-545.

ODELL G.B., POLAND R.L., NOSTREA E.: Neonatal hyperbilirubinemia. In M.H. Klaus, A. Fanaroff (eds): Cure of the high risk neonate, cap. 11. Saunders, Philadelphia, 1973.

PASTERNAC J.F.: Hypoxic ischemic brain damage: Lessons from the laboratory. Pediatr. Clin. North Am. 1993; 40(5): 1061-1072.

PITTET D.: Sepsis et immunothérapie que faut-il en penser? Med. Hyg. (Genève) 1993; 51: 1480-1486.

REMINGTON J.S., KLEIN J.O.: Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Saunders, Philadelphia, 1994.

RISSER W.L., HWANG LU-YU: Problems in the current case definitions of congenital syphilis. J. Pediatr. 1996; 129(4): 499-505.

RUBO J., ALBRECHT K., LASCH P., LANT KOLTER E.: High dose of intravenous immune-globuline therapy for hyperbilirubinemia caused by RH hemolitic disease. J. Pediatr. 1992; 121(10): 93-97.

STAHLMAN M: Neonatology in the 1990's and beyond. J. Pediatr. 1996; 129 (4):490-492.

STOLL B., GORDON T., KORONES S.B.: Late onset sepsis in very low weight neonates. J. Pediatr. 1996; 129(1): 63-71.

STOLL B., GORDON T., KORONES S.B.: Early onset sepsis in very low birth weight neonates. J. Pediatr. 1996; 129(1): 72-84.

SHULMAN R.J., SCHANLER R.J., LAU CH., HEITKEMPER M.: Early feeding, feeding tolerance and lactase activity in preterm infants. J. Pediatr. 1998; 133(5): 645-649.

WISWELL T.E., BENT R.C.: Meconium staining and meconium aspiration syndrome: unresolved issues. Pediatr. Clin. North Am. 1993; 40(5): 955-982.

***: American Academy of Pediatrics: Practice parameter: Management of hiper-bilirubinemia in the healthy term newborn. Pediatrics 1994; 94 (4): 558-565.

Capitolul 8

BOLILE APARATULUI RESPIRATOR

DEZVOLTAREA PRENATALĂ ŞI POSTNATALĂ A APARATULUI RESPIRATOR

Ioan Cernătescu

Dezvoltarea aparatului respirator începe din a 4-a săptămână de gestaţie şi continuă mult timp după naştere. Plămânul este de fapt un organ cu maturaţie postnatală, deoarece cea mai mare parte a segmentului respirator apare după naştere. Sunt distincte 3 etape: morfogeneza (formarea şi creşterea în dimensiuni a structurilor anatomice), adaptarea respiratorie postnatală şi dezvoltarea postnatală a aparatului respirator.

Morfogeneza parcurge mai multe etape, fiecare dintre acestea având o serie de particularităţi.

1. *Faza embrionară:* începe din a 4-a săptămână de gestaţie, când primordiul acestui aparat apare sub forma unui diverticul al intestinului cefalic. Tot de la această vârstă, începe procesul de formare a arborelui traheobronşic (fig. 8.1). Iniţial apare bifurcarea diverticulului traheobronşic (a), apoi bronhiile primare, care se ramifică în cele 2 bronhii secundare (b). Aceste ramuri continuă să se dividă dihotomic şi asimetric în grosimea mezocardului dorsal al cărui material îmbracă ramificaţiile bronşice.

Până la naştere bronhiile secundare vor forma 18 generaţii de ramuri. Acest proces continuă postnatal şi se termină la vârsta de 8 ani, când sunt prezente 24 generaţii de bronhii. Din săptămâna a 7-a de gestaţie apar ramurile terţiare, 10 pentru plămânul drept şi 8-9 pentru cel stâng. În săptămâna a 5-a de gestaţie primordiile plămânilor cresc lateral şi caudal pătrunzând în lumenul canalelor alveolare, unde vor forma proeminenţele pulmonare. În această fază, mezenchimul pulmonar joacă un rol foarte important în dezvoltarea pulmonară. Vascularizaţia pulmonară este tot un derivat mezenchimal. La scurt timp de la apariţie, mugurii bronşici sunt înconjuraţi de plexuri vasculare, care îşi au originea în aortă şi drenează în vena somatică majoră. Tot din mezenchim se formează pleura, musculatura netedă, cartilajele şi ţesutul conjunctiv care tapetează căile aeriene.

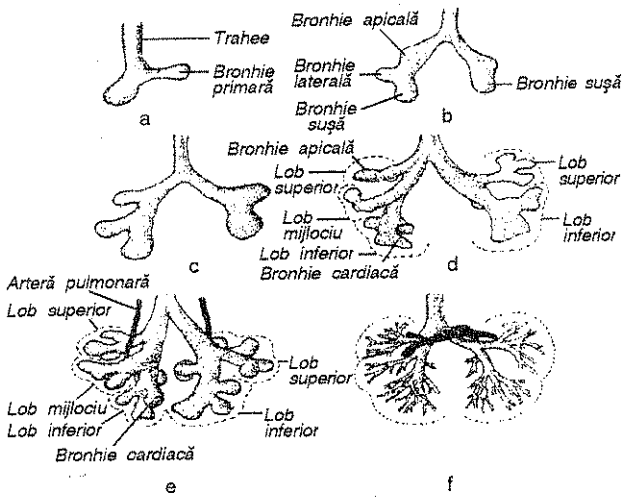


Fig. 8.1 – Dezvoltarea arborelui bronşic şi a plămânilor (morfogeneza) (după Andronescu A., 1987). a: Embrion de 4 săptămâni. b, c: Embrion de 5 săptămâni. d, e: Embrion de 6 săptămâni. f: Nou-născut.

2. *Faza pseudoglandulară* începe din săptămâna a 6-a de gestaţie. În această fază, elementele principale de structură ale plămânilor sunt deja constituite, cu excepţia celor care participă la schimbul gazos.

Mezenchimul continuă să fie în cantitate apreciabilă. Plămânul are un aspect glandular. Acum se formează epiteliul pseudostratificat, care conţine celule ciliare, secretorii (celule Clara), globulare şi neuro-

endocrine (celule Kulchitsky). Glandele mucoase apar din a 16-a săptămână de gestaţie.

Traheea şi intestinul cefalic se vor separa; dacă procesul nu este complet, persistă fistula esotraheală, malformaţie congenitală relativ frecvent întâlnită.

Diafragmul se formează tot în această etapă. Fuziunea completă a celor 2 diafragme elimină complet comunicarea dintre torace şi abdomen. Dacă acest lucru se realizează parţial asistăm la apariţia herniei diafragmatice (cel mai frecvent pe partea stângă).

3. *Faza canaliculară* este menţionată începând cu a 16-a săptămână de gestaţie până la a 26-a săptămână de gestaţie. Pentru prima oară în dezvoltarea ontogenetică creşterea epitelială depăşeşte creşterea mezenchimală.

Lumenul arborelui bronşic se măreşte, iar ţesutul pulmonar este bine vascularizat.

Apar bronhiolele respiratorii, astfel că din această fază respiraţia devine posibilă (încep să apară sacii terminali).

Celulele epiteliale devin cuboidale şi vor fi recunoscute cu markeri antigenici caracteristici pneumocitelor de tip II. Alte celule epiteliale vor avea aspect de celule plate (pneumocite de tip I).

4. *Faza saculară* apare în a 26-a–a 28-a săptămână de gestaţie. Mezenchimul se subţiază foarte mult, devenind o pătură subţire printre alveole. Acum, acestea vor avea un epiteliu format din pneumocite de tip II, dar mai ales din pneumocite de tip I, care vin în contact cu endoteliul capilarelor sanguine formând membrana respiratorie.

5. *Faza alveolară:* primele alveole mature pot fi observate în a 32-a săptămâna de gestaţie. Până la formarea lor, la începutul acestei perioade, bronhiolele respiratorii vor avea în porţiunea terminală câte un ciorchine de saci terminali, care vor reprezenta schiţa viitoarelor ducte alveolare. Alveolele primare imature apar sub forma unor mici proeminenţe situate în pereţii acestor saci terminali, precum şi a bronhiolelor respiratorii. Alveolele se multiplică prin septare interalveolară. Acest proces este reglat de hormonii tiroidieni şi glucocorticoizi. De asemenea, el este influenţat şi de stimuli fizici: presiunea exercitată de lichidul amniotic, ca şi de prezenţa mişcărilor respiratorii care apar chiar înainte de naştere. Practic, toţi aceşti factori participă la dezvoltarea acinului pulmonar. Absenţa acestor stimuli, cum ar fi: oligohidramnios sau abolirea mişcărilor respiratorii fetale sunt factori declanşatori ai hipoplaziei pulmonare (fig. 8.2).

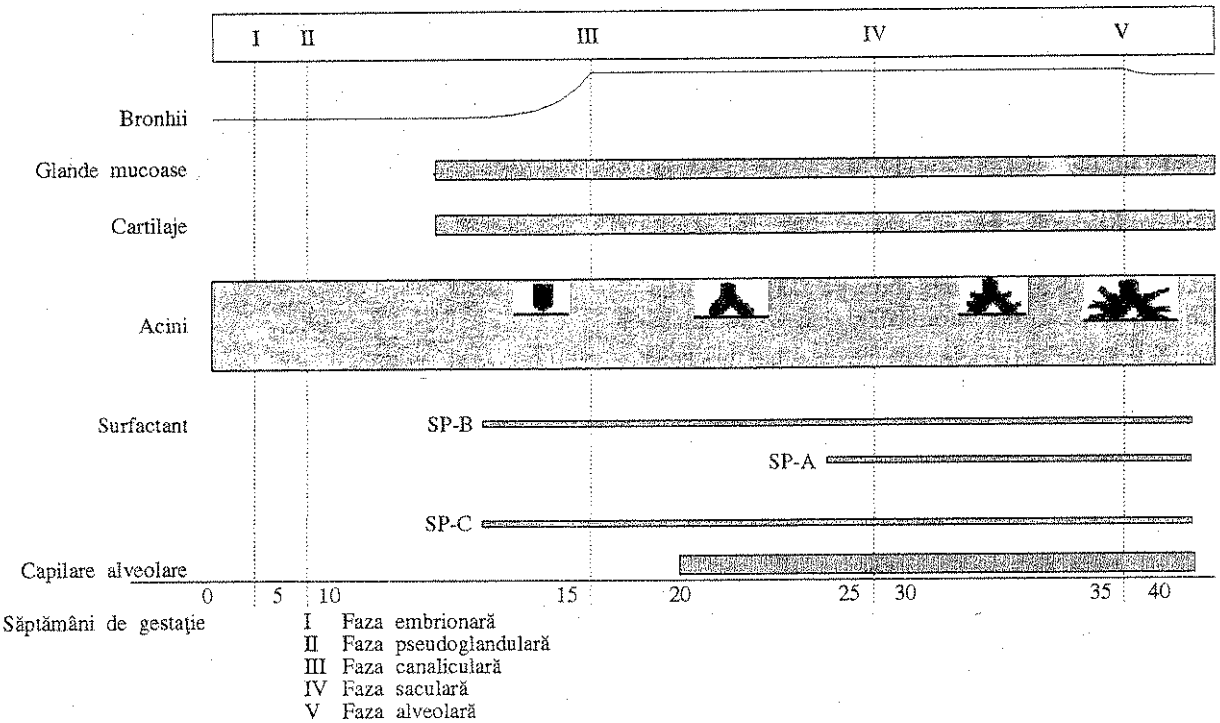


Fig. 8.2 – Morfogeneza. Fazele dezvoltării pulmonare prenatale (după Haddad G.G. 1996).

Adaptarea respiratorie postnatală se realizează prin:

1. Producerea de surfactant.
2. Transformarea plămânului din organ secretor în organ de schimburi gazoase.
3. Apariţia circulaţiei sanguine pulmonare (mica circulaţie).

1. *Producerea de surfactant.* Surfactantul pulmonar este un compus fosfolipidic-proteic, care tapetează suprafaţa alveolară şi care joacă un rol determinant în reducerea tensiunii de suprafaţă la interfaţa aer-lichid. Această proprietate biofizică previne colapsul alveolar şi permite ca procesul de respiraţie să se desfăşoare normal. În acelaşi timp, surfactantul constituie suprafaţa fizică care vine direct în contact cu antigenele inhalate. Studii recente efectuate in vitro au demonstrat implicarea surfactantului în răspunsul imun alveolar la infecţiile bacteriene. Prin aceste studii s-a observat că surfactantul are efecte antiinflamatorii: inhibă eliberarea de citokine din macrofagele alveolare, inhibă acţiunea monocitelor care stimulează interferonul gama şi inhibă proliferarea limfocitară. Acţiunea antibacteriană a surfactantului se realizează şi prin creşterea chemotaxiei macrofagelor alveolare, reglarea producerii de macrofage şi creşterea fagocitozei.

Surfactantul pulmonar este secretat de pneumocitele de tip II începând din a 24-a săptămână de gestaţie (faza saculară şi alveolară). Structura chimică este heterogenă din punct de vedere cantitativ, principalele constituente fiind: dipalmitil fosfatidil colină (lecitină), fosfatidil glicerol, apoproteine şi colesterol.

De menţionat că aceste componente sunt detectate într-o ordine cronologică; astfel, fosfatidil colina este observată din a 30-a săptămână de gestaţie. Fosfolipidele sintetizate sunt secretate în alveole pentru a reduce tensiunea de suprafaţă şi a ajuta la menţinerea stabilităţii alveolare. Apoproteinele din structura surfactantului pulmonar sunt: SP-A, SP-B, SP-C, SP-D şi ele joacă un rol important în reducerea tensiunii de suprafaţă dar şi în reciclarea produselor surfactantului şi formarea de mielină tubulară (în care este stocat surfactantul).

Se consideră că apoproteina surfactant SP-D = este un factor de apărare molecular foarte important în căile respiratorii mici şi în unităţile de schimb gazos din plămân. SP-D este o lectină dependentă de calciu şi, din cauza secvenţei sale colagenice, se mai numeşte colectină. Deşi SP-D este asociată cu materialul de suprafaţă activ, ea poate fi uşor separată de lipidele surfactante deoarece legăturile dintre ele sunt slabe. Se presupune că SP-D uman porneşte de la o singură genă, care este codificată pentru o glicoproteină colagenă compusă din mai multe unităţi identice, de obicei 12, fiecare cu o masă moleculară aparentă de 42 kd. Datorită proprietăţilor sale lectinice, SP-D poate lega o mare varietate de virusuri, mycobacterii şi fungi. SP-D poate să crească agregarea şi fagocitoza bacteriilor şi virusurilor. SP-D este sintetizată atât de celulele de tip II, cât şi de celulele neciliate. SP-D joacă un rol puţin important în metabolizarea şi procesarea surfactantului. Hormonii glucocorticoizi, tiroidieni, ca şi substanţele $beta_2$-agoniste cresc sinteza de surfactant, în timp ce insulina, hiperglicemia şi cetoza o reduc (a se vedea frecvenţa mare a sindroamelor de detresă respiratorie la nou-născuţii din mame diabetice).

2. *Plămânul fetal, un organ secretor, se transformă într-un organ care să asigure schimburile gazoase.* Lichidul secretat de plămân şi lichidul amniotic care practic inundă structurile pulmonare sunt foarte importane pentru dezvoltarea ulterioară a acinilor pulmonari. Acest lichid pulmonar îşi modifică structura odată cu creşterea vârstei gestaţionale. Iniţial compoziţia electrolitică este următoarea: ioni de Cl, K, H. Ulterior, pe măsură ce se apropie momentul naşterii, cantitatea de lichid scade proporţional cu vârsta gestaţională, această scădere fiind consecinţa transferului ionic dintre Cl cu Na, cu reabsorbţia secundară a apei (nu s-au identificat care sunt celulele care secretă acest lichid). Cantitatea de lichid care mai persistă după naştere este absorbită rapid (primele ore) de către circulaţia sanguină şi limfatică. Astfel se permite ca plămânul să se transforme dintr-un organ secretor într-un organ care să faciliteze schimburile gazoase.

3. *Separarea circulaţiei sanguine pulmonare (mica circulaţie).* Cu ocazia primei respiraţii circulaţia sanguină pulmonară trece de la o rezistenţă mare (caracteristică vieţii intrauterine), la o rezistenţă mică, care permite instalarea unui flux sanguin normal şi, deci, a schimburilor gazoase. Această scădere a rezistenţei este rezultanta unor factori combinaţi: expansiunea alveolară care exercită o presiune mecanică pe pereţii vaselor pulmonare, relaxarea musculaturii netede arteriolare ca răspuns al creşterii

concentraţiei de oxigen intraalveolar. Închiderea foramen ovale şi a canalului arterial separă mica circulaţie de marea circulaţie. Procesul de reducere a rezistenţei pulmonare se continuă şi câteva săptămâni după naştere.

Dezvoltarea postnatală a aparatului respirator. După naştere dezvoltarea pulmonară cunoaşte un proces continuu până la vârsta de 8 ani. Într-o primă fază, până la vârsta de 3 ani, această dezvoltare este predominantă în compartimentul unde au loc schimburile gazoase. La naştere sunt prezente numai 1/8 din totalul alveolelor de la adult. Ceea ce este caracteristic acestei faze postnatale precoce este acel proces de formare de noi alveole şi mai puţin de creşterea în volum a alveolelor deja existente. În a 2-a etapă asistăm la etapa de creştere în volum a alveolelor şi a celorlalte structuri pulmonare, creştere care este paralelă cu procesul general caracteristic vârstei.

Bibliografie

ANDRONESCU A.: Dezvoltarea aparatului respirator. În: Anatomia dezvoltării omului. Embriologie medicală. Edit. Medicală, 1987, p. 120-124.

CERNĂTESCU I.: Mecanisme de apărare ale aparatului respirator. În: Sindromul broho-obstructiv cronic la copil. Teză de doctorat, 1993, cap. 2, p. 12-14.

HADDAD G.G., PEREZ FONTAN J.J.: Development of the Respiratory System. In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saunders, 1996, cap. 319, p. 1165-1167.

MASON R.J., NIELSEN L.D., KUROKY Y., MATSUURA E., FREED L.H., SHANNON J.M.: A-50-kDa variant form of human surfactant orotein D. Eur. Resp. J. 1998; 12(5):1147-1156.

VANDERZWAN J., MC.CAIG L., MEHTA S., JOSEPH M., WHITSETT J., MC.CORNACK D.G., LEWIS J.F.: Caracterizing alterations in the pulmonary surfactant system in a rat model of Pseudomonas Aeruginosa Pneumonia. Eur. Resp. J. 1998; 12(6):1388-1396.

MALFORMAŢIILE APARATULUI RESPIRATOR

Carmen Zăpucioiu

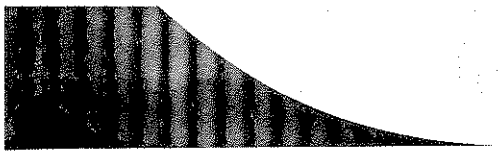
Malformaţiile aparatului respirator se împart în malformaţii congenitale de căi aeriene superioare şi de căi aeriene inferioare.

Malformaţiile congenitale de căi aeriene superioare. Sunt reprezentate de malformaţiile nasului, care se încadrează în anomaliile de linie mediană facială, cum ar fi absenţa congenitală a oaselor piramidei nazale, cu hipoplazie nazală, absenţa congenitală a nasului sau duplicaţia parţială, fisuri mediane ale feţei (apar, uneori, în contextul unor sindroame incompatibile cu viaţa), prezenţa în nas de dinţi supranumerari, atrezia choanală, defecte congenitale de sept nazal, tumori nazale congenitale.

1. *Atrezia choanală* este cea mai frecventă malformaţie congenitală nazală. Jumătate din copiii afectaţi au şi alte anomalii congenitale asociate. Aceasta este dată de prezenţa unui sept osos sau membranos, care separă fosele nazale de faringe. Ea poate fi unilaterală sau bilaterală, cu apariţia unei obstrucţii nazale. Nou-născutul va trebui să se adapteze la o respiraţie orală. Deoarece el are capacităţi diferite de a se adapta la respiraţia orală, intensitatea manifestărilor clinice va fi diferită de la pacient la pacient. Când atrezia choanală este unilaterală, nounăscutul nu prezintă simptome severe la naştere sau poate fi asimptomatic o perioadă lungă de timp, până va face prima infecţie de căi aeriene superioare, ocazie cu care se va constata prezenţa unei obstrucţii nazale unilaterale importante. În caz de atrezie choanală bilaterală manifestările clinice vor debuta de la naştere prin apariţia cianozei, care se va intensifica în timpul alimentaţiei la sân şi care va deveni aproape imposibilă. Cianoza se intensifică când copilul stă cu gura închisă şi se ameliorează când ţipă. Diagnosticul pozitiv se pune imediat după naştere: cateterul introdus în fosele nazale nu pătrunde mai mult de 3-4 cm, precum şi prin vizualizarea atreziei choanale la rinoscopie şi examen computer-tomograf. Tratamentul constă în menţinerea copilului cu gura deschisă, plasarea unui tub orogastric, hrănirea copilului prin gavaj şi intervenţia chirurgicală de urgenţă, dacă atrezia este bilaterală, sau temporizarea intervenţiei, dacă este unilaterală (putând fi amânată câţiva ani). Perforaţia se face cu un trocar sau o pensă fină Koher. Apoi se introduce o sondă Nelaton nr. 5 prin fosa nazală, până în cavum, care se menţine pe loc 2-6 săptămâni. Postoperator se fac instilaţii nazale cu colargol 1%, antibioterapie. În timp, la locul intervenţiei chirurgicale poate apărea o stenoză, care să necesite reintervenţie.

2. *Defectele congenitale de sept nazal* sunt rare.

3. *Tumorile nazale congenitale* pot fi localizate intra- sau extranazal şi pot avea conexiuni intracra-



niene. Dermoidele nazale sunt localizate pe faţa dorsală a nasului şi se asociază cu infecţii intracraniene. Glioamele sau ţesutul cerebral heterotopic sunt solide, în timp ce encefalocelele sunt mai moi şi se măresc odată cu efortul de a ţipa sau prin manevra Valsalva. Necesită investigare cu rezonanţă magnetică nucleară, pentru a determina dacă există conexiune intracraniană.

Malformaţiile congenitale de căi aeriene inferioare. *Anomaliile congenitale ale laringelui:*

– *Atrezia completă de laringe* este incompatibilă cu viaţa şi se asociază cu alte malformaţii.

– *Septurile laringiene* sunt rar întâlnite. Sunt localizate între corzile vocale. Pot fi complete sau parţiale. Se manifestă clinic imediat după naştere printr-un sindrom de detresă respiratorie cu stridor sever, ţipăt stins şi cu caracter particular. Diagnosticul pozitiv se pune pe laringoscopia directă. Tratamentul constă în liza septului cu carbon dioxid sau laser. Intervenţia chirurgicală este rareori necesară. Membranele groase pot necesita excizie chirurgicală, urmată de dilataţie. Dacă membrana se reface, se reintervine şi se implantează silicon. Uneori este necesară traheotomia.

– *Comunicarea laringotraheoesofagiană* este o malformaţie rară, în care există o comunicare largă între calea aeriană şi esofag. Se poate asocia cu alte malformaţii (hipoplazie pulmonară unilaterală). Simptomele sunt: dispnee în timpul alimentaţiei, crize de sufocare, disfonie. Diagnosticul pozitiv se pune pe examinarea radiologică cu substanţă de contrast.

– *Stridorul congenital laringian* (laringomalacia) se produce ca urmare a flaciditătii epiglotei şi pereţilor laringelui, care se colabează în timpul inspirului. Boala debutează în primele zile de viaţă până la două luni de la naştere. Clinic se manifestă prin tiraj intercostal, supraclavicular şi subcostal, apariţia unui zgomot laringian în timpul alăptării; în timp pot apărea deformări toracice. Stridorul se accentuează în primele luni după naştere şi dispare spontan după vârsta de 18 luni, odată cu dezvoltarea căilor aeriene. Diagnosticul pozitiv se pune prin laringoscopie directă. Diagnosticul diferenţial se face cu alte malformaţii congenitale laringiene (malformaţii de cartilje laringiene, de corzi vocale, septuri intraluminale, condromalacie severă, tumori de laringe, chisturi branhiale, hemangioame, limfangioame, anomalii vasculare), tetanie neonatală, edem laringian. De obicei nu se recomandă nici un tratament specific. Rareori poate fi necesară traheostomia, alimentaţia prin gavaj.

Anomaliile congenitale ale traheii:

– *Fistula traheoesofagiană* se întâlneşte în asociere cu atrezia de esofag în 85% din cazuri. În situaţia în care există fistulă esotraheală, aerul pătrunde în abdomen şi acesta devine destins de volum, cu timpanism. Nou-născuţii cu atrezie de esofag, fără fistulă esotraheală, au abdomenul escavat. Manifestarea clinică obişnuită este pneumonia de aspiraţie recurentă. Diagnosticul pozitiv se pune pe polihidramnios matern, imposibilitatea cateterului de a trece prin esofag până în stomac, secreţii orale excesive, tuse sau cianoză la tentativa de alimentare, pe aspectul radiologic (încolăcirea cateterului în fundul de sac esofagian), iar prezenţa aerului în abdomen confirmă existenţa unei fistule esotraheale joase, pe videoesofagograma cu substanţă de contrast şi bronhoscopie (vizualizarea orificiului de fistulă). Tratamentul este reprezentat de intervenţia chirurgicală, boala fiind o urgenţă chirurgicală. Preoperator copilul va fi ţinut în decubit lateral şi se vor aspira permanent secreţiile. Intervenţia chirurgicală constă în ligatura fistulei, iar dacă se asociază şi atrezia de esofag se va face gastrostomă pentru alimentare. Ulterior se va face anastomoza celor două capete ale esofagului. După 8-10 zile de la anastomoză, copilul va fi hrănit oral. Postoperator poate să se producă stenozarea anastomozei, care va necesita dilataţii esofagiene.

– *Traheobronhomalacia* este rezultatul unor arcuri cartilaginoase anormale, cu modificări de complianţă a dinamicii respiratorii. Membrana traheală posterioară sau peretele bronşic se măreşte şi apare un colaps traheobronşic în expir, care determină creşterea presiunii intratoracice, cu aer restant distal, cu evacuare incompletă a aerului şi secreţii. Afecţiunea se manifestă prin stridor, wheezing, pneumonii recidivante, tuse cronică, perioade de apnee cu cianoză, tulburări de deglutiţie, hipercarbie şi hipoxie progresivă, bradicardie, apnee reflexă cu stop cardiorespirator (în formele severe). Alimentaţia, ţipătul şi tusea accentuează manifestările clinice. Diagnosticul pozitiv se pune endoscopic. Tratamentul este simptomatic, cu antibiotice în caz de pneumonie. În cazurile severe pot fi necesare sedarea şi intubarea. Intervenţia chirurgicală, cu rezultate discutabile, constă în traheopexie sau reconstrucţie traheală, cu implantare de materiale sintetice expandabile în zona

de malacie. La sugarii cu bronhomalacie severă unilaterală se poate face pneumectomie unilaterală.

– *Malformaţiile vasculare* cele mai frecvente sunt: arcul aortic dublu, arcul aortic drept cu ligament arterial stâng, anomalia arterei nenumite, anomalia arterei carotide stângi şi a arterei pulmonare stângi. Aceste anomalii duc la formarea de inele vasculare în jurul traheii şi esofagului, care produc fenomene de compresiune în grade variate. Frecvent ele se asociază cu boli congenitale de cord. Manifestările clinice pot debuta din perioada neonatală prin wheezing recurent, care se agravează în timpul plânsului, alimentaţiei sau flexiei capului, respiraţie zgomotoasă, vărsături frecvente, pneumonii recidivante, moarte subită după aspiraţie. Diagnosticul pozitiv se pune pe baza examenului radiologic (esofag baritat, aortografie, bronhografie), ecocardiografie, rezonanţă magnetică nucleară, cateterism cardiac. Tratamentul chirurgical va fi făcut doar în cazul pacienţilor simptomatici.

Malformaţii pulmonare:

– *Scizuri anormale: 1)* scizura orizontală posterioară în plămânul stâng (15-20%) separă vârful lobului inferior Fowler, delimitând lobul intermediar al lui Deve la baza lobului respectiv; *2)* scizura infracardiacă, localizată în plămânul drept delimitează un lob supranumerar; *3)* scizura azygos delimitează în lobul superior drept un lob supranumerar, paramediastinal, al lui Wrisberg.

– *Agenezia, aplazia şi hipoplazia pulmonară* sunt boli rare. Ele se asociază cu alte malformaţii (anencefalia, hernia diafragmatică, anomalii de tract urinar, deformări toracice, malformaţii cardiace).

Aplazia pulmonară unilaterală se manifestă prin dispnee uşoară la efort şi infecţii respiratorii recidivante. Radiologic prezintă aspect de plămân neomogen, cu zone opace şi clare, cu pensarea spaţiilor intercostale, ascensiunea diafragmului, atracţia mediastinului. Agenezia şi hipoplazia pulmonară unilaterală au puţine manifestări clinice şi nespecifice, 30% fiind diagnosticate pe parcursul vieţii. Factorul patogen acţionează înainte de săptămâna a 16-a de gestaţie. În hipoplazia pulmonară maturarea acinilor pare să fie normală, dar ei sunt în număr redus. Pentru aprecierea gradului de maturare a acinilor se pot folosi 3 indicatori: RAC (radial alveolar counts), DSPC (fosfatidil colina desaturată) şi numărul de incluzii lamelare în pneumocitele de tip II. Dintre factorii de risc se consideră ca fiind reprezentativi pentru hipoplazia pulmonară următorii: hidropsul fetal, anomaliile renale, hernia diafragmatică, omfalocelul, malformaţiile scheletice, anomaliile de lichid amniotic (oligo- sau polihidramnios), anomaliile externe, bolile congenitale de cord, atrezia anală, malformaţiile gastrointestinale. Incidenţa bolii este de 9,7% dacă raportarea s-a făcut la nou-născuţi decedaţi. Este posibilă transmiterea genetică a bolii. Radiologic, se constată opacifiere totală sau parţială a unui hemitorace, cu tracţionarea mediastinului de partea afectată. Angiografia şi bronhoscopia demonstrează absenţa arterei pulmonare şi căilor respiratorii. Tratamentul include ventilaţie mecanică cu suplimentare în oxigen. În caz de suprainfecţie se administrează antibioterapie. Pacienţii vor fi vaccinaţi antigripal anual. Prognosticul este în general sever şi depinde de malformaţiile asociate. Mortalitatea este mai mare dacă hipoplazia este pe partea dreaptă. Formele bilaterale sunt incompatibile cu viaţa.

– *Emfizemul lobar congenital* reprezintă o distensie alveolară pulmonară emfizematoasă localizată la un lob. Poate constitui cauză de detresă respiratorie severă în perioada neonatală. Uneori boala este depistată la vârsta de 5-6 luni sau chiar la vârsta şcolară. Cel mai frecvent afectat este lobul superior stâng. Obstrucţia se produce prin mecanism de valvă cu supapă şi se datorează afectării cartilajului de la nivelul bronhiilor, secreţiilor mucoase, unei stenoze bronşice sau unei compresii externe prin vase aberante sau tumori. Radiologic se constată prezenţa unui lob hipertransparent cu deplasarea mediastinului. Atunci când distensia este importantă, plămânul emfizematos comprimă plămânul sănătos şi trece peste mediastin. Hiperinflaţia tuturor celor 3 lobi se întâlneşte în caz de anomalii de localizare a arterei pulmonare stângi. Tratamentul constă în excizia chirurgicală a întregului lob.

– *Sechestraţia pulmonară* este definită de Pryce, în 1946, ca o zonă de ţesut pulmonar izolată, care nu are conexiuni normale cu arterele pulmonare sau arborele traheobronşic, înconjurat de propria pleură. Zona respectivă este irigată de o arteră sistemică provenită din aorta toracică sau abdominală. La nivelul sechestraţiei se poate găsi ţesut gastric sau pancreatic. Se deosebesc două tipuri de sechestraţie pulmonară: intralobară şi extralobară. Sechestraţia intralobară este cea mai frecventă (70-80%). Lobul pulmonar afectat se află în mijlocul parenchimului pulmonar normal. Poate să apară pe bronhie normală sau supranumerară. Este localizată în segmentele posterobazale ale lobilor inferiori, survenind pe mu-

gure supranumerar, în unghiul cardiofrenic şi în contact cu esofagul. Această formă se asociază cu alte malformaţii (hernie diafragmatică, chisturi bronhogene, malformaţii de esofag, malformaţii cardiace). Tipul extralobar se manifestă precoce, în cursul primelor luni de viaţă, prin infecţii pulmonare, recurente, uneori poate fi asimptomatic, constituind o descoperire radiologică. Clinic, pacientul prezintă zonă de submatitate şi diminuarea murmurului vezicular. În caz de suprainfecţie se auscultă raluri. Tipul intralobar este diagnosticat mai tardiv şi uneori chiar la vârsta adultă, având tabloul clinic al unei infecţii pulmonare asociate cu hemoptizii şi durere toracică. Diagnosticul pozitiv este radiologic: opacitate pulmonară rotundă şi omogenă sau cu aspect hidroaeric, bronhografie cu imagine fină a arborelui bronşic, anomalii de distribuţie bronşică. Echografia Doppler color poate vizualiza artera sistemică, atunci când sechestraţia este posterobazală. Tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară precizează sediul sechestraţiei şi pot vizualiza artera sistemică (fig. 8.3, 8.4, 8.5). Scintigrafia pulmonară pune în evidenţă un defect de ventilaţie şi perfuzie în teritoriul afectat. Aortografia rămâne mijlocul de diagnostic cel mai bun, evidenţiind artera sistemică. Diagnosticul diferenţial se face cu

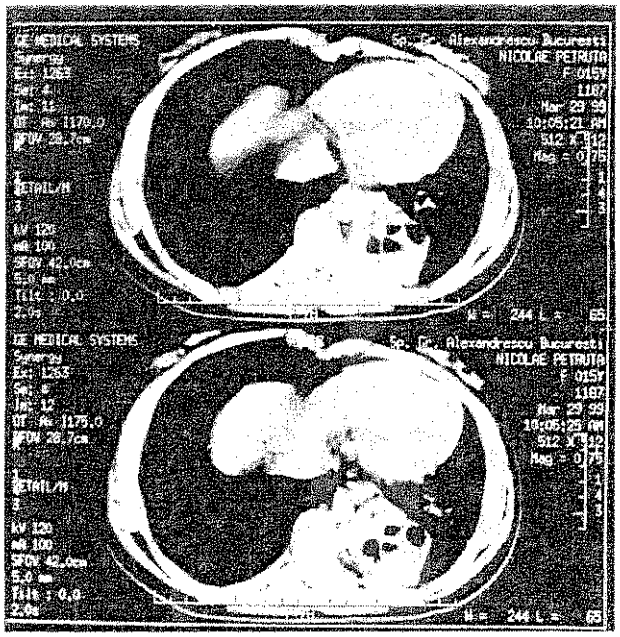


Fig. 8.3 – Sechestraţie pulmonară intralobară la nivelul segmentelor posterobazale, plămân stâng. Imagini de bronşiectazie (computer-tomografie toracală). (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

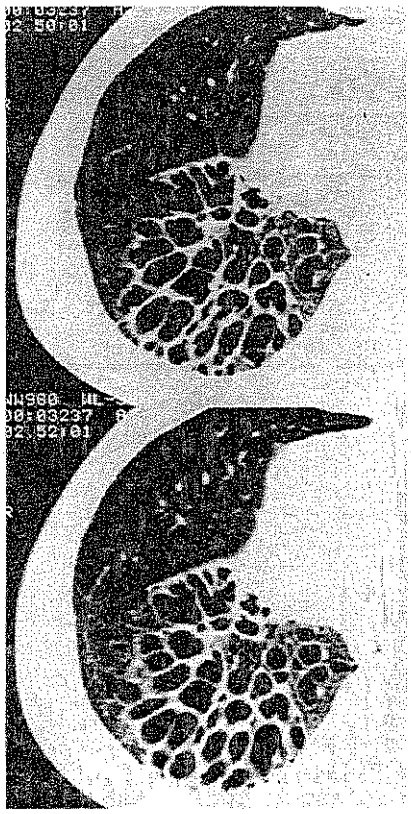


Fig. 8.4 – Sechestraţie pulmonară intralobară la nivelul segmentelor posterobazale, plămân drept. Bronşiectazia realizează imagine computer-tomografică de „fagure de miere". (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.)

leziuni infecţioase, bronşiectazie, plămân adenomatoid, chist bronhogenic. Tratamentul constă în rezecţia chirurgicală a zonei afectate.

– *Chistul bronhogen* reprezintă o zonă de ţesut respirator, localizată în regiunea paramediastinală. Este consecinţa unei anomalii de embriogeneză bronşică care a avut loc între zilele 20-40 de viaţă intrauterină. Chisturile bronhogene sunt tumori rotunde, cel mai adesea libere, care nu comunică cu arborele traheobronşic, în general unice. Examenul histologic arată o mucoasă ciliată cu glande mucoase, fibre musculare netede, cartilaj şi adesea un sistem arterial. Conţinutul este cel mai frecvent mucoid, filant şi vâscos, bogat în glicoproteine. Excepţional, conţinutul este gazos sau purulent, în caz de infecţie intrachistică. S-au propus mai multe clasificări în raport cu localizarea, cea mai cunoscută este cea a lui Maier, care împarte chisturile bronhogene

Fig. 8.5 – Sechestraţie pulmonară (cazul din fig. 8.4). Bronhografie: bronhia corespunzătoare zonei de sechestraţie ia naştere direct din trahee. Intraoperator s-a precizat că circulaţia arterială a acestei zone era asigurată de un vas care lua naştere direct din aortă. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.)

în paratraheale, carinare, hilare paraesofagiene şi diverse. Chisturile bronhogene pot fi depistate prin echografie fetală. Debutul poate fi foarte precoce, din primele zile de viaţă, cu manifestări de tip detresă respiratorie, cu semne de luptă, stridor sau wheezing cu cianoză. Simptomele pot fi intermitente, variabile cu poziţia, agravate în timpul plânsului sau alimentaţiei. Rareori prezintă infecţie, hemoptizie, durere toracică, disfagie, paralizie de nerv recurent, aritmie cardiacă prin compresie. Radiografia toracică arată semne indirecte: deplasarea traheii sau bronhiei principale, lărgirea superioară a liniei paraazygoesofagiene, tulburări de ventilaţie de tip emfizem obstructiv sau atelectazie pulmonară, bronşiectazie. Chistul propriu-zis este rareori vizibil, sub forma unei mase dense, rotundă, omogenă. Vizualizarea directă a chistului este posibilă în cazul în care se suprainfectează şi îşi măreşte volumul sau fistulizează şi apare nivel hidroaeric. Calcificările sunt excepţionale. Tranzitul baritat arată amprenta chistului pe faţa anterioară a esofagului şi deplasarea spre anterior a căilor aeriene. Endoscopia bronşică precizează topografia şi caracterul extrinsec al compresiunii, existenţa unei eventuale dischinezii şi o inflamaţie mucoasă. Tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară vizualizează direct chistul, precizând sediul exact şi rapoartele sale. Se prezintă sub forma unei mase de densitate variabilă, în raport de conţinutul chistului, care nu captează niciodată substanţă de contrast. Echografia vizualizează chisturile situate sub carenă. Scintigrafia pulmonară permite aprecierea răsunetului chistului asupra ventilaţiei şi perfuziei pulmonare, precum şi aprecierea evoluţiei pe termen lung. Diagnosticul diferenţial se face cu chisturi de origine digestivă, tumori neurogene de mediastin posterior, teratoame mediastinale, adenopatii tuberculoase sau tumorale. Tratamentul constă în exereză chirurgicală, pentru care pledează şi posibilitatea de degenerescenţă malignă a chistului.

– *Chisturile pulmonare congenitale* sunt reprezentate de formaţiuni rotunde, unice sau multiple, localizate la nivelul parenchimului pulmonar. Reprezintă o tulburare de dezvoltare a unor muguri bronşici, care nu evoluează către parenchimul pulmonar, ci către o cavitate. Chisturile pulmonare congenitale pot avea conţinut lichidian sau aeric. Cele lichidiene se prezintă ca opacităţi omogene, rotunde, bine delimitate, iar cele cu conţinut lichidian, ca formaţiuni rotunde, transparente, cu pereţi subţiri, situate în plin parenchim pulmonar (fig. 8.6). Dimensiunea lor variază de la câţiva centimetri până la a ocupa un întreg hemitorace, putându-se confunda cu un pneumotorax. Se deosebesc de pneumotorax prin aceea că la examenul radioscopic în diverse incidenţe se poate vedea cum ţesutul pulmonar este împins spre bază şi vârf în chistul pulmonar congenital, în timp ce, în pneumotorax, ţesutul pulmonar este colabat în hil. În cazul plămânului polichistic, întregul parenchim al unui lob este înlocuit cu formaţiuni multiple, rotunde, cu pereţi subţiri, care se suprapun ca ochiurile unei reţele, dând aspect radiologic de „fagure de miere".

– *Fistula bronhobiliară* reprezintă o comunicare între bronhia lobară medie dreaptă şi sistemul hepatic ductal stâng. Se manifestă prin infecţii severe, recurente, bronhopulmonare şi atelectazie în cursul primului an de viaţă. Diagnosticul pozitiv se pune pe investigarea endoscopică, bronhografie şi explo-

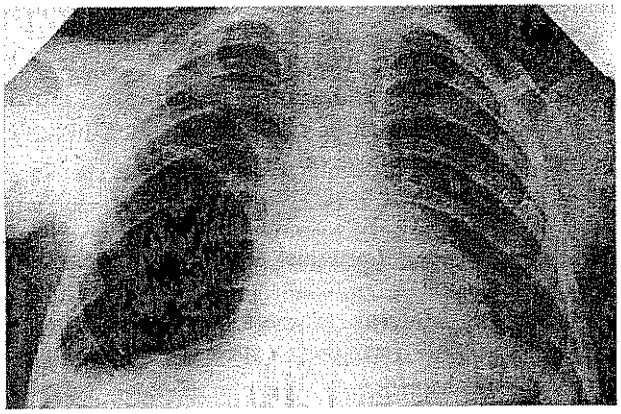


Fig. 8.6 – Aspect radiologic de chist aerian gigant la baza plămânului drept. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu.)

rare chirurgicală. Tratamentul constă în excizia zonei afectate.

– *Limfangiectazia pulmonară congenitală* constă în prezenţa unor vase limfatice pulmonare mult dilatate. Se manifestă prin dispnee şi cianoză la nou-născut. Radiografia toracică arată opacităţi reticulate şi micronodulare. Sunt descrise trei forme: 1) anomalie limitată la nivel pulmonar, 2) anomalie secundară unei obstrucţii venoase pulmonare, 3) anomalie în cadrul unei boli generalizate. Diagnosticul de certitudine se pune pe baza biopsiei pulmonare. Nu există tratament specific.

– *Malformaţia adenomatoidă chistică* reprezintă ca frecvenţă cea de-a doua malformaţie congenitală pulmonară (pe locul I fiind emfizemul lobar congenital). Malformaţia se datorează unei proliferări de epiteliu respirator la nivelul bronhiolelor terminale, cu formarea de chisturi. Reprezintă 25% din malformaţiile congenitale pulmonare cu manifestări clinice precoce de tip detresă respiratorie în primele ore după naştere. Predomină la sexul masculin. În raport de aspectul macroscopic şi microscopic al leziunilor, Stocker prezintă trei tipuri: 1) unul sau mai multe chisturi cu diametrul mai mare de 20 mm; 2) multiple chisturi mici, sub 10 mm diametru, asociate cu alte malformaţii; 3) masă solidă de microchisturi sub 0,5 mm şi nedecelabile macroscopic. Examenul histologic arată puţin ţesut pulmonar normal şi multe elemente glandulare. Cel mai frecvent afecţiunea este unilaterală. Boala poate fi sugerată de prezenţa unor semne indirecte (anasarcă fetoplacentară, hidramnios, alte anomalii asociate). Anasarca se datorează unei tulburări de întoarcere venoasă prin compresia venei cave inferioare, prin malformaţie pulmonară sau prin compresie directă asupra cordului sau defect de contractilitate miocardică. Hidramniosul poate fi responsabil de ruptura prematură de membrane. Diagnosticul pozitiv se pune pe echografie pulmonară (aspect hiperechogen şi prezenţa de chisturi a căror talie este în relaţie cu tipul histologic al tumorii, diagnosticul fiind mai uşor în tipurile I şi II), tomografie computerizată pulmonară, nivel crescut de alfa-fetoproteină în serul mamei şi lichidul amniotic. Diagnosticul diferenţial se face cu sechestraţia pulmonară, hernia diafragmatică posterolaterală dreaptă, tumora neurogenă (neuroblastom), teratomul pulmonar, chistul bronhogenic, chisturile neuroenterice.

Bibliografie

BAILEY P.V., TRACY T. Jr., CONNORS R.H., DE MELLO D., LEWIS J.E., WEBER T.R.: Congenital bronhopulmonary malformations. Diagnostic and therapeutic considerations. J. Thorac. Cardiovasc. Surgery 1990; 99(4): 597-602.

CIRILLO R.L. Jr.: The scimitar signs. Radiology 1998 (mar.); 206(3) : 623-4.

DOMMERGUES M., LOUIS-SYLVESTRE C., MANDELBROT L., AUBRY M.C., REVILLON Y., JARREAU P.H., DUMEZ Y.: Congenital adenomatoid malformation of the lung: when is active fetal therapy indicated? Am. J. Obstet. Gynecol. 1997 (oct); 177(4) : 953-8.

JAFFE R.B.: Ballon dilatation of congenital and acquired stenosis of the trachea and bronchi. Radiology 1997 (mai); 203(2) : 405-9.

KOSKAS M., BALQUET P., TOURNIER G., JUST J., SARDET A.: Intralobar pulmonary sequestration manifested by neonatal cardiac insufficiency. Rev. Mal. Respir. 1991; 8(2) : 242-5.

PU W.T., CHUNG T., HOFFER F.A., JONAS R.A., GEVA T.: Diagnosis and management of agenesis of the right lung and left pulmonary artery sling. Am. J. Cardiol. 1996 (sept 15); 78(6) : 723-7.

RIDEOUT D.T., HAYASHI A.H., GILLIS D.A., GIACOMANTONIO J.M., LAN H.Y.: The absence of clinically significant traheomalacia in patients having esophageal atresia without tracheoesophageal fistula. J. Pediatr. Surg. 1991 (nov); 26(11) : 1303-5.

TIBBOEL D., GAILLARD J.L., SPRITZER R., WALLENBURG H.C.: Pulmonary hypoplasia secondary to oligohydramnios with very premature rupture of fetal membranes. Eur. J. Pediatr. 1990 (apr); 149(7) : 496-9.

INFECŢII ALE CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE

Ioan Muntean, Oana Mărginean

Generalităţi. Infecţiile acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. Se apreciază, după diverse studii, că IACRS deţin 40-60% din totalul morbidităţii copilului şi 3-12% din mortalitatea infantilă.

Tabloul clinic al IACRS depinde de interacţiunea a trei factori: 1. agentul infecţios, 2. organismul infectat, 3. factorii de mediu.

Aceşti trei factori determină nu numai localizarea, ci şi severitatea infecţiei.

1. Agentul patogen pătrunde în căile respiratorii unde depăşeşte mecanismele locale de apărare: epiteliul ciliat al mucoasei nazale şi al sinusurilor, lizozimele din secreţia nazală şi salivară, IgA secretorii şi interferonul de la nivelul mucoasei şi echilibrul florei saprofite. Multiplicarea agentului la nivelul epiteliului produce o distrucţie temporară a cililor (disfuncţie ciliară ce favorizează suprainfecţia şi face posibilă extinderea infecţiei).

Etiologia IACRS este predominant virală (80-90%), cu un spectru foarte larg: rinovirusuri, virusuri gripale, paragripale, adenovirusuri, reovirusuri, coronavirusuri, herpesvirusuri, enterovirusuri, virusul sincitial respirator ş.a. (predominând un tip sau altul în funcţie de anotimp sau zonă geografică) (vezi tabelul 8.I).

Frecvenţa crescută a IACRS la copil (5-12 episoade anual) se explică prin aceea că anticorpii neutralizanţi care apar în sânge şi secreţii sunt strict specifici şi conferă imunitate numai faţă de serotipul respectiv.

Frecvenţa este şi în funcţie de „expunerea" copilului. Astfel, sugarul şi copilul mic înregistrează 7-8 episoade anual, 9% din acestea fiind de origine virală.

Bacteriile sunt uneori cauză primară; ele se supraadaugă infecţiei virale, o complică. Mai frecvent incriminate sunt streptococul grupa A, pneumococul, H. influenzae şi Moraxella catarrhalis (şi mult mai rar alte grupe de streptococi, stafilococul, anaerobi, fusospirili, mycoplasme) (vezi tabelul 8.I).

2. Organismul afectat reacţionează diferit, în funcţie de vârstă (frecvenţa mai mare este sub 5 ani), sex (cel masculin este mai frecvent implicat), deficite imune (locale sau generale), teren atopic, stare de nutriţie, existenţa unor focare cronice (vegetaţii adenoide).

3. Factorii de mediu sunt reprezentaţi de climă, starea socioeconomică şi condiţiile de îngrijire, fumat şi poluarea atmosferei.

Rinofaringita acută (guturaiul, coriza, rinita acută)

Definiţie: rinofaringita acută este inflamaţia mucoasei nazale şi faringiene, specifică sugarului şi copilului mic.

Datorită structurii asemănătoare a mucoasei, procesul inflamator cuprinde, pe lângă mucoasa nazală şi faringiană, şi sinusurile paranazale şi urechea medie. Implicarea acestora durează atât timp cât persistă procesul inflamator şi „se retrage" (dispare) odată cu vindecarea. Persistenţa după vindecare presupune preexistenţa unei sinuzite sau otite.

După vârsta de 2 ani, diferenţierea mucoasei căilor respiratorii face ca procesul inflamator să fie mai bine localizat şi să se vorbească mai curând de rinită acută, faringită acută, amigdalită acută.

Etiologia este virală sau cu mycoplasme. Mai frecvente sunt myxovirusurile (virusurile sincitial respirator, gripale, paragripale), apoi adenovirusurile, rinovirusurile, enterovirusurile (Coxsakie A şi B) şi mycoplasmele.

Frigul şi umezeala (mai ales prelungite) sunt factori favorizanţi. Factorii favorizanţi sunt însă multipli: vârsta mică (sub 2 ani), rahitismul, anemia, malnutriţia, diatezele alergică şi limfatică, aerul uscat şi poluat şi condiţiile nefavorabile de microclimat.

Simptomatologie şi diagnostic: după o incubaţie scurtă, de 48-72 ore, boala debutează brusc, cu febră moderată sau de peste 38°C. Concomitent cu febra sau chiar înaintea apariţiei acesteia, copilul este indispus, are apetitul mai capricios şi somnul este modificat.

Faza febrilă durează de la câteva ore până la 3 zile, iar simptomul principal este obstrucţia nazală (copilul respiră pe gură şi respiraţia este stertoroasă).

Dificultăţile respiratorii produc greutăţi alimentare, traduse mai ales prin refuzul alimentaţiei.

După circa o zi de la apariţia febrei şi a obstrucţiei nazale apare secreţia nazală seroasă (coriza), care în următoarele 2-3 zile devine opalescentă, aderentă, vâscoasă.

Dacă în această perioadă secreţia devine purulentă sau cu striuri sanguinolente, se face dovada suprainfecţiei bacteriene.

Secreţiile nazale pot irita sau chiar eroda tegumentele perinazale. Scurgerea lor pe peretele posterior al faringelui, cu iritarea zonelor reflexogene, produce tuse şi uneori vărsături.

Febra, dificultăţile alimentare şi, uneori, prezenţa vărsăturilor pot duce la apariţia deshidratării.

Examenul obiectiv constată o hiperemie faringiană care cuprinde pilierii, amigdalele palatine şi orofaringele. Uneori, se observă şi scurgerea secreţiilor pe peretele posterior al faringelui.

La sugarii mici sau handicapaţi febra poate lipsi, iar la copiii mari poate apărea şi epistaxisul.

Investigaţia paraclinică, de laborator nu aduce elemente în plus pentru diagnostic. Izolarea virusurilor ar necesita timp, or, în condiţii normale, evoluţia bolii este bună, vindecându-se în 3-4 zile (dacă nu apare suprainfecţie bacteriană).

Erorile de diagnostic se produc, mai ales, în acele forme clinice care se prezintă la debut cu convulsii febrile sau meningism.

Diagnosticul diferenţial se face cu:

– rinoreea „a frigore", alergică, adenoidita „reîncălzită";

– rinofaringitele „secundare" de la debutul unor boli infecţioase (rujeola, tusea convulsivă, parotidita, mononucleoza infecţioasă, hepatita virală).

Complicaţii:

– adenoidită, etmoidită, otomastoidită;

– laringotraheobronşită, bronşiolită, pneumonie;

– adenopatii satelite;

– diaree parenterală („extradigestivă");

– convulsii febrile, meningism, meningoencefalită.

Tratament:

1. *Tratamentul profilactic* constă din:

a) folosirea judicioasă a tuturor factorilor de călire a organismului;

b) evitarea aglomerărilor;

c) evitarea contactului cu persoane bolnave;

d) triajul corect al copiilor bolnavi şi al purtătorilor de germeni la nivelul colectivităţilor.

În faza acută a bolii se va recomanda izolarea bolnavului atât pentru ca acesta să nu răspândească boala, cât şi pentru a fi el însuşi ferit de o eventuală suprainfecţie.

2. *Tratamentul curativ:*

a) Camera sau salonul vor fi bine aerisite, cu o temperatură de 18-20°C, cu o atmosferă uşor umedă (vase cu apă pe sobe, un cearceaf sau prosop umed peste pătuţ).

b) Copilul va fi ferit de un aer prea uscat sau de supraîncălzirea printr-o îmbrăcăminte prea groasă; cura de aer şi baia zilnică nu se vor întrerupe.

c) În formele uşoare de boală, păstrăm alimentaţia obişnuită, fără însă a forţa copilul să mănânce şi asigurându-i un plus de lichide sub formă de ceai, supe, compot sau apă.

Când obstrucţia nazală este intensă, pentru a nu obosi copilul şi pentru a preveni aspiraţia, vom rări numărul de mese, administrându-le fragmentat şi încet.

Dacă anorexia este importantă, „punem" copilul la o dietă hidrică scurtă, de circa 6 ore.

Când secreţiile devin vâscoase şi copilul prezintă aerofagie, pentru a evita distensia gastrică, începem alimentaţia prin gavaj (indicaţie excepţională!).

d) Febra va fi combătută prin antitermice şi proceduri fizice. Putem administra:

– Paracetamol (derivat de fenacetină) oral sau în supozitoare de 0,125 g. Se administrează: până la vârsta de 6 luni, 1/2 supozitor; între 6 luni şi 1 an, 1 supozitor; la copilul mic, 1-3 supozitoare pe zi.

– Soluţie de aspirină (acid acetilsalicilic) 2%, 3-4 linguriţe pe zi.

– Aspirina 0,03-0,065 g/kg/zi, de preferat dizolvată în lapte sau administrată în timpul meselor pentru a nu produce iritaţie gastrică (la sugar este nevoie de un preparat solubil) sau se evită!

Atenţie! Să nu se administreze comprimate întregi. Comprimatele, capsulele şi drajeurile sunt interzise a se administra întregi copiilor până la vârsta de 5 ani!

Dacă temperatura corpului depăşeşte 38,5°C (în ciuda suplimentului de lichide şi a antitermicelor), se vor aplica împachetări cu apă sau alcool (prişniţ) pentru a se evita apariţia convulsiilor febrile.

e) Obstrucţia nazală se combate prin dezobstrurare şi vasoconstrictoare. Se fac spălături nazale cu ser fiziologic şi se aspiră secreţiile nazale cu o pompiţă sau o sondă Nelaton subţire (nr. 8-10) ataşată la o seringă.

Când secreţia este mai abundentă, cu 15-20 minute înaintea meselor sau înaintea culcării se vor face instilaţii nazale cu vasoconstrictoare, soluţie efedrină 0,5% sau soluţie adrenalină 1:20 000, câte 2-3 picături în fiecare narină.

*Rp/*Efedrină (sau adrenalină), 1 fiolă (1 ml)

Ser fiziologic (soluţie cloruro-sodică izotonă, 0,9%), 2 fiole (20 ml).

D.S.: instilaţii nazale 6 × 2-3 pic./zi.

Dacă edemul mucoasei este intens, la reţeta de mai sus se poate adăuga şi 1 fiolă de hidrocortizon (25 mg).

Când secreţia este seroasă şi abundentă, putem – înaintea meselor – să aşezăm sugarul pentru 15-20 minute în poziţie ventrală pentru un drenaj mai rapid al secreţiilor.

În perioada cât coriza este seroasă, se mai pot folosi dezinfectantele argentice (colargol 0,5% sau argirol 0,5%), câte 2-3 picături de 2-3 ori pe zi.

Acestea au însă dezavantajul că, din momentul în care secreţiile devin vâscoase, nu mai au nici un efect, iar folosirea lor mai mult de 5 zile produce iritaţie chimică (rinită medicamentoasă), chiar cu exacerbarea corizei.

Numai la copilul mare se poate folosi nafazolina (Rinofug, Privin, Bixtonim) sau fedrocaina. Acestea sunt contraindicate la sugar şi copilul mic, ca – de altfel – şi produsele mentolate sau uleioase.

Picăturile nazale se instilează în fiecare narină, copilul fiind în poziţie orizontală cu capul bine extins pentru ca picăturile să se scurgă spre cavum (rinofaringe). Uneori este nevoie ca după 5-10 minute să instilăm din nou.

f) Pentru protejarea tegumentelor perinazale, acestea se pot „unge" cu cutaden sau vaselină simplă. Dacă deja s-au erodat, se vor face 2-3 aplicaţii zilnice cu unguent cu tetraciclină sau cremă fluocinolon N (derivat cortizonic asociat cu neomicină, antibiotic cu spectru larg). Se mai obişnuieşte a se administra vitamina C 0,05 g de 1-3 ori pe zi, oral, şi vitamina A 3-5 000 U./zi (5 pic./zi) din soluţiile orale de: vitamina A; vitamina A + D_2; sau vitamina A palmitat hidrosolubilă.

g) Dacă după 3-5 zile de tratament corect febra nu cedează şi starea generală nu se îmbunătăţeşte înseamnă că s-a produs o *suprainfecţie bacteriană* şi este justificată introducerea în tratament a chimio- sau antibioterapiei. Se vor administra:

– Penicilină G 4×200 000 U./kg/zi i.m. sau oral, ca penicilină V (la copilul mare) sau:

– Ampicilină 100-200 mg/kg/zi oral sau i.m., timp de 3-5 zile, în 4 prize zilnice sau amoxicilină 40 mg/kg/zi, oral. Dintre antibioticele de a doua alegere citäm cefalosporine de generaţia I sau macrolide.

La prematuri şi malnutriţii grav este admisă administrarea profilactică a antibioticelor, fiind dovedit că, datorită rezistenţei scăzute la infecţii, suprainfectarea bacteriană este comună (frecventă).

h) Dacă după 3-5 zile de tratament corect evoluţia nu este favorabilă, este obligatoriu să se efectueze un control otologic, examen radiologic pulmonar şi cercetarea reactanţilor de fază acută!

Rinita alergică

Inflamaţia de natură alergică a mucoasei nazale creşte ca frecvenţă prin influenţa pe care o au fumatul matern şi virozele respiratorii asupra terenului atopic.

Etiologie şi patogenie: după o expunere la alergeni (polen, fungi, fanere de animale, praf de casă etc.) organismul alergizat se manifestă printr-o reacţie imediată care apare la câteva minute prin eliberarea mediatorilor mastocitari (strănut, coriză, prurit, obstrucţie nazală) şi o reacţie întârziată, după 2-8 ore (cu infiltrat celular, depunere de fibrină şi distrucţie tisulară). Semnele şi simptomele rinitei alergice se corelează cu mastocitele din mucoasă şi eozinofilele din secreţia nazală.

Diagnostic pozitiv: *anamneza* trebuie să fie amănunţită şi să vizeze debutul bolii, dacă acesta se poate corela cu schimbarea locuinţei, a şcolii, posibilitatea inhalării polenului, existenţa câinilor sau pisicilor în locuinţă ş.a. Se vor consemna asocierile cu wheezingul, urticaria, edemul palpebral, pruritul conjunctival, tusea paroxistică nocturnă, medicamentele folosite anterior (aspirina), existenţa de manifestări alergice la alţi membri ai familiei, condiţii de mediu, cum ar fi umiditatea, poluarea chimică ş.a.

Examenul fizic va consemna semnele şi simptomele caracteristice: coriză (rinoree seroasă sau purulentă), strănut, „mâncărime locală", respiraţie orală (din cauza obstrucţiei nazale). În cazurile tipice febra lipseşte.

Deşi rinoreea seroasă (cu secreţii clare) şi pruritul local sunt edificatoare pentru stabilirea unui diagnostic pozitiv, examenul local se recomandă a fi efectuat de un specialist ORL.

Testele alergologice se efectuează în continuarea examenelor de rutină, cum ar fi leucograma şi imunograma (IgA, subclasele de IgG). Se practică testele cutanate sau RAST, MAST (măsoară IgE totală şi specifică pentru diverse alergene folosind autoradiografia şi densitometria), LAST (latex aller-

gosorbent test), FAST (anti-IgE monoclonal captator de substrat fluorescent).

Diagnosticul diferenţial se face cu rinitele nealergice, atrezia choanală, polipii nazali (existenţi în special în cazul fibrozei chistice), cu alte infecţii ale tractului respirator (mai ales dacă acestea sunt recurente).

La copii, în cazul obstrucţiei nazale se va face obligatoriu diagnosticul diferenţial cu corpii străini (situaţie sugerată adesea de unilateralitatea rinoreei).

Deşi rare, pot exista anomalii anatomice (unele congenitale) şi tumori nazofaringiene (mai frecvent angiofibromul şi mai rar limfomul, rabdomiosarcomul sau carcinomul). În aceste situaţii, se poate face apel la tomografia computerizată sau rezonanţa magnetică dacă elucidarea diagnosticului nu s-a putut realiza prin endoscopie.

Dificultăţi de diagnostic diferenţial produce sindromul NARES, care se prezintă cu paloare, edem al mucoasei nazale şi eozinofilie în secreţiile nazale.

Complicaţii: sinuzită (rinita alergică pare a fi cauza principală), otită medie recurentă (prin disfuncţie tubulară), anomalii dentare şi orofaciale (prin tulburarea funcţiei respiratorii), care pot duce la apariţia faciesului adenoidian.

Anosmia este o complicaţie rară (mai frecventă este asocierea polipilor nazali).

Tratament: cel *profilactic* constă din evitarea pe cât posibil a alergenelor. Alergenii de „interior" (praf de casă, fungi, păr de pisică ş.a.) pot fi evitaţi prin utilizarea insecticidelor şi a acaricidelor: lindan, metilprimifos, esterul acidului benzoic (Acarosan) care dau rate de exterminare între 88-100%. În unele cazuri spălarea lenjeriei şi a covoarelor cu acid tanic denaturat a dat rezultate bune. Se mai folosesc natamicina (Pimafucin) ca antifungic şi azotul lichid (refrigerator).

Tratamentul *curativ* se bazează pe: 1. farmacoterapie (antihistaminice, decongestionante, cromoglicatul disodic, corticosteroizi topici); 2. imunoterapie; 3. intervenţii chirurgicale.

1. Antihistaminice:

Etanolamine – difenhidramină (Benadryl, Caladryl) 1,25 mg/kg de 4 ori sub 12 ani şi 25-50 mg de 3-4 ori peste 12 ani; carbinoxamin (Clislin) 0,2 mg/kg de 3-4 ori sub 12 ani şi 4-8 mg de 3-4 ori peste 12 ani; clemastin (Tavist, Tavegyl) nerecomandat sub 12 ani; 1,34 mg de 2-4 ori peste 12 ani. *Etilendiamine:* tripelenamină (PBZ) 5 mg/kg/zi divizat în 4-6 doze; pyrilamină nerecomandată sub 12 ani şi 75-200 mg/zi în 3-4 doze peste 12 ani. *Afkilamine:* clorfeniramine (Chor-Trimeton, Teldrin) 0,35 mg/kg divizat în 4 doze sub 12 ani şi 2-4 mg de 3-4 ori peste 12 ani; bromfeniramine (Dimetane) 1 mg la 4-6 ore la 2-6 ani şi 2 mg la 4-6 ore la 6-12 ani sau 4 mg la 4-6 ore peste 12 ani; dexclorfeniramin (Polaramine) 0,15 mg/kg/zi divizat în 4 sub 12 ani şi 1-2 mg de 3-4 ori până la 4-6 mg de 2 ori peste 12 ani; dimetinden (Triten) nerecomandat sub 6 ani şi 2,5 mg/zi până la de 2 ori peste 6 ani; triprolidin (Actidil) 0,3-0,6 mg de 3-4 ori sub 6 ani şi 1,25 mg de 3-4 ori peste 6 ani. *Fenotiazine:* metdilazin (Tacryl) 4 mg de 2-4 ori peste 3 ani; prometazin (Romergan, Phenergan) 25 mg sau 6,25-12,5 mg de 3 ori peste 12 ani; tromeprazin (Temaril) 1,25 mg de 3 ori la 6 luni - 3 ani şi 2,5 mg de 3 ori la 3-12 ani. *Diverse:* ciproheptadin (Periactin, Peritol) 2 mg de 2-3 ori la 2-6 ani şi 4 mg de 2-3 ori la 7-14 ani; difenilpiralină (Diafen, Hispril) la 2-6 ani 1-2 mg de 3 ori, iar peste 6 ani 2 mg de 3 ori; hidroxizin (Atarax, Vistaril) 50 mg/zi divizat în 3-4 prize sub 6 ani şi 50-100 mg/zi divizat în 3-4 prize peste 6 ani; terfenadin (Seldane) doză nestabilită sub 12 ani şi 1 tabletă de 2 ori peste 12 ani.

Preparatele asociate – antihistamină cu decongestionant: fenilefrină cu clorfeniramină şi pyrilamină (Rintan); clemastin cu fenilpropanolamină (Tavist-0); carbinoxamină cu pseudoefedrină (Rondel); feniramină cu pyrilamină şi fenilpropanolamină (Triamnic) – sunt curent folosite.

Cromoglicatul disodic topic împiedică degranularea mastocitului, fiind mai eficient înainte de debutul simptomelor şi continuat pe toată perioada expunerii la alergeni.

Corticosteroizii administraţi topic reduc inflamaţia, fiind lipsiţi de efecte secundare.

2. Imunoterapia se practică la acei bolnavi la care rinita este declanşată de multiple alergene pe durată de cel puţin un an, alergene ce nu pot fi evitate (pentru detalii vezi „Astmul bronşic").

3. Îndepărtarea chirurgicală a unor „spine" se impune şi constă în corectarea chirurgicală a unor anomalii anatomice, a deviaţiei de sept sau a vegetaţiilor adenoide.

Rinita nealergică

Definiţie: se defineşte ca o „constelaţie" de rinite cronice ce nu pot fi direct atribuite unui alergen (sau ca o rinită cronică cu teste cutanate negative la alergenele din zona geografică respectivă). Este mai puţin frecventă decât rinita alergică. Există mai multe categorii: *1)* rinita nealergică eozinofilică cuprinzând: a) forma cu eozinofilie în exclusivitate; b) forma cu polip nazal; c) forma cu sensibilitate la aspirină concomitentă şi d) forma care coexistă cu astmul; *2)* rinita nealergică neutrofilică; *3)* rinita

nealergică bazofilică; *4)* rinita nealergică acelulară cuprinzând: a) rinita vasomotorie; b) rinita indusă endocrin (menstrual, de exemplu); c) rinita metabolică (hipotiroidism); d) rinita medicamentoasă (prin folosire cronică a decongestionantelor, prin terapie beta-antagonistă sau prin terapie cu rezerpină); *5)* rinita prin obstrucţie anatomică, cupinzând: a) deviaţie de sept; b) hipertrofie adenoidiană şi c) polipi nazali.

Etiologie: există o varietate de *cauze infecţioase:* bacterii, virusuri, fungi, protozoare[1].

Clinic, se descrie o mare varietate de semne şi simptome. Ca şi în rinita alergică pot exista prurit nazal, rinoree, congestie, scurgere postnazală a secreţiilor, tuse. Pot fi prezente disfagia, uscăciunea faringelui. Pot exista wheezing, respiraţie bucală (gură cronic deschisă), cefalee, răguşeală cronică. Ca simptome asociate: oboseală cronică, indispoziţie, comportament iritabil sau probleme comportamentale, performanţe şcolare reduse, anorexie, tulburări de somn. *Examenul fizic* va fi efectuat de specialistul ORL.

Investigaţii paraclinice: citologia nazală, rinolaringofaringoscopia, studiile imunologice, examenele radiologice, testele nazale de provocare, rinomanometria, determinarea anticorpilor şi mediatorilor, testele nazale de provocare reprezintă metode de *investigare paraclinică* foarte utile pentru diagnosticul pozitiv şi diferenţial.

Tratament: terapia depinde mult de „categoria" de boală. Imunoterapia nu este indicată, farmacoterapia rămânând cea mai acceptabilă procedură terapeutică. Foarte eficiente în majoritatea cazurilor sunt administrările intranazale de corticosteroizi şi cromolyn. Etiologia infecţioasă va fi energic abordată, iar cauzele anatomice identificate şi corectate. Lavajul cu soluţii saline are bună acţiune simptomatică la bolnavii cu congestie nazală şi scurgere postnazală. Bună acţiune simptomatică au şi agenţii anticolinergici: atropină intranazal, bromură de ipratropium (tratament de elecţie în rinita vasomotorie). Antihistaminicele şi decongestionantele sunt frecvent prescrise, putând fi eficiente în unele cazuri dar sunt inferioare corticosteroizilor. În rinitele de cauză sistemică este necesară abordarea bolii subiacente; simptomatic pot fi benefice antihistaminicele (eficiente asupra rinoreei) şi decongestionantele (cu condiţia monitorizării presiunii sanguine).

Decongestionante nazale cu aplicaţie orală şi/sau topică: epinefrina hidroclorică topică; nafazolina hidroclorică (Rinofug, Privin) topic, oximetazolin hidrocloric topic, fenilefrină hidroclorică oral şi topic, propilhexedrin hidrocloric topic, tetrahidrozolin hidrocloric topic, xilometazolin hidrocloric topic, fenilpropanolamină hidroclorică oral, propadrin hidrocloric oral, pseudoefedrină hidroclorică oral, pseudoefedrină sulfat oral şi topic, efedrină sulfat oral (nu şi topic).

Medicaţia intranazală: soluţia salină fiziologică (folosire regulată); simpatomimetice vasoconstrictoare; cromolyn sodic; nedocromil sodic; azatadin; levocarbastin; corticosteroizi inhalaţi; agenţi anticolinergici (ipratropium).

Sinuzita

Procesul inflamator de la nivelul sinusurilor paranazale (sinuzita) include prin asociere infecţia sinusurilor paranazale, obstruarea orificiilor sinusale şi nazale.

Generalităţi: pneumatizarea sinusurilor este diferită în timp: sinusurile etmoidale există la naştere, cele maxilare apar după 18 luni, iar sinusurile frontale şi sfenoidale se dezvoltă după vârsta de 10 ani.

De altfel, dacă la adult leziunile sunt mai frecvente la nivelul sinusurilor maxilar şi etmoidal anterior, la copil sunt mai frecvente la sinusurile sfenoidal şi etmoidal posterior (la copil leziunile fiind mai grave decât la adult).

Sinuzita este o afecţiune comună (afectează 14% din americani), în general necomplicată şi autolimitată. Se consideră acută dacă evoluează sub 3 săptămâni şi cronică atunci când persistă 3 luni sau mai mult.

Etiopatogenie: bacteriile patogene cele mai comune în sinuzitele copilului sunt pneumococul, H. influenzae, Moraxella catarrhalis (la noi în ţară pare a fi şi stafilococul auriu) şi mai rar streptococii (anaerobii sau alte microorganisme sunt rar izolate din secreţiile sinusale).

[1] Bacterii (pneumococul, H. influenzae, streptococul piogen, stafilococul auriu, meningococul, bacilul difteric, Klebsiella, Treponema pallidum); virusuri (Herpes simplex, Varicella-zoster, Rhinovirus, Coronavirus, virusuri paragripale, adenovirusuri, virusul gripal, virusul sincitial respirator); fungi (Aspergillus spp., Mucorales, Cryptococcus neoformans, Rhinosporidium seeberi, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis); protozoare (Leishmania spp.).

Infecţiile virale reprezintă factorul predispozant cel mai important. Ca factori favorizanţi sunt deficitele imune (în principal IgG_2 şi IgA) şi factorii genetici (aceştia, în urma descoperirilor genetice legate de fibroza chistică) care par a fi implicaţi în sinuzitele recurente şi cronice (Daelle).

Rolul alergiei este mai puţin important decât se credea, deşi sunt sinuzite asociate cu rinita alergică şi astmul, având o evoluţie în episoade. Toţi aceşti factori duc la obstruarea orificiilor sinusale, disfuncţia aparatului ciliar sinusal şi hipersecreţie, condiţii fiziopatologice de producere a bolii.

Diagnosticul clinic se bazează pe prezenţa congestiei nazale („înfundare" a nasului), „scurgere" postnazală purulentă, rinoree purulentă, cefalee, tuse, durere (presiune) facială şi, uneori, foetor oris, hiposmie. Febra, subfebrilitatea pot lipsi. Examenul ORL (inclusiv endoscopia în unele forme) este obligatoriu.

Investigaţia paraclinică cuprinde: 1. radiografiile sinusurilor, care pot arăta nivele de lichid, opacifiere difuză sau îngroşarea mucoasei; 2. tomografia computerizată a devenit *metodă standard* în aprecierea extinderii procesului inflamtor în sinuzitele recurente şi cronice (radiografiile nu sunt adecvate); 3. rezonanţa magnetică nu furnizează date suplimentare faţă de tomografie; 4. puncţia antrală sinusală se practică în cazurile de insucces terapeutic, la gazde imunocompromise (pentru a putea practica o antibioterapie ţintită) sau apariţia unei complicaţii grave.

Boli asociate cu sinuzita. *Infecţiile tractului respirator inferior,* în special virale, se asociază cu sinuzita acută în 0,5-5,0% din cazuri (prin obstruarea orificiilor, de cauză edematoasă, şi scăderea activităţii ciliare în sinusuri; concomitent se acumulează mucus şi se produce suprainfecţie bacteriană, mucusul devenind mucopuroi. Atrage atenţia pentru diagnostic faptul că simptomele bolii pulmonare virale persistă mai mult de 10 zile (rinoree, tuse şi – mai rar – febră mare, secreţii nazale purulente, tumefacţie periorbitală, dureri faciale). *Rinita alergică* (hipersensibilitatea mediată de IgE a mucoasei nazale produce edem şi hipersecreţie seromucoasă). Va fi suspectat şi de sinuzită un copil cu rinită alergică la care persistă tusea, rinoreea (devenită cronică), oboseala, iritabilitatea şi care nu beneficiază de terapia antihistaminică şi decongestionantă. Astmul poate fi precipitat de sinuzită prin persistenţa unui material purulent infectant şi creşterea reactivităţii tractului respirator inferior, mărirea blocadei beta-adrenergice şi reflexele nazobronşice pe care le determină. *Imunodeficienţele* (umorală sau mediată celular; funcţia anormală a neutrofilelor sau macrofagelor) predispun la infecţia sinusală. Dintre bolile de imunodeficienţă posibil asociate cu sinuzită citäm: agamaglobulinemia X-linkată, deficienţele de IgA, imunodeficienţa din ataxie-telangiectazie, deficienţele de IgG sau subclase de IgG, precum şi boli sau medicamente care induc imunodepresie (dobândită), astfel ca infecţia HIV şi terapia agresivă din leucemie, limfom etc. *Fibroza chistică* (FC) se asociază comun cu pansinuzită cronică şi polipi nazali.

Boli care predispun la sinuzită, clasificate după criteriul mecanismelor:

1. *Obstrucţie osoasă a sinusului:* a) tumefacţie a mucoasei: infecţia tractului respirator inferior; traumatism; submersie (la înot); decongestionante topic; b) obstrucţie mecanică: atrezie choanală, hipertrofie adenoidă, deviaţie de sept, polipi, corpi străini, neoplasm. 2. *Disfuncţia cililor:* a) infecţie virală a tractului respirator inferior, sindromul cililor imobili (Kartagener), medicaţie. 3. *Alterarea secreţiei:* infecţie virală a căilor respiratorii inferioare; fibroză chistică (FC). 4. *Deficienţe imune.*

Tratament: este medical şi chirurgical. Medical se recomandă antibiotice (infecţia primară sau secundară fiind aproape constantă): amoxicilină (primul medicament de elecţie în tratamentul sinuzitei acute); dacă se suspectează bacterii care produc beta-lactamază se recomandă asocierea cu clavulanat de potasiu (Augmentin), cefalosporine, cotrimoxazol sau asocierea eritromicină-sulfizoxazol; pentru durerea sinusală: analgezice (aspirină, acetaminofen) sau antiinflamatorii nesteroide (ibuprofen); comprese umede şi calde aplicate local (ameliorează disconfortul). Rezultatele cele mai bune se obţin cu o schemă combinată care utilizează antibioticul (exemplu, Augmentin) 21 zile, la care în primele 5 zile se asociază un antiinflamator (exemplu, ibuprofen). Se mai recomandă: vasoconstrictoare alfa-adrenergice picături sau spray (în nas), ca, de exemplu, fenilefrina sau oximetazolina (promovează drenajul sinusal), inhalarea de aer cald saturat cu apă. În caz de *alergie* (sinuzite recurente): antihistaminice, cromolyn topic, steroizi (topic, nazal) – scad edemul şi uşurează drenarea; se poate recomanda şi o cură scurtă (3-4 zile) de prednison oral. Lavajul antral poate fi necesar. Chirurgical: aspirarea sinusurilor, trepanarea nazoantrală, polipectomia, etmoidectomia sunt tehnici necesare la 3,6-6% din cazuri.

În afară de *simpatomimetice şi antihistaminice,* mai pot fi folosite în terapia orală a sinuzitei şi rinitei alergice:

1. *Medicamente cu acţiune (efect) de stabilizare a mastocitelor* (precum cromolyn sodium, nedocromil şi azatadin). *Ketotifen* (Zaditen) este un antagonist al histaminei la H_1-receptori, antagonist al efectelor leucotrienelor, blocant al canalelor calciului şi inhibitor al eliberării mediatorilor în reacţiile IgE-dependente. Nu vor fi asociate în tratament antihistaminicele (se sumează efectele adverse central-nervoase). Se administrează 1-2 mg (în funcţie de vârstă). *Mequitazine* este un derivat de fenotiazină cu acţiune antihistaminică asupra H_1, fără sedare. Are acţiune similară loratadinei (tratament de 3 şi – respectiv – 7 zile).

2. *Combinaţiile antihistamină-simpatomimetic.*

3. *Antihistaminicele H_2* sunt folosite acum pe baza demonstrării că antagoniştii histaminei reduc pruritul şi rinoreea („scurgerea"), dar nu şi obstrucţia nazală. Receptorii H_1 şi H_2 din nas sunt responsabili de vasodilataţie ca răspuns la histamină. Combinarea antagoniştilor H_1 şi H_2 blochează complet efectele chiar şi ale dozelor mari de histamină: se combină difeniramina cu cimetidina sau clorfeniramina cu cimetidina sau – mai recent – se face şi un pretratament cu lebocarbastin, H_1-blocant, sau cu ranitidină, un antagonist H_2, sau se face o asociere administrată intranazal. S-a folosit şi cimetidina, 3 mg/kg/zi, i.v., 15 zile. Se sugerează că antagoniştii H_2 modulează activitatea limfocitelor T-supresoare, reduse la bolnavii alergici.

4. *Antiinflamatoriile nesteroide:* aspirină şi indometacină (previn producerea de prostaglandine) oral sau topic şi – respectiv – numai oral; flubiprofen oral.

5. *Agoniştii beta-adrenergici:* fenoterol (Berotec) spray; teofilină (reduce eliberarea de histamină).

6. *Vaporii de apă* cu efecte topice (induc hiperemie nazală).

7. *În sinuzitele cronice* se fac încercări prin administrare de gamaglobulină i.v. (400 mg/kg lunar timp de 1 an).

Complicaţii: celulita orbitală sau abcesul; tromboza sinusului cavernos; meningita, abcesul cerebral, empiemul subdural; osteomielita; polipi, mucocelul; astmul.

Angina acută (amigdalita acută, tonsilita, faringita acută)

Definiţie. Prin angină acută se înţelege un proces inflamator la nivelul mucoasei faringoamigdaliene. Terminologia şi formularea diagnosticului sunt extrem de variate. Unii autori descriu forma anatomică a leziunii, respectiv amigdalită eritematoasă, foliculară, criptică, pultacee; alţii, doar angină acută, fără a menţiona alte elemente: afte, eroziuni, false membrane ş.a. Pentru alţii este mai importantă menţiunea dacă angina este banală sau specifică (difterică, gripală, mononucleoza infecţioasă ş.a).

Generalităţi. În tabelele 8.I, 8.II, 8.III se fac unele referiri generale asupra etiologiei, clasificării şi complicaţiilor anginelor.

TABELUL 8.I

ETIOLOGIA ANGINELOR

1. Virusurile
2. Fungii (Candida albicans, în special)
3. Streptococul beta-hemolitic grupa A
4. Alte cauze: Mycoplasma, Chlamydia, coci patogeni (stafilococ, pneumococ), bacili gramnegativi sau grampozitivi, asocieri virus-streptococ sau fuzospirili-fungi

TABELUL 8.II

CLASIFICAREA CLINICĂ A ANGINELOR

1. Angine roşii, catarale sau eritematoase:
   a. Angina eritematoasă propriu-zisă
   b. Angina flegmonoasă (flegmonul amigdalian sau periamigdalian, în special, strepococic)
   c. Asociate cu adenopatie satelită şi, eventual, trismus
   d. Angina retronazală (adenoidita acută)
2. Angine albe, exsudative sau pseudomembranoase
3. Angine ulceronecrotice

TABELUL 8.III

COMPLICAŢIILE ANGINELOR

1. *Complicaţii imediate:* sinuzită, otită medie supurată, mastoidită, limfadenită supurată, flegmon al planşeului bucal (flegmonul Ludwig), tromboflebite regionale – ca afectări acute şi amigdalită cronică hipertrofică şi vegetaţii adenoide (adenoidită cronică) – ca afectări cronice.
2. *Complicaţii tardive,* după l(2)-4 săptămâni: RAA, glomerulonefrită acută poststreptococică.

Angina acută streptococică

Etiologie. Streptococi beta-hemolitici grupa A.

Manifestări clinice şi diagnostic. Copiii se plâng de „dureri în gât" (disfagie) şi au febră. La examenul obiectiv se constată o intensă hiperemie faringiană (palatul moale, pilierii, amigdalele palatine, peretele posterior al faringelui) de unde şi de-

numirea în practică de „anginã roşie streptococică". În funcţie de forma clincă mai pot exista cefalee, mialgii, curbatură ş.a. La sugari, diagnosticul este mai dificil şi trebuie suspectat în cazul unei corize persistente, febrilă, asociată cu excoriaţii ale tegumentelor perinazale.

Diagnosticul de purtător de germeni (streptococi) se pune pe baza unei culturi pozitive din exsudatul faringian. Pentru acurateţea acesteia este necesar „să se frece" puternic, cu tamponul de recoltare, atât ambele amigdale cât şi peretele posterior al faringelui (până se produce greaţa). Dovada infecţiei streptococice o face titrul ASLO crescut (500 U. Todd într-o singură probă; sau 250 U. Todd la o probă, iar la a doua titrul să fie în creştere). Dacă infecţia este autentică, proteina C-reactivă va fi pozitivă. Având uneori un caracter epidemic (în internate, şcoli sau alte colectivităţi) este bine să se ţină cont în elaborarea diagnosticului şi de caracterul epidemic, alături de existenţa unor antecedente familiale recente de angină, scarlatină, reumatism articular acut sau de existenţa alergiei la penicilină.

Când putem face dovada infecţiei streptococice prin exsudat faringian pozitiv însoţit de proteina C-reactivă sau titru ASLO crescut, se impune diagnosticul diferenţial cu alte angine (virale, cu alte tipuri de streptococi, difterică, cu anaerobi ş.a), deoarece simpla hiperleucocitoză nu poate tranşa diagnosticul.

Tratament:

a) Repausul la pat nu este necesar pentru copilul mai mare, care poate frecventa şcoala după amendarea simptomatologiei acute şi sterilizarea bacteriologică a faringelui.

b) În perioada febrilă se vor respecta regulile de igienă obişnuite.

c) Tratamentul cu penicilină este baza tratamentului, având drept scop nu atât vindecarea bolii acute, cât prevenirea reumatismului articular acut.

Indiferent de tipul de penicilină (sau alte antibiotice) tratamentul va fi continuu şi pe o durată de 10 zile. Chiar dacă temperatura a scăzut şi starea generală este bună, tratamentul nu trebuie întrerupt.

La copilul mic se preferă 30-50 000 U.I./kg penicilină G, în 4 prize zilnice, i.m. Între 3-7 ani benzatin-penicilină (Moldamin, Extencilline etc.) 600 000 U.I. într-o administrare unică i.m. După vârsta de 7 ani, Moldamin, 1 200 000 U.I., i.m., într-o administrare unică. Se poate utiliza şi penicilina V, 25-50 000 U./kg/zi, în 4 prize, oral, timp de 10 zile, însă trebuie ţinut cont de cooperarea bolnavului. Unii pediatri administrează 1-2 tablete de penicilină orală 200 000 U.I. de 3-5 ori pe zi.

Pentru cei alergici la penicilină se va administra eritromicină propionil, 40 mg/kg/zi, în 4 prize, oral, timp de 10 zile (sau clindamicină 10-20 mg/kg/zi, tot în 4 prize, timp de 10 zile), claritromicină oral (15 mg/kg), cefalosporine generaţia I.

Recoltarea şi efectuarea de culturi din exsudatul faringian sunt necesare pentru membrii familiei (care pot fi şi ei bolnavi sau purtători) şi în cazul în care există faringite streptococice recurente în familie (eventualitate în care se recomandă întregii familii să efectueze tratament cu penicilină).

Angina Plaut-Vincent

Etiologie. Este produsă de bacterii mixte anaerobe orale (se mai numeşte angină fuzospirilară) care se dezvoltă mai ales pe un teren debilitat, la un copil de obicei mai mare de 7 ani, cu carii dentare, gingivită, amigdalită cronică criptică.

Manifestări clinice şi diagnostic. Debutul este insidios, fiind marcat de disfagie şi subfebrilitate, apoi apare halena fetidă. La examenul obiectiv se constată, iniţial pe o amigdală, apariţia unei false membrane cenuşii, slab aderentă, mirositoare. Detaşarea falsei membrane lasă loc unei ulceraţii care se vindecă în circa 5-7 zile. Procesul eritematos, edematos şi cu false membrane se poate extinde la lojile amigdaliene, palatul moale şi faringe. Uneori, există şi limfadenită submandibulară (angulară).

Diagnosticul etiologic este stabilit pe baza culturilor, care este bine să se practice din ulceraţia rămasă după detaşarea membranei, pentru a efectua diagnosticul diferenţial cu angina difterică (dar şi cu cea streptococică).

Tratament:

a) *Penicilina G* 30-50 000 U.I./kg/zi i.m., în 4 prize, timp de 10 zile sau penicilina V 50 mg/kg/zi, în 4 prize, timp de 10 zile (1 tabletă de 200 000 U.I. = 125 mg). Practic, se recomandă 1/2-1 tabletă/kg/zi.

b) *Analgezice,* sub formă de pensulaţii cu soluţii ce conţin codeină, anestezină sau cu xilină 1%.

c) *Gargară cu apă oxigenată 3%* din 2 în 2 ore (sau cu o soluţie slab bicarbonatată), dezinfectante

orale de tipul faringosept, pensulaţii cu penicilină (50 000 U.I. la 1 ml soluţie cloruro-sodică 0,9%).

d) *Vitamine C şi A, tratarea* „terenului" (handicapurilor) şi rezolvarea cariilor dentare.

Otite medii

Prin otită medie se înţelege un proces inflamator al mucoasei care căptuşeşte urechea medie (casa timpanului, sistemul celular al apofizei mastoide şi trompa lui Eustache), consecinţă, de cele mai multe ori, a infecţiei căilor respiratorii superioare.

Etiologie: otita medie este una din cele mai frecvente afecţiuni în practica pediatrică, considerându-se că – în medie – fiecare copil a suferit cel puţin o dată de otită.

Frecvenţa otitei la sugar este mai mare, datorită unei predispoziţii deosebite, respectiv a faptului că la această vârstă trompa lui Eustache este scurtă, largă şi are o poziţie orizontală, comunicând larg cu epitimpanul (cavitatea timpanică), aditusul şi antrul. În plus, drenajul urechii medii este îngreunat de poziţia pe spate a sugarului (poziţia în supinaţie).

Calea principală de infecţie este prin trompa lui Eustache şi, mai rar, pe cale hematogenă sau (transtimpanal) prin conductul auditiv extern. În timpul suptului, lichidele din rinofarige pot reflua prin trompă spre urechea medie (otita este mai frecventă la sugarii alimentaţi artificial decât la cei alimentaţi la sân tocmai pentru faptul că stau un timp mai îndelungat în supinaţie în timpul alimentării).

Factorii favorizanţi sunt reprezentaţi de procesele inflamatorii, tumorile şi malformaţiile congenitale ale rinofaringelui (otita este aproape o regulă în cazul despicăturii palatine). Malocluzii, anomalii faciale, deficienţe imune, diverse handicapuri (prematuri, dismaturi, malnutriţi, rahitici, anemici), frigul, umezeala, anotimpul, infecţiile respiratorii virale şi alergia[1] sunt de asemenea factori favorizanţi.

Factorul determinant este de natură microbiană. Spectrul microbian diferă cu vârsta. Astfel, la nou-născut mai frecvent sunt incriminaţi Escherichia coli, Klebsiella, stafilococul. La sugar, pneumococul, Haemophilus influenzae, streptococul; H. influenzae, după vârsta de 5 ani, este netipabil (neîncapsulat) şi nu se însoţeşte de formele invazive ale infecţiei, dând otite izolate. Tulpinile recent izolate de pneumococ manifestă rezistenţă la penicilină >50% din cazuri:

Manifestările clinice şi diagnosticul diverselor forme clinice:

1. Otita medie catarală (otita seroasă; otita congestivă) este consecinţa unui proces fizic secundar blocajului trompei lui Eustache şi a presiunii negative din urechea medie, care se obiectivează prin existenţa unui transsudat seros şi steril în urechea medie.

De regulă, catarul obstructiv este consecinţa inflamaţiilor rinofaringelui.

Catarul produce o senzaţie de tensiune în ureche, hipoacuzie şi zgomote (pocnituri) în ureche în timpul înghiţirii (deglutiţiei) sau al mişcărilor mandibulei.

Copilul este agitat din cauza otalgiei. Are senzaţia de plenitudine, de presiune în ureche.

Sensibilitatea otică este greu de evidenţiat, iar compresiunea dureroasă a tragusului (semnul lui Vacher) are doar valoare orientativă, nefiind concludent (valoare istorică!).

Examenul ORL arată că membrana timpanică şi-a pierdut luciul, timpanul este retractat, există nivel de lichid şi/sau bule de aer.

Cu toate că simptomele clinice cedează odată cu înlăturarea cauzelor declanşatoare, transsudatul seros se resoarbe mai lent, putând persista 8-10 săptămâni. Existenţa a 3 recurenţe în timp de 6 luni defineşte otita recurentă.

2. Otita medie supurată (abcesul cald al căsuţei timpanului)[2]: simptomul principal este otalgia, care este violentă, pulsatilă şi exagerată de deglutiţie. Copilul duce mâna spre ureche şi ţipă, căutând ca urechea afectată să fie spre pernă, deoarece căldura pernei calmează durerea. Există hipoacuzie, zgomote auriculare şi manifestări generale, cum sunt: febră înaltă, stare generală alterată, vărsături, diaree şi, uneori, meningism, convulsii.

[1] 25-40% din infecţiile căilor respiratorii superioare la copilul sub 3 ani sunt acompaniate de un episod de otită. 40-50% din copiii peste 3 ani cu otită cronică au confirmată şi rinita alergică.

[2] Otita medie supurată recurentă poate fi asociată cu infecţia HIV (şi stări de hipogamaglobulinemie), ea fiind prezentă la 45% din copiii cu infecţie HIV.

Odată cu perforarea timpanului, durerea cedează şi febra scade, apărând ca principal simptom otoreea (care iniţial este sanguinolentă, ca apoi să devină purulentă). Adeseori, aceasta se confundă cu lichidul rezultat după spălarea urechii.

Examenul otoscopic relevă modificările timpanului (edematiat) sau constată perforarea, iar timpanometria arată imobilitatea timpanului. Timpanocenteza efectuată la nou-născut în formele grave, cele care nu răspund la tratamentul antibiotic şi în formele complicate, confirmă diagnosticul. Prin însămânţarea aspiratului din urechea medie pot fi precizate etiologia şi mai ales sensibilitatea germenului la antibiotice. De regulă, există hiperleucocitoză evidenţiată în hemogramă.

3. Otomastoidita sugarului: conformaţia anatomică diferită a urechii sugarului şi reactivitatea sa specială fac ca la această vârstă să fie afectat simultan întregul aparat otomastoidian, iar repercusiunile asupra organismului să fie mai grave.

Otomastoidita sugarului are două forme:

a) *Forma manifestă* apare la sugarii eutrofici care nu au fost în prealabil trataţi cu antibiotice.

Debutul bolii este brusc, cu febră mare, simptome auriculare şi manifestări generale intense (agitaţie, uneori convulsii), meningism, diaree, vărsături.

După perforarea timpanului, simptomele cedează şi de multe ori vindecarea poate fi spontană. Alteori, simptomele nu cedează, ceea ce arată că antrita există şi ea continuă să evolueze.

b) *Otomastoidita latentă* (otita latentă, antrita latentă) apare mai ales la malnutriţi, prematuri, copii cu deficite imune şi la alţi handicapaţi sau la eutroficii supuşi unei antibioterapii necorespunzătoare (germeni rezistenţi) care nu a putut rezolva singură focarul, mascându-i doar simptomele.

Debutul este insidios, la cca 2-3 săptămâni de la o infecţie rinofaringiană, prezentându-se cu simptomele unei boli generale: febră prelungită (la unii afebrilitate), facies toxic, paliditate, stare generală alterată, predominând fie agitaţie, fie somnolenţă, torpoare, diaree, vărsături şi semne de deshidratare. Otomastoidita latentă este una din cauzele reputate de sindrom febril prelungit.

Acest sindrom neurotoxic, asociat cu simptomatologie sistemică (nervoasă, digestivă şi deshidratare), contrastează cu sărăcia simptomelor obiective otice (acestea trebuie „căutate" cu atenţie şi în repetate rânduri) şi constituie veritabila caracteristică a acestei entităţi (întâlnită mai rar în ultimii ani).

4. Otita medie subacută şi cronică: persistenţa presiunii negative şi transsudatului steril după o otită medie acută pentru o perioadă de 4-8 săptămâni defineşte otita medie subacută. Persistenţa acestor condiţii peste 8 săptămâni defineşte otita cronică.

Diagnosticul este pus de examenul ORL, care la examenul otoscopic evidenţiază membrana timpanală îngroşată, imobilă şi constată prezenţa de lichid în urechea medie. Timpanometria arată întotdeauna implicarea mobilităţii timpanului. La copilul trecut de 3 ani se poate încerca efectuarea audiometriei care arată hipoacuzia.

Prelungirea disfuncţiei trompei lui Eustache poate duce la formarea unui colesteatom (disfuncţia poate fi întreţinută de anomalii anatomice).

Diagnosticul diferenţial al otitelor se face cu:

– rinofaringita acută, adenoidita acută;

– când există otoree se mai face cu: prezenţa de lichid după o spălătură a urechii, otită externă, otită cronică acutizată (reîncălzită).

Complicaţii: sunt posibile:

– mastoidita, meningita otogenă;

– convulsiile febrile, tromboflebita sinusurilor venoase;

– diareea parenterală (extradigestivă);

– septicemia;

– hipoacuzia (complicaţie „la distanţă" şi pe termen lung).

Tratamentul otitelor:

1. *În otita medie catarală* tratamentul constă din tratarea disfuncţiei tubare (mai frecvent produsă de rinofaringite şi adenoidite). Se pot recomanda analgezice, nu însă chimioterapice sau antibiotice (nu au vreun efect dovedit).

– Aspirină sau alt derivat salicilic: 50-100 mg/kg/zi în 4-6 prize (se evită la sugar).

– Paracetamol (acetaminofen): 50-100 mg/kg/zi în 4-6 prize.

2. *În otita medie supurată* se preferă (dacă există complianţă) administrarea antibioticelor pe cale orală.

Tratamentul de elecţie, antibioticul de primă alegere este asocierea amoxicilină/acid clavulanic (produsele Augmentin, Amoksiklav). Această medicaţie este recomandată în anul 1998 (Cohen). Doza de amoxicilină este de 80 mg/kg/zi.

Dintre antibioticele de a doua alegere se pot cita: amoxicilină 50-80 mg/kg/zi, cefalosporine de generaţiile I şi II (Ceclor 50 mg/kg, Zinat 50 mg/kg), macrolide (claritromicină 15 mg/kg).

Otita medie reprezintă principalul motiv de prescriere a antibioticelor în infecţiile respiratorii la sugar şi copii. Durata standard a terapiei antibiotice orale este de 10 zile în S.U.A. şi de 7-10 zile în ţările europene. Copiii sub 2 ani au cel mai mare beneficiu în urma tratamentului antibiotic al otitelor, dar înregistrează şi numărul cel mai ridicat de eşecuri terapeutice. Se notează ca eşecuri terapeutice persistenţa sau reapariţia febrei sau a otalgiei, reapariţia otoreei spontane, a complicaţiilor precum şi recrudescenţa semnelor otoscopice. Recurenţa otitei este înregistrată în cazurile în care reapar semnele generale şi locale la interval de 3-4 zile de la sistarea antibioterapiei.

Decongestionantele nazale, antihistaminicele, tonsilectomia sunt ineficiente în tratamentul sau pentru prevenirea otitei şi mulţi autori se îndoiesc chiar de eficienţa adenoidectomiei. În schimb se acordă credit vaccinării antipneumococice şi HIb (vaccin anti-Haemophilus).

Copilul va fi controlat activ de medicul otolaringolog timp de 30 zile de la începerea tratamentului, pentru a sesiza eventualul eşec terapeutic sau recăderea. Dacă în această perioadă otoreea nu reapare copilul va fi declarat vindecat. Persistenţa simptomelor peste 4 săptămâni sau recăderea impun tratamentul ca într-o otită cronică.

În cazul perforării spontane a timpanului, examenul ORL este necesar pentru că poate fi necesară o paracenteză „de completare". Atât după perforarea spontană, cât şi după paracenteza timpanului (miringotomie, timpanotomie) antibioterapia se continuă pentru 10 zile, chiar dacă sugarul pare vindecat înaintea acestui interval. Se mai folosesc analgezice şi antipiretice.

3. *Otomastoidita sugarului* se tratează în spital, cu antibioticele administrate i.v., dintre care se preferă cefalosporinele de generaţia a III-a (cefotaxim, ceftriaxon) în asociere cu aminoglicozid. În majoritatea cazurilor această medicaţie conduce la vindecare. Rar, ca medicaţie alternativă se mai poate recomanda combinaţia de amoxicilină cu acid clavulanic. Vancomicina se recomandă dacă există dovada unei etiologii stafilococice.

După stabilizarea bolnavului antrotomia „la cald", urmată de antibioterapie „ţintită", conduce la vindecare în majoritatea cazurilor. Se asistă curând la dispariţia febrei, ameliorarea curbei ponderale prin prevenirea apetitului, normalizarea scaunelor. Recăderile după antrotomie sunt excepţionale.

4. *În otita medie subacută şi cronică* se încearcă îmbunătăţirea ventilării urechii medii prin învăţarea copilului să practice manevra Valsalva sau umflarea unui balon (decongestionantele, antihistaminicele şi adenoidectomia nu şi-au dovedit eficacitatea).

Ca adjuvant la antibioterapie se pare a fi utilă administrarea intranazală de beclometazon.

Prezenţa unei secreţii în urechea medie timp de peste 12 săptămâni indică timpanotomia, cu inserţia unui tub de ventilaţie (mai ales dacă auzul este afectat).

Otita medie supurată cronică cu perforaţie sau cu colesteatom este considerată o sechelă a unei infecţii supurative şi va fi tratată de otolog.

Profilaxia otitelor este complexă, vizând măsuri de la învăţare a copilului să sufle nasul (întotdeuna numai o nară), la tratarea corectă a infecţiilor rinofaringiene şi până la combaterea multiplilor factori favorizanţi ai otitelor.

Rezultate bune în profilaxia otitelor s-au obţinut prin vaccinarea cu vaccin anti-pneumococic multivalent însă numai peste vârsta de 2 ani (sub 2 ani răspunsul anticorpilor fiind slab, vaccinarea nu a dat rezultate bune, din păcate, tocmai la vâsta la care incidenţa otitelor este maximă).

Laringite

Generalităţi. Laringitele acute sunt afecţiuni relativ frecvente în copilărie şi fac preocuparea atât a pediatrilor cât şi a ORL-iştilor. Când laringita este însoţită de insuficienţă respiratorie, se află la graniţa dintre cele două specialităţi. (Laringitele acute specifice, de exemplu, laringita difterică, rujeolică ş.a., aparţin bolilor infecţioase.) Laringitele se clasifică în acute şi cronice.

Laringitele acute recunosc laringita acută simplă (forma clinică uşoară, aproape exclusiv virală) şi laringitele acute dispneizante (prin inflamaţia mucoasei şi spasm).

Laringita acută subglotică este întotdeuna virală (spre deosebire de cea supraglotică considerată microbiană) şi este o afecţiune benignă, întâlnită în special la copilul de 1-3 ani. Se deosebeşte de laringita acută simplă prin faptul că tusea este răguşită însă vocea rămâne clară.

Întrucât multe laringite se manifestă prin dispnee inspiratorie, pediatrii preferă noţiunea de crup din motive practice.

Epiglotita

Epiglotita, numită şi supraglotită este un edem inflamator acut al epiglotei şi hipofaringelui. Practic, este o celulită bacteriană rapid progresivă, care cuprinde regiunea de deasupra corzilor vocale, putându-se ajunge până la obstrucţie totală a căilor respiratorii (de aceea este considerată o urgenţă medicală!).

Etiologie. Agentul cauzal este Haemophilus influenzae tip b (boala fiind mai frecventă la vârsta de 3-6 ani).

Manifestări clinice şi diagnostic. *Debutul* bolii este brusc, cu febră şi stridor la sugar şi copilul mic şi cu dureri în gât (disfagie) la copilul mai mare.

Evoluţia simptomelor este atât de rapidă, încât în 4-12 ore se poate ajunge la obstrucţie laringiană aproape totală (în formele fulminante, în 6 ore se ajunge la deces).

În *perioada de stare* copilul prezintă febră înaltă, stare generală alterată (letargie), aspect toxic. Sugarul stă cu capul în hiperextensie (fără semne de iritaţie meningiană), iar copilul stă rezemat în mâini cu gâtul extins şi cu gura deschisă.

Mai prezintă stridor inspirator (dispnee inspiratorie, cu respiraţie aspră, zgomotoasă, ce se aude de la distanţă, numită şi cornaj, asociată în formele mai pronunţate de obstrucţie, cu tiraj supra- şi substernal, supraclavicular şi intercostal), tuse, răguşeală (disfonie, voce înăbuşită ce pare că „vine" de la distanţă), disfagie[1] şi agitaţie.

Există o moderată adenopatie laterocervicală.

Treptat copilul devine tot mai obosit, mai tahicardic şi hipoxic, ajungându-se la o stare deosebit de gravă, cu paloare, cianoză şi tulburări ale conştienţei.

Datorită obstrucţiei, la auscultaţie murmurul vezicular este diminuat.

Examenul local al faringelui vizualizează la baza limbii epiglota edematiată, roşie, zmeurie (aspect de „carne vie") – semn patognomonic.

Spre deosebire de epiglotită, în laringotraheobronşita obstructivă corzile vocale au aspect normal.

Examenul cu spatula ca şi laringoscopia se recomandă a se efectua într-un serviciu de specialitate, deoarece, la copilul hipoxic, manipulările în faringe, inclusiv folosirea apăsătorului de limbă, pot produce un reflex vagal, cu stop cardiorespirator posibil.

Atingerea epiglotei sau a peretelui faringelui poate duce la instalarea unui reflex faringian cu constricţie bronşică.

De aceea, ori de câte ori diagnosticul se poate preciza fără aceste examinări, este bine să renunţăm la ele.

Examinări paraclinice. *Laboratorul* evidenţiază o leucocitoză de 15-25 000/mm^3, cu o neutrofilie marcată. Bacteriemia este prezentă în peste 90% din cazuri.

Radiografia gâtului, în incidenţă laterală, delimitează bine epiglota şi zonele aritenoepiglotice (semnul „degetului mare"). Examinarea se va face în condiţii de „controlare", respectiv, vor exista personal şi echipament necesare atât pentru aprecierea ventilaţiei, cât şi pentru efectuarea intubaţiei.

Tratament:

1) Este bine ca – în cazurile foarte severe – tratamentul să includă iniţial *intubaţia nazotraheală* pentru a preveni un deces brusc. Practic, astăzi intubaţia a înlocuit traheostomia; este bine tolerată, este necesară 1-3 zile, iar după extubare, este recomandat să se observe copilul încă 1-2 zile.

2) *Tratamentul antibiotic* vizează H. influenzae şi constă din administrarea de ampicilină 200 mg/kg/zi + aminoglicozid, Augmentin, cefotaxim 100 mg/kg, ceftriaxon 100-150 mg/kg. Tratamentul continuă 7-10 zile, după care se face o reevaluare a cazului, în sensul că la 10% din cazuri există bacteriemie şi apar complicaţii prin diseminare hematogenă (pneumonie, pericardită, meningită, artrită). Aceste complicaţii vor impune prelungirea antibioterapiei.

În colectivităţi, *purtătorii de H. influenzae* vor fi sterilizaţi prin administrarea de rifampicină (Sinerdol) într-o doză unică de 10 mg/kg.

Vaccinarea specifică HIb previne eficient infecţia. În ultimii ani vaccinul a devenit disponibil şi în ţara noastră.

Crupul

Crupul este un sindrom clinic acut, având următoarea triadă simptomatică:

[1] Prezenţa disfagiei într-o laringită este sugestivă pentru epiglotită (lipseşte în crup). Trebuie însă subliniat că, în epiglotită, disfagia poate sugera şi prezenţa unui corp străin inclavat în hipofaringe.

– stridor inspirator acut;
– tuse lătrătoare sau cu timbru metalic;
– disfonie (răguşeală).

Crupul, ca sindrom, se întâlneşte mai frecvent în cadrul laringotraheobronşitei acute sau ca pseudocrup, ceea ce face ca în practică aceste noţiuni să se confunde. O simptomatologie asemănătoare poate da şi un corp străin inclavat sub corzile vocale. Evoluţia este progresivă (în mai multe faze): tabelul 8.IV.

TABELUL 8.IV

FAZELE DE EVOLUŢIE ÎN SINDROAMELE DE CRUP

Faza I	– Semne şi simptome respiratorii: coriză, disfonie, tuse lătrătoare, stridor inspirator, „ascensiunea" laringelui în inspiraţie.
Faza a II-a	– Stridorul devine şi expirator; apar dispnee şi tirajul supracostal şi intercostal (retracţiile).
Faza a III-a	– Se accentuează insuficienţa respiratorie, apare cianoza; se notează, în plus, semne generale (nelinişte, agitaţie) şi circulatorii (tahicardie şi alte manifestări de insuficienţă circulatorie).
Faza a IV-a	– Asfixie; apatie şi somnolenţă, până la comă.

• **Laringotraheobronşita acută** este un proces inflamator acut în care edemul cuprinde regiunile subglotice.

Este cea mai frecventă formă de crup la copiii sub vârsta de 6 ani, predominând însă la sugar şi copilul mic, şi – mai frecvent – în sezonul rece.

Etiologie. Este virală: virusul paragripal, virusul sincitial respirator, virusul gripal, adenovirusurile.

Simptomatologie clinică şi diagnostic. După un prodrom cu febră, coriză şi tuse, boala debutează brusc, prin tuse lătrătoare şi răguşeală, la 12-48 ore de la prodrom. Evoluând, obstrucţia duce la hipoxemie. Un stridor cu tahipnee de 40/min, însoţit de diminuarea murmurului vezicular indică o formă gravă. Şi restul simptomelor se datorează hipoxemiei (agitaţie, tahicardie, paloare, cianoză). În majoritatea cazurilor, febra nu este prea ridicată şi nu există o stare toxică (dimpotrivă, starea generală este bună).

De regulă, simptomele durează 3-4 zile, rareori mai mult. La stabilirea diagnosticului mai poate concura o radiografie în incidenţă laterală, care poate arăta o îngustare subglotică.

Diagnosticul diferenţial al laringotraheobronşitei se face cu: difterie, corp străin, abces retrofaringian, edem angioneurotic, criză de astm, laringospasmul din tetanie, traumatisme, tumori sau malformaţii ale laringelui, rujeolă şi tuse convulsivă.

Complicaţii. Acestea sunt: otita medie, pneumonia şi mult mai rar pneumotoraxul şi emfizemul mediastinal sau subcutanat.

Tratament:

a) Majoritatea formelor de crup fiind forme uşoare pot fi tratate la domiciliu, unde se asigură o atmosferă umedă, într-o cameră curată şi bine aerisită. Părinţii vor fi învăţaţi să solicite medicul în cazul că fenomenele respiratorii se agravează.

b) În celelalte forme se asigură internarea copilului în spital şi se efectuează un tratament care cuprinde:

– asigurarea unei atmosfere umede şi hidratarea copilului, iar, la nevoie, chiar administrarea de O_2;

– sedarea, prin asigurarea liniştii, evitarea stresurilor şi administrarea de cloralhidrat 10-15 mg/kg, oral, la 6-8 ore interval (neproducând depresia centrilor respiratori) sau în clismă;

– aerosoli cu adrenalină racemică (soluţie 2,25%, 0,5 ml în 4 ml ser fiziologic sau 4 picături în 2 ml sub formă de nebulizări prin mască); o administrare durează 10 min şi necesită, de regulă, să fie repetată (după 4 ore), putând să apară şi rebound-ul; în lipsa adrenalinei racemice se foloseşte soluţie de efedrină 1-2 %;

– corticosteroizi care se administrează într-o cură scurtă de hemisuccinat de hidrocortizon, prednison (1-2 mg/kg/zi) sau 1-3 doze de dexametazonă 1 mg/kg la interval de 6 ore, cu toate că eficienţa corticosteroizilor nu a fost dovedită (deşi această terapie a fost considerată o adevărată „traheostomie nesângerândă");

– intubaţia, pentru 2-4 zile, poate fi necesară în formele grave cu insuficienţă respiratorie; după extubare, copilul va fi observat 1-2 zile.

Pseudocrupul (laringita striduloasă sau crupul spasmodic)

Este un atac de stridor apărut noaptea.

Etiologie. Este incertă, mai ales că nu s-a putut evidenţia o participare directă, virală, în epiteliul traheal. Se bănuieşte a fi de etiologie virală, însă un rol însemnat are „terenul" spasmofilic sau alergic (tabelul 8.V).

Simptomatologie şi diagnostic. Stridorul nocturn este precedat în majoritatea cazurilor de un prodrom, constând din coriză şi răguşeală.

TABELUL 8.V

ETIOLOGIA INFECŢIILOR CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE

Forma clinică de boală	*Agenţi etiologici în ordinea frecvenţei*			
	Nou-născut	*Sugar şi copil mic*	*Copil mare*	*Imunodeprimaţi inclusiv fibroză chistică*
Infecţii de căi aeriene superioare (rinite, adenoidite, faringo-amigdalite)	– Streptococ grup B – E. coli – Stafilococ auriu – Listeria monocytogenes – Haemophilus influenzae – S. pneumoniae – Mycoplasma hominis – Chlamydia trachomatis	– Streptococ grup A – S. pneumoniae – Stafilococ auriu – Moraxella catarrhalis – Haemophilus influenzae – Streptococ grup C – C. diphteriae – Fuzospirili – Bacterii anaerobe	– S. pneumoniae – Streptococ grup A – H. influenzae – Moraxella catarrhalis – Stafilococ auriu – Streptococ grup C – C. diphteriae – Fuzospirili – Bacterii anaerobe	– S. pneumoniae – Streptococ grup A – Stafilococ auriu – Bacterii anaerobe – Fuzospirili – Listeria monocytogenes – Moraxella catarrhalis – H. influenzae – Enterobacterii
Otite medii acute	– Stafilococ auriu – H. influenzae – Ps. aeruginosa – Enterobacterii – Streptococ grup B – Bacterii anaerobe	– H. influenzae – S. pneumoniae – Streptococ grup A – Stafilococ auriu – Moraxella catarrhalis – Ps. aeruginosa – Enterobacterii – Alloiococcus otitis – Bacterii anaerobe	– S. pneumoniae – H. influenzae – Streptococ grup A – Moraxella catarrhalis – Stafilococ auriu – Ps. aeruginosa – Enterobacterii – Alloiococcus otitis – Bacterii anaerobe	– S. pneumoniae – Stafilococ auriu – Streptococ grup A – Ps. aeruginosa – Enterobacterii – Bacterii anaerobe – Moraxella catarrhalis – H. influenzae – Alloiococcus otitis
Sinuzite acute	– Stafilococ auriu – Enterobacterii – Streptococ grup B – Bacterii anaerobe – H. influenzae	– H. influenzae – S. pneumoniae – Stafilococ auriu – Streptococ grup A – Moraxella catarrhalis – B. anaerobe	– S. pneumoniae – H. influenzae – Stafilococ auriu – Moraxella catarrhalis – Streptococ grup A – Bacterii anaerobe	– S. pneumoniae – Stafilococ auriu – B. anaerobe – H. influenzae – Moraxella catarrhalis – Streptococ grup B
Epiglotite		– H. influenzae tip b – Streptococi grup A – B. pertussis – S. pneumoniae	– H. influenzae tip b – Streptococ grup A – M. pneumoniae – B. pertussis – S. pneumoniae	– H. influenzae tip b – Streptococi grup A – B. pertussis – S. pneumoniae – M. pneumoniae
Laringotraheobronşite	– H. influenzae – Streptococ grup B – Enterobacterii – Stafilococ auriu	– H. influenzae – S. pneumoniae – Stafilococ auriu – Streptococ grup A – B. pertussis şi para-pertussis – Moraxella catarrhalis	– S. pneumoniae – M. pneumoniae – H. influenzae – Moraxella catarrhalis – Stafilococ auriu – Streptococ grup A – Chlamydia pneumoniae	– Stafilococ auriu – S. pneumoniae – H. influenzae – M. pneumoniae – Chlamydia pneumoniae – Bacterii anaerobe

Examenul local al faringelui poate arăta o uşoară hiperemie faringiană.

Pseudocrupul se manifestă brusc, la un copil în vârstă de 1-3 ani, afebril şi conştient, printr-o tuse lătrătoare sau metalică şi un stridor marcat.

Copilul este anxios, speriat, cu puls accelerat, iar pielea este umedă şi rece. Dispneea este accentuată de excitanţi. În câteva ore totul reintră în normal, „atacul" încetând brusc.

În ziua următoare, cu excepţia corizei şi a răguşelii, copilul este bine.

A doua noapte (rareori a treia) stridorul nocturn se poate repeta, dar este mai puţin intens.

Tratament (tabelul 8.VI). Constă din plasarea copilului la aerul rece al nopţii. În câteva minute „atacul" încetează. Când părinţii alarmaţi de boală iau copilul în braţe să meargă la spital, rămân de multe ori surprinşi că odată ajunşi la camera de gardă „atacul" care i-a impresionat a încetat complet.

Dacă copilul este la spital, se vor face nebulizări cu apă rece („ceaţă rece") sau cu adrenalină racemică (eventual efedrină). Ulterior, unii pediatri obişnuiesc să corecteze hipocalcemia sau terenul atopic.

TABELUL 8.VI

ANTIBIOTERAPIA INFECŢIILOR CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE

Forma clinică de boală	*Etiologia bacteriană*	*Antibioticul de primă alegere*	*Alternative antibiotice*	*Observaţii*
Rinofaringite acute	S. pneumoniae H. influenzae Moraxella catarrhalis Streptococ grup A	Amoxicilină	Cefalosporine de generaţia I Macrolide	Marea majoritate au etiologie virală. Antibioticele sunt indicate numai dacă evoluţia se prelungeşte peste 7 zile şi dacă în antecedente sau în prezent prezintă o otită medie acută
Otite medii acute	H. influenzae S. pneumoniae Moraxella catarrhalis Streptococ grup A Stafilococ auriu Mycoplasme Enterobacterii Alloicoccus otitis	Amoxicilină + acid clavulanic	Cefalosporine de generaţiile I şi II Macrolide Amoxicilină	Amoxicilina este β-lactamina orală cu indicii inhibitori cei mai ridicaţi faţă de toate tulpinile, iar acidul clavulanic asigură eficacitatea faţă de tulpinile secretoare de β-lactamaze. Sub vârsta de 3 luni etiologia bacteriană este foarte diversă, paracenteza fiind necesară pentru ghidarea antibioterapiei
Mastoidite acute	S. pneumoniae Streptococ grup A Stafilococ auriu H. influenzae Moraxella catarrhalis Anaerobi	Cefotaxim + fosfomycin[1] ± metronidazol	Amoxicilină + acid clavulanic Vancomicin + cefotaxim (ceftriaxon) ± metronidazol	H. influenzae joacă un rol relativ minor în masoiditele acute
Sinuzite acute maxilare şi frontale	H. influenzae S. pneumoniae Moraxella catarrhalis Stafilococ auriu Anaerobi	Amoxicilină + acid clavulanic	Cefalosporine de generaţiile I şi II Amoxicilină Cotrimoxazol	
Etmoidite acute	Stafilococ auriu H. influenzae tip b Anaerobi S. pneumoniae	Cefotaxim + fosfomycin[1] ± metronidazol	Vancomicin + cefotaxim (ceftriaxon) ± metronidazol	Etmoidita acută exteriorizată este o afecţiune severă ce necesită spitalizare
Angine acute	Streptococ grup A Streptococ grup C, G Stafilococ auriu Anaerobi Asociaţii fuzospirilare	Penicilină G, V Amoxicilină	Macrolide Cefalosporine de generaţia I	Antibioticul de elecţie este penicilina G sau V. Riscul RAA impune o antibioterapie sistematică dacă se dovedeşte infecţia cu streptococ grup A
Epiglotită	H. influenzae tip b	Cefotaxim sau ceftriaxon Ampicilină + cloramfenicol	Amoxicilină + acid clavulanic Claritromicină	Trebuie căutată şi o altă localizare a infecţiei cu H. influenzae (mai ales cea meningiană)
Laringotraheobronşite (suprainfecţii)	H. influenzae tip b Stafilococ auriu Streptococ grup A S. pneumoniae	Cefotaxim + fosfomycin[1]	Vancomicin + cefotaxim	Formele minore sunt de etiologie virală. Formele grave au etiologia bacteriană menţionată

[1] Fosfomycin – antibiotic antistafilococic de rezervă, acţionând sinergic cu cefalosporinele III.

Bibliografie

BEGUE P., ASTRUC J.: Pathologie infectieuse de l'enfant. Med. Sci. Flammarion Catalogue, 1998, p. 240-271.

BEHRMAN R.E., KLIEGMAN M.D., NELSON W.E., VAUGHAN V.C.: Nelson textbook of Pediatrics, ed. a 14-a. W.B. Saunders Company, p. 1054-1058, 1089-1091.

BURUIANĂ M., IVANOVICI MARIA, MUSTĂŢEA N.: Otorinolaringologie pediatrică. Edit. All Educaţional, Bucureşti, 1998, p. 66-77.

CĂLUŞER D.: Etiologia infecţiilor acute respiratorii la sugar şi copil. Teză de doctorat, Cluj-Napoca, 1998.

COHEN R., CORINNE LEVY, LANGUE J.: A multicenter, randomized, doubleblind trial of 5 versus 10 days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children. J. Pediatr. 1998; 133(5):634-639.

DAELLE J.J.: Chronic sinusitis in children. Acta Otorhinolaringol. Belg. 1997; 51(4):285-304.

FIREMAN P.: Otitis media and eustachian tube dysfunction. J. Allergy Clin. Immunol. 1997; 99(2):787-797.

GEORMĂNEANU M., MUNTEAN I.: Pediatrie. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1995, p. 154-171, 174-177.
GORDS F., CLEMENT P.A. şi colab.: Prevalence of sinusitis signs on MRI in a non-ENT paediatric population. Rhinology (Brussels) 1997; 35(4):154-157.
GRAEF W.J., CONE E.T.: Manual of Pediatric Therapeutics. Little Brown and Co., Boston/Toronto, 1985.
MC NALLY P.A., WHITE M.V., KALINER M.A.: Sinusitis in a allergist's office. Alergy Asthma Proc. (SUA) 1997; 18(3):169-175.
PITKÄRANTA A., JERO J., ARRUDA E., VIROLAINEN A., HAYDEN F.G.: Polymerase chain reaction based detection of rhinovirus, respiratory syncityal virus and coronavirus in otitis media with effusion. J. Pediatr. 1998; 133(3):390-394.
QASEM M.C., MIU N., MĂRGESCU N.: Etiologia infecţiilor tractului respirator şi din sfera ORL la copil. Terapeutică şi toxicologie clinică 1997; 1(3):99-102.
ROBINSON M.J., PHELAN C.D.: Practical Pediatrics. Churchill Livingstone, 1990, p. 230-245.
WEINBERG E. A., BRODSKY L. şi colab: Clinical classification as a guide to treatement of sinusitis in children. Laryngoscope (SUA) 1997; 107(2):241-246.
***: Les virus des voies respiratoires. OMS, Serv. Rap. Techn., Geneva, 1991.

CORPI STRĂINI INTRABRONŞICI

Carmen Zăpucioiu

Introducerea sau aspirarea de corpi străini în arborele traheobronşic de către copii este o situaţie des întâlnită. Afecţiunea este mai frecventă la copilul cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 4 ani. Corpii străini inhalaţi pot fi de natură vegetală, animală sau anorganici (jucării mici, fragmente de creioane, gumă, bucăţele de hârtie, fasole, pietricele, monede, nasturi, cuie, ace, fragmente de os etc.) (fig. 8.7).

Condiţiile în care se poate produce aspirarea de corpi străini la copil sunt următoarele: aspirare accidentală, aspirare condiţionată patologic (incoordonare velopalatină prin imaturitate neuromusculară, leziuni cerebrale asfixice, infecţioase sau toxice, depresie a sistemului nervos central postmedicamentoasă sau toxică, disautonomie familială, leziuni structurale ale gurii şi nazofaringelui, regurgitare datorată refluxului gastroesofagian, herniei hiatale, dismotilităţii esofagiene, arsuri esofagiene) sau aspirare prin comunicare anormală (fistulă esotraheală, despicătură laringotraheoesofagiană, fistulă între bronhie şi tubul digestiv).

Manifestări clinice: manifestarea de debut este *sindromul de penetraţie,* care este reprezentat de un

Fig. 8.7 – Colecţia de corpi străini extraşi prin bronhoscopie în serviciul ORL, Clinica de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.

acces brusc de tuse, urmat de sufocare şi cianoză, îmbrăcând un aspect dramatic, de o durată variabilă, care în cazurile de gravitate medie nu depăşeşte 20-30 minute. De multe ori, acesta trece neobservat sau nu i se acordă atenţia cuvenită. De reţinut că această simptomatologie nu este însoţită de febră. Sindromul de penetraţie este urmat de o *perioadă de acalmie,* în care pacientul este asimptomatic, cu durată între câteva ore până la mai mult de o lună, după care apar perioade de wheezing sau tuse recurentă sau infecţii respiratorii recidivante, localizate în aceeaşi arie pulmonară.

În *perioada de stare,* la examenul clinic constatăm diminuarea murmurului vezicular, matitate şi submatitate în caz de atelectazie, hipersonoritate în caz de emfizem, diferenţă de ampliaţii respiratorii între cei doi plămâni, retracţia unui hemitorace, aspirarea spaţiilor intercostale în inspir. La auscultaţie se percep raluri sibilante, subcrepitante sau suflu tubar, uneori zgomot de drapel în caz de corpi străini flotanţi intratraheali. Dispneea este variabilă, putând exista stridor inspirator. Mobilizarea corpului străin poate produce o agravare a dispneei, iar fixarea acestuia la nivelul bifurcaţiei traheale poate conduce la deces.

Diagnosticul diferenţial se va face cu laringotraheobronşita supraacută (Chevalier-Jackson), în care există şi o ascensiune termică importantă, precum şi cu corpii străini intraesofagieni voluminoşi, care se însoţesc de tulburări respiratorii importante, determinate de compresia traheală.

Diagnosticul pozitiv se pune pe anamneza sugestivă, sindromul de penetraţie fiind esenţial, pe as-

pectul radiografiei pulmonare şi pe bronhoscopie. Radiografia pulmonară arată localizarea corpului străin atunci când este vorba de un corp străin radioopac. În cazul corpilor străini radiotransparenţi se pot observa semne radiologice indirecte: tulburări de ventilaţie pulmonară, precum atelectazia unui plămân, lob sau segment, în relaţie cu dimensiunea bronhiei obstruate sau prezenţa unui emfizem (emfizem valvular închis Jackson sau emfizem cu supapă, localizat pe aceeaşi parte cu corpul străin sau emfizem compensator controlateral). De asemenea, pot fi evidenţiate opacităţi dense, difuze, cu limită mediastinală verticală, în comparaţie cu sinusul costodiafragmatic mai puţin opac. Bronhoscopia confirmă diagnosticul sau îl stabileşte, în cazul când examenele radiologice rămân negative, în ciuda unor date anamnestice sugestive. Efectuarea bronhoscopiei este un gest medical esenţial pentru diagnostic şi tratament.

Tratamentul corpilor străini intrabronşici constă în extracţia acestora prin bronhoscopie. Aceasta se va efectua sub anestezie generală, utilizându-se un bronhoscop rigid Startz.

Bibliografie

BARRIOS FONTOBA J.E., GUTIEREZ C.: Bronchial foreign body: should bronchoscopy be performed in all patients with a choking crisis? Pediatr. Surg. Internat. 1997; 12 (2-3):118-20.

GOOD G.H., DERTSCH E.S.: Method for removing endobronchial beads. Ann. Otol. Rhinol. Laringol. 1998; 107 (4): 291-2.

GURPINAR A.N., KILIC N., DOGRUYOL H.: Open surgical removal of tracheobronchial foreign bodies: a case report. J. Pediatr. Surg. 1998; 33 (5):776-7.

REILLY J.S.: Risk reduction of injury or death from tracheobronchial foreign bodies in children. Pediatr. Pulmonol. (Suppl.) 1997; 16:239.

TASHITA H., INOUE R., GOTO E., KONDO N.: Magnetic resonance imaging for early detection of bronchial foreign bodies. Eur. J. Pediatr. 1998; 157 (5):442.

PNEUMONII

Mircea Nanulescu

Afectarea inflamatorie a parenchimului pulmonar reprezintă în ţara noastră una dintre principalele cauze de deces la sugar. Antibioterapia a ameliorat prognosticul acestor boli, dar în acelaşi timp a modificat structura etiologică, prin creşterea frecvenţei pneumoniilor virale şi a celor produse de flora rezistentă la medicaţia antiinfecţioasă uzuală.

Clasificare:

1) După *criteriul etiologic* pneumoniile se împart în: virale, bacteriene, micotice şi parazitare.

2) *Clasificarea anatomică* subîmparte pneumoniile în funcţie de structura pulmonară preponderent afectată de procesul infecţios:

a) Pneumonii necomplicate: bronhopneumonie, pneumonie lobară, segmentită, pneumonie interstiţială.

b) Pneumonii complicate cu pleurezie, abces pulmonar.

3) În funcţie de *modalitatea de contaminare* a plămânului, pneumoniile se subîmpart în:

a) Pneumonii primitive, care se dezvoltă pe un organism prealabil sănătos şi cu plămân indemn morfofuncţional. Boala este realizată prin virulenţa mare a agentului patogen. Mai frecvent implicaţi în realizarea acestei forme de pneumonie sunt următorii agenţi patogeni: virusurile, stafilococul auriu, Streptococcus pneumoniae, Haemofilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae. La nou-născut se asociază agenţilor patogeni enumeraţi: streptococul grup B şi D, Chlamydia trachomatis.

b) Pneumoniile secundare se dezvoltă la un organism cu deficite imune sau în condiţiile unor modificări morfofuncţionale pulmonare: cardiopatii congenitale cu congestie pulmonară, malformaţii bronhopulmonare, fibroză chistică. În aceeaşi categorie sunt incluse: suprainfecţia bacteriană a unei pneumonii primitiv virale şi pneumonia de aspiraţie care iniţial este chimică şi în evoluţie se suprainfectează bacterian. Pneumonia secundară este produsă de o foarte largă gamă de agenţi patogeni, inclusiv de cei oportunişti: Pneumocystis carinii, virusul citomegalic, virusul varicela-zoster, Candida, Aspergillus etc.

Etiologie. I. *Factori determinanţi:*

A. Cauzele neinfecţioase produc foarte rar pneumonie. Dintre acestea se menţionează aspiraţia de alimente, acid clorhidric, hidrocarburi care produc pneumonie chimică. Frecvent, şi în această situaţie survine suprainfecţia bacteriană.

B. Cauze infecţioase: cel mai frecvent pneumonia este produsă de virusuri şi bacterii. Etiologia

pneumoniei diferă în funcţie de: vârstă, asocierea unor complicaţii locale şi circumstanţele de apariţie.

1. Etiologia în funcţie de vârstă:

a) nou-născut: streptococ grup B, floră gramnegativă (E. coli, Klebsiella), virusuri respiratorii, enterovirusuri;

b) sugar 1-3 luni: Chlamydia trachomatis, virusuri respiratorii, enterovirusuri;

c) 3 luni-5 ani: virusuri respiratorii (în special virusul sincitial respirator), Streptococcus pneumoniae, H. influenzae;

d) 5-19 ani: virusuri respiratorii (mai frecvent v. gripale, adenovirusuri), S. pneumoniae, Mycoplasma.

2. Etiologia în funcţie de unele complicaţii:

a) Pneumonia complicată cu pleurezie: stafilococ.

b) Pneumonia complicată cu abces pulmonar: anaerobi, stafilococ, floră gramnegativă.

3. Etiologia pneumoniei care a debutat în timpul spitalizării pentru o altă boală (pneumonii nozocomiale): floră gramnegativă (Klebsiella, E. coli, Proteus, Pseudomonas), stafilococ.

II. *Factori favorizanţi.* Acţionează prin scăderea rezistenţei organismului la infecţie, deci cresc receptivitatea. În această categorie au un rol important: vârsta de sugar (în special primele 3 luni de viaţă), prematuritatea, malnutriţia, bolile cronice, deficitele imune ereditare sau câştigate şi condiţiile deficitare de îngrijire.

Patogenie. Contaminarea se produce pe cale aerogenă prin particule de aerosoli de la omul bolnav sau sănătos sau prin aspiraţia unor bacterii potenţial patogene din orofaringe. Mai rar contaminarea se produce pe cale hematogenă, în cadrul unei bacteriemii sau septicemii.

Agentul patogen depăşeşte mecanismele locale de apărare şi ajunge la nivelul alveolelor în următoarele situaţii: virulenţă crescută, contaminare cu o cantitate mare de floră sau deficite ale mecanismelor de apărare locală ori generală. La nivelul alveolelor agentul patogen se multiplică şi prin proces iritativ determină formare de lichid de edem care umple sacul aerian. Acest lichid de edem protejează pentru moment agentul patogen de fagocitoză, favorizând difuziunea acestuia în alveolele învecinate prin „porii" interalveolari. Concomitent, se produce un proces infiltrativ, de natură inflamatorie, la nivelul pereţilor alveolari. Prezenţa infiltratului interalveolar şi exsudatului alveolar scad complianţa pulmonară. Aceste modificări şi reducerea sintezei de surfactant favorizează dezvoltarea atelectaziei. Exsudatul intraalveolar şi atelectazia realizează efect de şunt intrapulmonar datorat irigării unor zone neventilate. Organismul răspunde la agresiunea infecţioasă prin vasodilataţie, aflux de polinucleare şi apoi prin intervenţia macrofagelor alveolare.

Tablou clinic. Debutul poate fi brusc sau insidios, în continuarea unei infecţii de căi respiratorii superioare. Clasic, semnele şi simptomele pot fi grupate în următoarele sindroame:

1. Sindromul infecţios manifestat prin modificarea stării generale şi febră. Febra poate lipsi la prematur şi nou-născut.

2. Sindromul funcţional respirator se manifestă prin tuse, dispnee preponderent expiratorie, bătăi ale aripioarelor nazale, mişcare de piston a capului, tiraj, polipnee cu hipopnee. Aceste modificări sunt mai frecvente la sugar şi copilul mic.

3. Sindromul fizic pulmonar diferă în funcţie de forma de pneumonie: raluri subcrepitante în focar în bronhopneumonie; matitate, respiraţie suflantă, raluri crepitante în pneumonia lobară; absenţa modificărilor stetacustice în pneumonia interstiţială. Uneori se pot asocia ralurile bronşice sau wheezingul.

4. Sindromul cardiovascular:

a) semne de insuficienţă cardiacă dreaptă (cord pulmonar acut): tahicardie, hepatomegalie de stază, jugulare turgescente;

b) semne de colaps: extremităţi reci, puls periferic slab bătut sau imperceptibil, hipotensiune arterială, prelungirea timpului de recolorare (> 3 secunde), oligoanurie.

Investigaţii paraclinice:

1. Radiografia pulmonară permite precizarea formei anatomice de pneumonie.

2. Investigaţii pentru diagnosticul etiologic:

a) Leucocitoza, tabloul sanguin, VSH, proteina C-reactivă orientează diferenţierea pneumoniei bacteriene de cea virală.

b) Frotiul şi culturile pe medii acelulare din unele produse patologice pot pune în evidenţă flora care ar putea fi corelată cu etiologia pneumoniei. Bacteriile izolate din secreţia nazofaringiană nu au valoare pentru diagnosticul etiologic al pneumoniilor, deoarece există un procent important de purtători sănătoşi în faringe de S. pneumoniae şi H. influenzae, flora însă are o pondere foarte importantă în structura etiologică a pneumoniilor bacte-

riene. Nu există concordanţă între flora izolată din faringe şi agentul patogen care a produs pneumonia. Culturile obţinute din spută şi cele obţinute prin aspirarea secreţiilor traheobronşice se vor interpreta cu multă circumspecţie deoarece este posibilă contaminarea produsului patologic cu flora saprofită din faringe. Au o specificitate crescută pentru diagnosticul etiologic culturile din sânge, lichid pleural, secreţii traheobronşice obţinute prin puncţie transtraheală sau prin lavaj bronşic protejat, ţesutul pulmonar obţinut prin puncţie transtoracică. Unele tehnici de prelevare sunt invazive şi se utilizează în special la cei cu deficite imune, la care există riscul infecţiei cu flora oportunistă, situaţie în care este imperativ tratamentul etiologic ţintit. Totuşi există agenţi patogeni care rareori sunt saprofiţi la nivelul bucofaringelui şi care, izolaţi din orice produs patologic, au semnificaţie etiologică: virusurile, Mycobacteria tuberculozei, Mycoplasma pneumoniae, Legionella, unii fungi.

c) Evidenţierea unor antigene virale sau bacteriene din unele produse patologice ale bolnavului (urină, sânge, lichid pleural, secreţii de la nivelul tractului respirator). În acest scop se folosesc tehnici moderne, cum ar fi: contraimunoelectroforeza, ELISA, latex aglutinarea. Aceste teste sunt specifice, se efectuează rapid şi nu sunt influenţate de antibioticoterapia administrată anterior.

d) Reacţii serologice, din probe perechi, pentru diagnosticul infecţiilor virale.

e) Testarea hiperergiei cutanate la diferite antigene ale agentului cauzal (IDR la tuberculină, toxoplasmină etc.).

Diagnosticul etiologic al pneumoniei este posibil într-un procent mic, deoarece: relativ frecvent s-a iniţiat terapia antiinfecţioasă anterior recoltărilor, reacţiile serologice au valoare doar pentru diagnosticul retroactiv, tehnicile de evidenţiere a unor antigene bacteriene sau virale nu au intrat în practica curentă, iar unele metode specifice de prelevare (puncţia pulmonară) sunt tehnici invazive.

3. Determinarea gazelor sanguine şi pH-ului pentru diagnosticul insuficienţei respiratorii şi unor perturbări acidobazice.

a) PaO_2 şi SaO_2 permit stabilirea prezenţei şi intensităţii insuficienţei respiratorii.

b) În funcţie de valoarea $PaCO_2$ se precizează asocierea unor perturbări de ventilaţie alveolară. Hipercapnia are semnificaţie de hipoventilaţie, în timp ce hipocapnia indică hiperventilaţie.

c) În insuficienţa respiratorie parametrii acidobazici pot pune în evidenţă: acidoza respiratorie ($PaCO_2$ crescută, HCO_3 normal sau crescut, pH normal sau scăzut); acidoza metabolică de cauză hipoxică (HCO_3 scăzut, $PaCO_2$ scăzută, pH normal sau scăzut); acidoza mixtă ($PaCO_2$ crescută, HCO_3 scăzut, pH scăzut) sau alcaloza respiratorie de cauză hipoxemică ($PaCO_2$ scăzută, HCO_3 normal sau scăzut, pH normal sau crescut).

Tratament:

A. Tratamentul igieno-dietetic:

1. Microclimat adecvat cu o temperatură de 18-22°C şi umiditate crescută.

2. Modificarea poziţiei toracelui, la 2-3 ore, pentru drenarea eficientă a secreţiilor traheobronşice.

3. Regim alimentar fără restricţii, dar cu aport suplimentar de lichide între mese. Hidratarea eficientă este necesară menţinerii secreţiilor în stare fluidă, ceea ce va facilita drenajul acestora. Aportul suplimentar de lichide nu este indicat dacă este prezentă insuficienţa cardiacă. La cei cu dificultăţi de deglutiţie cauzate de detresa respiratorie se utilizează pentru hidratare/alimentaţie sonda endogastrică sau calea parenterală.

B. Tratamentul etiologic:

1. Principii: întrucât diagnosticul etiologic este rareori posibil în timp util şi deoarece tratamentul într-o pneumonie bacteriană reprezintă o urgenţă, terapia antiinfecţioasă se va iniţia în funcţie de criterii de probabilitate statistică. După aceste criterii se va decide oportunitatea tratamentului antiinfecţios şi se va alege antibioticul eficient pentru bacteriile care produc cel mai frecvent o anumită formă clinicoradiologică de pneumonie la o anumită categorie de vârstă. În afara acestor aspecte se vor avea în vedere: gravitatea bolii, competenţa imunologică, contextul epidemiologic şi sensibilitatea regională la antibiotice a bacteriilor. În condiţiile eficienţei antibacteriene egale se va alege antibioticul mai puţin toxic, care realizează o concentraţie pulmonară crescută şi este mai ieftin. Terapia iniţială pe criterii clinicoradiologice şi de probabilitate statistică se numeşte tratament de primă intenţie. În funcţie de evoluţie şi de rezultatul investigaţiilor de laborator, terapia de continuare va menţine sau va modifica schema iniţială de tratament.

2. Tratamentul etiologic de primă intenţie:

a) Pneumonia virală nu beneficiază de tratament cu antibiotice. Antibioticoterapia nu influenţează evo-

luţia şi nu previne suprainfecţia bacteriană. În condiţiile terapiei cu antibiotice într-o pneumonie virală suprainfecţia bacteriană se poate produce cu bacterii rezistente la antibioticul folosit. La sugar, şi în special în primele 6 luni de viaţă, având în vedere riscul evoluţiei severe, deoarece deseori este dificilă diferenţierea pneumoniei virale de cea bacteriană şi întrucât pneumonia primitiv virală se suprainfectează bacterian relativ frecvent, mulţi autori recomandă tratament cu antibiotice. Această indicaţie se impune în special în formele grave de boală şi la cei cu handicap biologic (prematuri, distrofici). Antibioticul se va alege în funcţie de aceleaşi criterii utilizate pentru pneumonia bacteriană necomplicată.

b) Pneumonia bacteriană necomplicată:

(i) La nou-născut etiologia cea mai frecventă este reprezentată de streptococul grup B şi bacili gramnegativi, în special E. coli. În primele 7 zile de viaţă terapia de elecţie este reprezentată de asocierea ampicilinei cu un aminoglicozid (gentamicină sau tobramicină). După ziua a şaptea de viaţă este posibilă etiologia stafilococică, motiv pentru care se va administra asocierea oxacilină-aminoglicozid.

(ii) La categoria de vârstă 1-3 luni pneumonia bacteriană este mai frecvent produsă de Chlamydia trachomatis, b. gramnegativi, H. influenzae, stafilococ auriu. În formele severe de boală, însoţite de febră se recomandă o cefalosporină de generaţia a treia (cefotaxim, ceftriaxon). În pneumonia de intensitate medie, fără febră, dacă se suspectează etiologia Chlamydia trachomatis, se indică eritromicina.

(iii) La categoria de vârstă 4 luni-5 ani pneumonia bacteriană este mai frecvent produsă de S. pneumoniae şi H. influenzae. Terapia antiinfecţioasă de elecţie este reprezentată de aminopeniciline (ampicilină, amoxicilină). Întrucât există tulpini de H. influenzae rezistente la ampicilină şi deoarece uneori în etiologia bolii poate fi implicat şi stafilococul, în formele severe de boală se preferă o cefalosporină de generaţia a doua (cefuroxim) sau a treia (ceftriaxon).

(iv) După vârsta de 5 ani, S. pneumoniae şi Mycoplasma pneumoniae produc cel mai frecvent pneumonie bacteriană. Eritromicina sau cloramfenicolul reprezintă medicaţia eficientă pentru ambele etiologii. Dacă aspectul clinicoradiologic este de pneumonie lobară, etiologia pneumococică este foarte probabilă şi se va recomanda penicilina G.

(v) Pneumonia de aspiraţie este, de regulă, produsă de flora orală anaerobă, bacili gramnegativi şi coci grampozitivi. În această situaţie este indicată asociaţia clindamicină-aminoglicozid sau penicilină G-cefalosporină de generaţia a III-a.

c) Pneumonia bacteriană complicată:

(i) Pneumonia complicată cu pleurezie este cel mai adesea produsă de stafilococ, mai rar de H. influenzae, anaerobi, bacili gramnegativi. Terapia de elecţie este asocierea oxacilină-aminoglicozid. Dacă se izolează stafilococul, se pot utiliza şi alte antibiotice rezistente la beta-lactamază: vancomicina, naf-cilina, cloxacilina.

(ii) Pneumonia complicată cu abces pulmonar este produsă de stafilococ auriu, Klebsiella pneumoniae, anaerobi din cavitatea bucală, diferite specii de streptococ. Asociaţia penicilină G sau clindamicină cu o cefalosporină de generaţia a III-a (cefotaxim sau ceftriaxon) reprezintă terapia de primă intenţie de elecţie (tabelul 8.VII).

3. Tratamentul etiologic de continuare: în funcţie de evoluţia şi de rezultatul unor investigaţii etiologice se va adopta următoarea conduită terapeutică:

- continuarea terapiei de primă intenţie dacă evoluţia clinică este favorabilă, indiferent de rezultatul investigaţiilor etiologice;
- schimbarea terapiei etiotrope de primă intenţie în funcţie de rezultatul investigaţiilor bacteriologice, dar nu înainte de 2-3 zile, timp necesar pentru a aprecia eficienţa sau ineficienţa tratamentului iniţial.

4. Durata terapiei antiinfecţioase este, în general, de 7-10 zile. În infecţia cu Chlamydia trachomatis durata tratamentului va fi de 14 zile, în cea cu Mycoplasma pneumoniae de 10 zile, iar în pneumoniile cu pleurezie sau empiem pulmonar de 3-4 săptămâni.

5. Precizări asupra tratamentului antiinfecţios:

1. • terapia antiinfecţioasă se va iniţia după efectuarea recoltărilor bacteriologice;
2. • la sugar este recomandată calea parenterală, iar pentru începutul terapiei se va utiliza calea endovenoasă;
3. • evoluţia nefavorabilă şi persistenţa modificărilor radiologice mai mult de 3-4 săptămâni impun investigaţii pentru etiologia tuberculoasă, aspiraţie de corp străin sau fibroză chistică.

C. Tratamentul insuficienţei respiratorii:

1. Corectarea hipoxemiei (oxigenoterapie).
2. Ameliorarea ventilaţiei prin fluidificarea secreţiilor (hidratare eficientă, umiditate crescută a aeru-

TABELUL 8.VII

SPECTRU, DOZE ŞI RITM DE ADMINISTRARE ALE UNOR ANTIBIOTICE UTILIZATE ÎN PNEUMONIA BACTERIANĂ

Antibiotic	*Spectru*	*Doza (mg/kg/zi)*	*Ritm de administrare*
Penicilină G	S. pneumoniae	50 000-250 000 U.I.	la 4-6 ore
Ampicilină	S. pneumoniae; Streptococ gr. A şi B; H. influenzae tip b	200	la 6 ore
Aminoglicozide • Gentamicină • Tobramicină	B. enterali gramnegativi; Pseudomonas aeruginosa	3-7	la 8 ore
Eritromicină	Mycoplasma pneumoniae; Chlamydia trachomatis	20-50	la 6 ore
Oxacilină, Nafcilină	Stafilococul auriu; S. pneumoniae	150-200	la 4-6 ore
Vancomicină	Stafilococi meticilino-rezistenţi	40	la 6 ore
Cloramfenicol	H. influenzae; S. pneumoniae; Anaerobi	50-75	la 6 ore
Cefazolină	Stafilococul auriu; S. pneumoniae; Alţi streptococi	50-100	la 8 ore
Cefotaxim	H. influenzae; B. enterali gramnegativi; Streptococi; Stafilococul auriu	100-150	la 6-8 ore
Ceftriaxon	H. influenzae; B. enterali gramnegativi; Streptococi	50-80	la 12-24 ore
Cefuroxim	S. pneumoniae; H. influenzae; Stafilococul auriu; Streptococi	100-150	la 8 ore

lui inspirat), drenaj bronşic postural, aspiraţia mecanică a secreţiilor, medicaţie bronhodilatatoare, ventilaţie artificială.

3. Corectarea acidozei se impune în condiţiile în care pH < 7,2. Acidoza respiratorie se combate prin ameliorarea ventilaţiei. Pentru acidoza metabolică (hipoxică) se utilizează bicarbonatul de sodiu.

D. Tratamentul cordului pulmonar acut:

1. Oxigenoterapia reprezintă metoda de elecţie întrucât mecanismul de producere este reprezentat de vasoconstricţia hipoxică de la nivelul circulaţiei pulmonare.

2. Terapie cu tonicardiace (rol adjuvant).

E. Drenajul cavităţii pleurale în pneumonia complicată cu pleurezie abundentă, empiem sau pneumotorace.

F. Medicaţie simptomatică:

1. Antitermice: acetaminofena (paracetamol) sau aspirina, în doză de 30-50 mg/kg/zi, în 4-6 prize.

2. Combaterea agitaţiei cu diazepam 0,5-1 mg/kg/zi în 3-4 subdoze.

Pneumonii bacteriene

Pneumoniile bacteriene ocupă locul al doilea, după cele virale, în structura etiologică a pneumoniilor.

Etiologia pneumoniilor bacteriene diferă în funcţie de vârstă (tabelul 8.VIII).

TABELUL 8.VIII

ETIOLOGIA PNEUMONIILOR BACTERIENE ÎN FUNCŢIE DE VÂRSTĂ

Vârstă	*Etiologie frecventă*	*Etiologie ocazională*
nou-născut	Streptococ grup B; Enterobacteriacee (E. coli)	Anaerobi H. influenzae S. pneumoniae Streptococ grup A Stafilococ auriu
1-3 luni	Chlamydia	Stafilococ auriu Streptococ gr. B şi A H. influenzae S. pneumoniae
4 luni-5 ani	H. influenzae; S. pneumoniae	Stafilococ auriu Streptococ grup A Mycoplasma
peste 6 ani	S. pneumoniae; Mycoplasma	Stafilococ auriu Streptococ grup A Klebsiella

Tabloul clinic şi radiologic. În funcţie de localizarea şi extinderea procesului infecţios pulmonar există următoarele forme clinicoradiologice de boală: bronhopneumonia, pneumonia cu proces de condensare extins (pneumonia lobară, segmentita), pneumonia complicată cu pleurezie, pneumonia complicată cu abces pulmonar.

– **Bronhopneumonia** este forma de pneumonie a sugarului şi copilului mic. Tabloul clasic descrie următoarele sindroame: sindromul toxiinfecţios (febră, modificarea stării generale), sindromul funcţional respirator (polipnee cu hipopnee, tiraj, bătăi ale ari-

pioarelor nazale etc.), sindromul fizic pulmonar (raluri subcrepitante în focar), la care uneori se poate asocia sindromul cardiovascular (insuficienţă cardiacă dreaptă, colaps). Rareori sunt prezente toate cele 4 sindroame. Examenul radiologic pune în evidenţă opacităţi micro- şi macronodulare, diseminate uniform în ambele câmpuri pulmonare (fig. 8.8 şi 8.9). Patognomonice sunt ralurile subcrepitante în focar şi modificările radiologice.

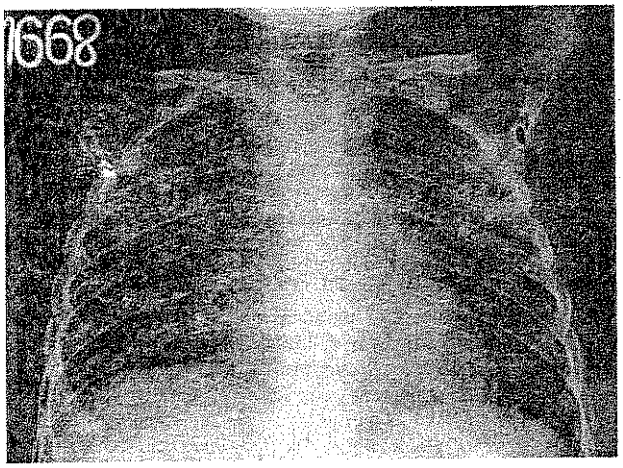


Fig. 8.8 – Opacităţi micronodulare diseminate neomogen în ambele câmpuri pulmonare.

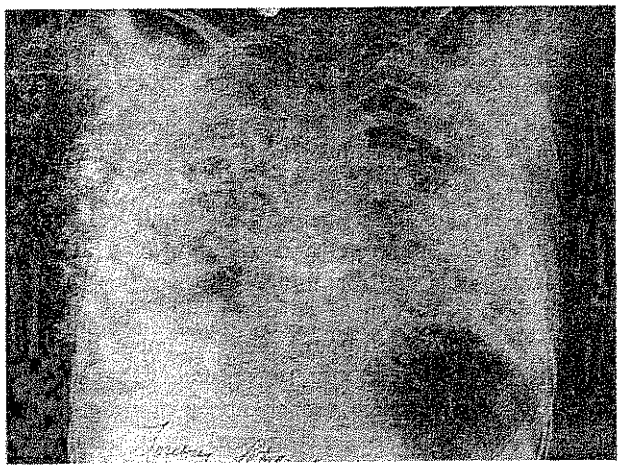


Fig. 8.9 – Opacităţi micro- şi macronodulare situate în ambele câmpuri pulmonare, realizate prin diseminare hematogenă într-o septicemie stafilococică la un adolescent. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.)

– **Pneumonia francă lobară** se aseamănă cu cea a adultului. Debutul poate fi tipic (hipertermie, tuse, junghi toracic) sau înşelător, cu simptome extrapulmonare (dureri abdominale, meningism). Examenul fizic pulmonar poate pune în evidenţă submatităţi sau matitate, suflu tubar sau respiraţie suflantă şi raluri iniţial crepitante, apoi subcrepitante, modificări evidente în zona de proiecţie toracică a procesului de condensare. Uneori se asociază aspectul vultuos al faciesului şi herpes labial. Radiografia toracică relevă opacifierea omogenă, de intensitate medie, cu respectarea topografiei unui lob sau segment. Acest tablou clinicoradiologic este mai frecvent realizat de S. pneumoniae şi de H. influenzae (fig. 8.10).

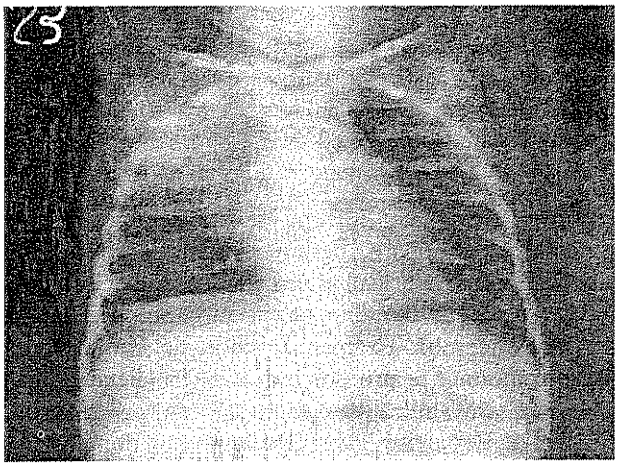


Fig. 8.10 – Opacitate omogenă, de intensitate medie, sistematizată la nivelul lobului superior drept; copil în vârstă de 1 an şi 7 luni.

– **Pneumonia complicată cu pleurezie:** la tabloul clinic iniţial de pneumonie se asociază sindromul pleuretic: matitate, abolirea murmurului vezicular, respiraţie suflantă sau suflu pleuretic. Empiemul pleural, care complică o pneumonie, este foarte sugestiv pentru etiologia bacteriană. Stafilococul auriu reprezintă etiologia cea mai fecventă. După vârsta de 1 an empiemul poate fi realizat şi de H. influenzae, S. pneumoniae (fig. 8.11).

– **Pneumonia complicată cu abces pulmonar:** abcesul pulmonar poate fi primitiv sau secundar. Abcesul pulmonar primitiv reprezintă o posibilitate evolutivă a pneumoniei produsă cel mai frecvent de stafilococul auriu şi uneori de H. influenzae, S. pneumoniae. În această situaţie infecţia pulmonară s-a grefat pe un organism fără handicap biologic şi în absenţa unor condiţii locale favorizante. Abcesul

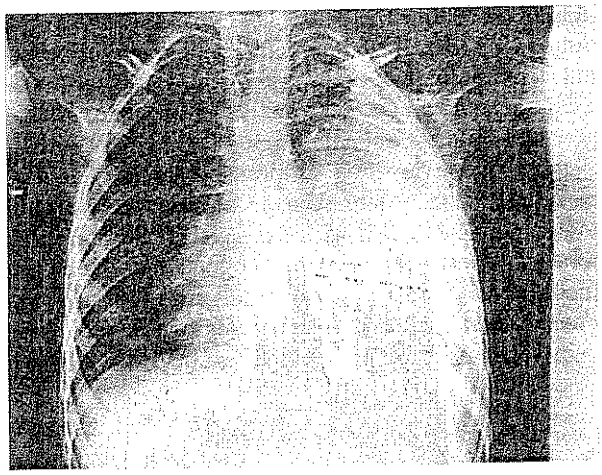


Fig. 8.11 – Opacitate relativ omogenă la nivelul hemitoracelui stâng, de intensitate mare la nivel laterotoracal şi medie în rest, care şterge conturul hemidiafragmului şi cordului.

pulmonar secundar se dezvoltă ca urmare a unor condiţii favorizante: infecţie severă septicemică cu metastaze pulmonare, deficite imune, aspiraţie, fibroză chistică. Abcesul pulmonar secundar poate fi produs de o multitudine de bacterii aerobe, dar şi de floră anaerobă. Examenul radiologic are un aport foarte important pentru precizarea diagnosticului: imagine cavitară (unică sau multiplă) cu perete gros, cu nivel hidroaeric. Tabloul clinic este dominat de sindromul toxiinfecţios. Eliminarea conţinutului abcesului prin vomică şi halenă fetidă sunt semne clinice sugestive pentru diagnostic.

Diagnostic etiologic. Datele clinicoradiologice oferă unele informaţii în funcţie de care este posibilă diferenţierea pneumoniei bacteriene de cea virală (tabelul 8.IX).

Sugerează etiologia bacteriană: debutul brusc, febra mare, alterarea stării generale, tusea productivă, ralurile umede în focar, matitatea, respiraţia suflantă sau suflul tubar, extremităţile reci, meteorismul abdominal, colapsul; aspectul radiologic de opacitate bine delimitată lobară sau segmentară, opacităţile multiple relativ bine delimitate cu localizare preponderent în centrul sau la periferia câmpurilor pulmonare, aspectul de pleurezie, abces sau pneumatocel; pozitivarea reactanţilor de fază acută.

Sugerează etiologia virală: ancheta epidemiologică pozitivă (cazuri similare în colectivitatea frecventată de copil sau în familie); debutul progresiv cu semne de rinofaringită; starea generală uşor modificată; febra de intensitate medie, tusea uscată, penuria de semne fizice pulmonare; uneori raluri bronşice sau wheezing; asocierea diareei, erupţiei, adenopatiei; aspectul radiologic de desen interstiţial peribronşic accentuat, opacităţi multiple şi greu delimitabile de ţesutul pulmonar din jur, localizate preponderent perihilar; atelectazia subsegmentară, de lob mediu sau de lob superior drept.

TABELUL 8.IX

CRITERII DE DIFERENŢIERE A PNEUMONIEI BACTERIENE DE CEA VIRALĂ

Semne şi simptome	*Pneumonia bacteriană*	*Pneumonia virală*
Ancheta epidemiologică	negativă	deseori pozitivă
Debutul	brusc	progresiv
Starea generală	alterată	moderat modificată
Febra	hipertermie	moderată/medie
Tusea	productivă	uscată
Semnele fizice	• raluri fine în focar • matitate/submatitate • respiraţie suflantă	• lipsesc • uneori wheezing
Alte semne	ileus colaps	rash diaree
Radiologic	• opacităţi bine delimitate, lobare sau segmentare • opacităţi multiple relativ bine delimitate cu localizare preponderent centrală sau la periferie • pleurezie • abces, pneumatocel	• accentuare desen peribronhovascular • opacităţi multiple, greu delimitabile de ţesutul pulmonar din jur cu localizare perilobară • atelectazie subsegmentară sau de lob mediu/superior drept

Vârsta la care apare boala oferă unele relaţii de ordin etiologic, în funcţie de agentul cauzal mai frecvent implicat la o anumită categorie de vârstă (vezi tabelul 8.VII).

Relaţii de ordin etiologic oferă şi unele complicaţii care apar în evoluţia pneumoniei. Pneumonia complicată cu pleurezie sau cu abces pulmonar primitiv este produsă de stafilococul auriu (cel mai frecvent), H. influenzae, S. pneumoniae.

Unele semne şi simptome oferă relaţii despre o anumită etiologie (tabelul 8.X).

Pentru diagnosticul etiologic de certitudine se efectuează frotiuri şi culturi din unele produse patologice (sânge, lichid pleural, spută, secreţii laringotraheobronşice etc.). Există tehnici moderne care pun

TABELUL 8.X

SEMNE ŞI SIMPTOME EVOCATOARE PENTRU O ANUMITĂ ETIOLOGIE

Semne/simptome	*Etiologie*
Piodermită în antecedentele apropiate sau concomitent	Stafilococ auriu
Icter, ectima, leziuni purpurice perianale	Pseudomonas
Picheteuri hemoragice pe palat	Streptococ grup A
Otită medie	S. pneumoniae H. influenzae
Aspect radiologic de pneumonie de lob superior drept la sugar	Klebsiella
Fibroză chistică	Stafilococ auriu Pseudomonas

în evidenţă antigene bacteriene. Detaliile despre sensibilitatea şi specificitatea acestor tehnici de diagnostic au fost prezentate în subcapitolul „Investigaţii paraclinice".

Diagnostic diferenţial. Pneumoniile cu proces infiltrativ extins (lobar, segmentar) sunt uneori dificil de diferenţiat de atelectazie. În atelectazie volumul lobului sau segmentului este mai mic, mediastinul este atras, iar spaţiile intercostale sunt îngustate.

Există numeroase afecţiuni noninfecţioase la care aspectul radiologic este de infiltrat pulmonar:

a) La nou-născut: boala membranelor hialine, aspiraţia meconială, cardiopatiile congenitale, hipertrofia de timus, hernia diafragmatică.

b) La sugar şi copilul mai mic de 1 an: astmul bronşic cu atelectazie, aspiraţia (corp străin, conţinut gastric), fibroza chistică, embolia şi infarctul pulmonar, edemul pulmonar, hemosideroza pulmonară, insuficienţa cardiacă.

Forme etiologice de pneumonie bacteriană:

• **Pneumonia cu streptococ grup B.** Streptococul grup B poate produce pneumonie la toate categoriile de vârstă, dar este mai frecvent implicat în etiologia pneumoniei bacteriene în primele 3 luni de viaţă şi în special la nou-născut. La nou-născut serotipurile I şi II produc pneumonie cu debut precoce, imediat după naştere în timp ce tipul III produce pneumonia cu debut tardiv, după câteva zile de viaţă şi se asociază cu afectarea meningelui. Contaminarea tegumentelor şi mucoaselor nou-născutului cu streptococul din grup B se produce vertical, de la mamă.

În funcţie de momentul debutului se descriu două forme de boală: a) pneumonia cu debut precoce (în primele 6-12 ore de viaţă) şi b) pneumonia cu debut tardiv (după câteva zile de viaţă). Forma de boală cu debut precoce se asociază cu semne de amniotită la mamă (febră la naştere, membrane rupte precoce, lichid amniotic modificat). În forma cu debut tardiv se asociază relativ frecvent meningita.

Tabloul clinic este dominat de detresa respiratorie severă la care se asociază crize de apnee, semne de colaps (în primele 12-24 ore după debut), semne de persistenţă a circulaţiei fetale. În forma cu debut precoce diagnosticul diferenţial cu boala membranelor hialine este dificil. Pentru izolarea agentului patogen se vor efectua culturi din sânge şi LCR.

Tratamentul antiinfecţios se efectuează cu asocierea penicilină-gentamicină. Asocierea gentamicinei este motivată de ponderea importantă a florei gramnegative în etiologia pneumoniilor la nou-născut. Durata terapiei antiinfecţioase este de 10-14 zile.

Prognosticul este relativ sever. În condiţiile în care tratamentul etiologic nu este rapid instituit, rata deceselor este de 50-60%. În formele asociate cu meningită se înregistrează sechele neurologice la 20-50% din cazuri.

• **Pneumonia cu Chlamydia.** Chlamydia, agent patogen cu dezvoltare exclusiv intracelulară, reprezintă una din cauzele frecvente de infecţie respiratorie la toate vârstele. Genul Chlamydacee are 3 specii: C. psitacii, C. trachomatis şi C. pneumoniae. C. psitacii este patogenă pentru animale şi uneori poate infecta omul. C. trachomatis are 15 serotipuri dintre care 12 produc trahomul sau infecţii cu transmitere sexuală, iar 3 limfogranulomatoză veneriană. C. pneumoniae, recent identificată, produce pneumonie la şcolar şi adult.

a. **Pneumonia cu Chlamydia trachomatis.** Serotipurile veneriene de C. trachomatis reprezintă cea mai frecventă cauză de pneumonie în primele luni de viaţă la copil. La adult aceste serotipuri sunt cantonate la nivelul filialei pelvigenitale producând boală (cervicită, salpingită, uretrită, epididimită, prostatită) sau doar contaminare (stare de purtător sănătos). La gravidă germenul este cantonat la nivelul colului uterin. Transmiterea se produce direct, în momentul naşterii, prin contactul mucoasei genitale infectate cu mucoasele nou-născutului (oculară, bucală, nazală). Riscul de transmitere a infecţiei de la mama contaminată este de 50-70%.

Infecţia cu C. trachomatis debutează cel mai frecvent între săptămânile a III-a şi a XII-a de viaţă. La 1/3 din cazuri este prezentă conjunctivita de tip granulomatos, cu secreţii iniţial mucoase, apoi purulente şi edeme palpebrale. Aproximativ 40% din conjunctivitele nou-născutului recunosc această etiologie. Conjunctivita precedă sau se asociază cu simptome respiratorii. Primele manifestări respiratorii sunt reprezentate de obstrucţia nazală şi rinita mucoasă. În perioada de stare tabloul clinic este dominat de tusea seacă, chintoasă, chinuitoare (uneori asemănătoare cu tusea din infecţia cu pertussis). Examenul obiectiv relevă polipnee cu tiraj moderat, raluri bronşice, uneori moderat wheezing. Febra lipseşte. Infecţia pulmonară cu C. trachomatis este cea mai frecventă pneumonie care evoluează fără febră. Boala are caracter autolimitant, dar, în absenţa tratamentului, evoluţia este prelungită (5-7 săptămâni).

Investigaţiile de laborator sunt nespecifice. Examenul radiologic pulmonar pune în evidenţă aspect de pneumonie interstiţială, cu hiperinflaţie laterobazală. La 50-70% din cazuri este prezentă o moderată hipereozinofilie. IgM şi IgG sunt crescute de 2-3 ori.

Diagnosticul etiologic este dificil. Pe frotiul direct din secreţiile raclate de pe mucoase pot fi evidenţiate incluzii celulare şi vacuole care împing nucleul la periferie. În laboratoare înalt specializate se pun în evidenţă anticorpi prin tehnici de imunofluorescenţă sau ELISA şi se efectuează cultivarea agentului patogen pe medii celulare.

Tratamentul curativ se efectuează cu eritromicină 40 mg/kg/zi, în 4 prize, timp de 14 zile. Această terapie va fi aplicată şi mamei. La gravidele cu cervicită şi la nou-născuţii proveniţi de la acestea se va administra profilactic eritromicină.

b. **Infecţia cu Chlamydia pneumoniae** realizează forme uşoare de boală la adolescent şi adult, manifestate sub formă de faringită, laringită, traheobronşită sau pneumonie interstiţială.

• **Pneumonia pneumococică.** În condiţiile noastre climaterice, la 20-50% din populaţie pneumococul există sub formă de saprofit în faringe. Pneumococul reprezintă cauză frecventă de pneumonie, meningită şi otită medie la sugar, copil şi la bătrâni. Aspectul clinicoradiologic de pneumonie diferă în funcţie de vârstă: bronhopneumonie la sugar, pneumonie lobară sau segmentită la şcolar. Uneori se poate complica cu pleurezie. Agentul patogen este sensibil la penicilină. La persoane cu risc crescut pentru forme severe (splenectomizaţi, deficienţe imune) se utilizează vaccin polivalent anti-pneumococic.

• **Pneumonia cu H. influenzae.** H. influenzae există sub formă încapsulată sau neîncapsulată. Pneumonia este produsă de formele încapsulate, serotip b. H. influenzae poate produce pneumonie primitiv sau după gripă ori tuse convulsivă, prin suprainfecţie. Pneumonia are aspect de bronhopneumonie, de pneumonie lobară sau segmentită. Uneori este prezentă pleurezia. Când copilul expectorează, sputa are aspect verzui. Iniţial agentul patogen a fost sensibil la ampicilină. În ultima perioadă există tulpini rezistente la ampicilină, motiv pentru care în formele grave de boală se asociază ampicilină cu cloramfenicol sau se administrează cefalosporină.

• **Pneumonia stafilococică.** Stafilococul este o bacterie ubicuitară la nivelul tegumentelor, mucoasei nazale şi altor mucoase membranoase. Există 3 specii: S. auriu, S. epidermidis şi S. saprofiticus. Capacitate patogenă are în special S. auriu. Aproximativ 20-30% dintre subiecţii normali sunt purtători nazali de stafilococ auriu. Infecţia poate fi produsă de tulpini sălbatice (sensibile la penicilină) sau de tulpini penicilino-rezistente. Frecvent sugarul mic dezvoltă infecţia pulmonară cu tulpini penicilino-rezistente. De cele mai multe ori este vorba de tulpini care au colonizat cavitatea nazofaringiană a copilului sau a mamei în timpul spitalizării în maternitate. Printre factorii favorizanţi pentru infecţia pulmonară cu stafilococ se citează: situaţiile care scad capacitatea de apărare a organismului (infecţii virale, diabet, corticoterapie), piodermită, plăgi suprainfectate, terapie parenterală fără respectarea riguroasă a măsurilor de asepsie. Poarta de intrare este cutanată sau respiratorie. Diseminarea se produce hematogen sau aerogen.

Boala debutează cu simptomatologie de rinofaringită sau pneumonie interstiţială, care se agravează brusc. În perioada de stare sunt prezente semnele şi simptomele comune pneumoniei bacteriene, la care se asociază paloarea foarte accentuată şi starea hipertoxică, cu colaps şi meteorism. Paloarea este consecinţa anemiei produse de hemolizina secretată de stafilococ.

Sunt sugestive, uneori patognomonice, modificările radiologice care, clasic, au fost sistematizate în 3 stadii evolutive:

a) Stadiul de abcedare, în care examenul radiologic evidenţiază opacităţi micro- şi macronodulare care corespund tabloului clinicoradiologic de bronhopneumonie.

b) Stadiul pleuretic se dezvoltă în urma deschiderii în pleură a unui focar de abcedare cu localizare subcorticală. În funcţie de cantitatea de revărsat pleural se înregistrează următoarele aspecte radiologice: voalarea sinusului costodiafragmatic, opacitate care mărgineşte conturul pulmonar (pleurezie în manta) sau hemitorace opac (cu sau fără deplasarea mediastinului). Dacă prin deschiderea focarului subpleural se produce o fistulă bronhopleurală, se va realiza aspectul radiologic de piopneumotorax: opacitate inferioară delimitată net şi liniar de o transparenţă superioară lipsită de structură pulmonară.

c) Stadiul de pneumonie buloasă se realizează atunci când focarele abcedate sunt situate în plin parenchim pulmonar. Datorită efectului de necroză exercitat de hialuronidaza secretată de stafilococ asupra ţesutului elastic pulmonar se formează cavităţi (bule) care se măresc progresiv. Mărirea acestor cavităţi s-ar datora calităţilor de organ elastic şi reactil ale plămânului, organ care se află sub tensiune. O altă modalitate de mărire în volum a cavităţii o reprezintă mecanismul de supapă. Acest mecanism funcţionează pentru acele bule care comunică cu o bronhie. Aspectul radiologic al acestor cavităţi (bule) este de zonă clară, cu contur net şi subţire, fără tramă bronhopulmonară. În evoluţie, în aceste bule este posibilă acumularea puroiului (realizând imagini hidroaerice) sau este posibilă ruperea cavităţii, situaţie care se complică cu pneumotoracele (fig. 8.12 A, B, C, D).

Cele trei stadii evolutive clinicoradiologice pot coexista şi nu sunt obligatorii. În formele cu deplasare mediastinală (prin revărsat pleural abundent sau pneumotorax) poate să apară insuficienţa cardiacă hipodiastolică.

Diagnostic pozitiv: sunt sugestive pentru această etiologie: infecţia stafilococică concomitentă sau în antecedentele apropiate (cel mai frecvent piodermita), starea hipertoxică, anemia severă, pleurezia la vârsta mică, aspectul radiologic de pneumonie buloasă şi rapiditatea evoluţiei manifestărilor radiologice. Diagnosticul de certitudine este posibil prin izolarea stafilococului din lichidul pleural, hemocultură etc.

Prognosticul este rezervat dacă pneumonia este produsă de un stafilococ rezistent la antibiotice, dacă leziunile sunt bilaterale şi la vârstă mică. Decesul se produce fie prin septicemie, fie prin asfixie.

Tratamentul antiinfectios de primă intenţie se va efectua cu antibiotice a căror activitate nu este influenţată de penicilinază: oxacilină, cefazolin, nafcilin. Dacă se izolează agentul patogen (din lichid pleural, leziuni cutanate, hemocultură), terapia va fi orientată în funcţie de sensibilitatea germenului testat prin antibiogramă. Există tulpini de stafilococi meticilino-rezistente, situaţie în care se va utiliza vancomicina. Terapia antiinfecţioasă va fi aplicată minimum 21 zile.

• **Pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae.** M. pneumoniae este cel mai mic microorganism care se dezvoltă extracelular. Deoarece nu are perete celular, nu se colorează cu coloranţi uzuali şi deci nu este vizibil la microscopul optic. Absenţa peretelui celular explică rezistenţa la antibioticele care acţionează prin distrugerea acestei structuri celulare (penicilina, ampicilina, cefalosporina). Este în schimb sensibil la antibioticele care acţionează prin abolirea sintezei proteice (eritromicina, tetraciclina). Are aspect filamentar şi este prevăzut la unul din capete cu un organ celular ca un vârf de ac cu care se fixează de epiteliu. M. pneumoniae are capacitatea de a penetra stratul de mucus şi de a se fixa de epiteliul respirator, ciliat sau neciliat. După fixare, bacteria eliberează peroxizi care, acţionând asupra epiteliului respirator, vor produce abolirea mobilităţii cililor vibratili (ciliostază) şi în final liza celulelor epiteliale. Primo-infecţia se produce relativ frecvent în primii ani de viaţă (fapt atestat de prezenţa anticorpilor la vârstă mică), dar este asimptomatică sau realizează forme foarte uşoare de infecţie respiratorie. Primo-infecţia este urmată de o imunizare care durează 18 luni pentru sugar şi 4-10 ani la copilul mare. Reinfecţia produce forme mai severe de boală, cu manifestări pulmonare şi extrapulmonare, ceea ce sugerează intervenţia unui mecanism imunologic.

Incubaţia durează 7-14 zile. Formele de manifestare ale infecţiei cu Mycoplasma pneumoniae sunt foarte variate: infecţie asimptomatică, stare gripală, infecţie de căi respiratorii, pneumonie, manifestări extrarespiratorii. Debutul este deseori pseudogripal, cu febră, cefalee, mialgii. Spre deosebire de gripă, în care debutul este brusc şi apogeul se înregistrează în primele 24-48 ore, în infecţia cu M. pneumoniae simptomatologia pseudogripală se instalează progresiv şi durează 1 săptămână sau mai mult. Manifestările respiratorii sunt foarte variate: faringita

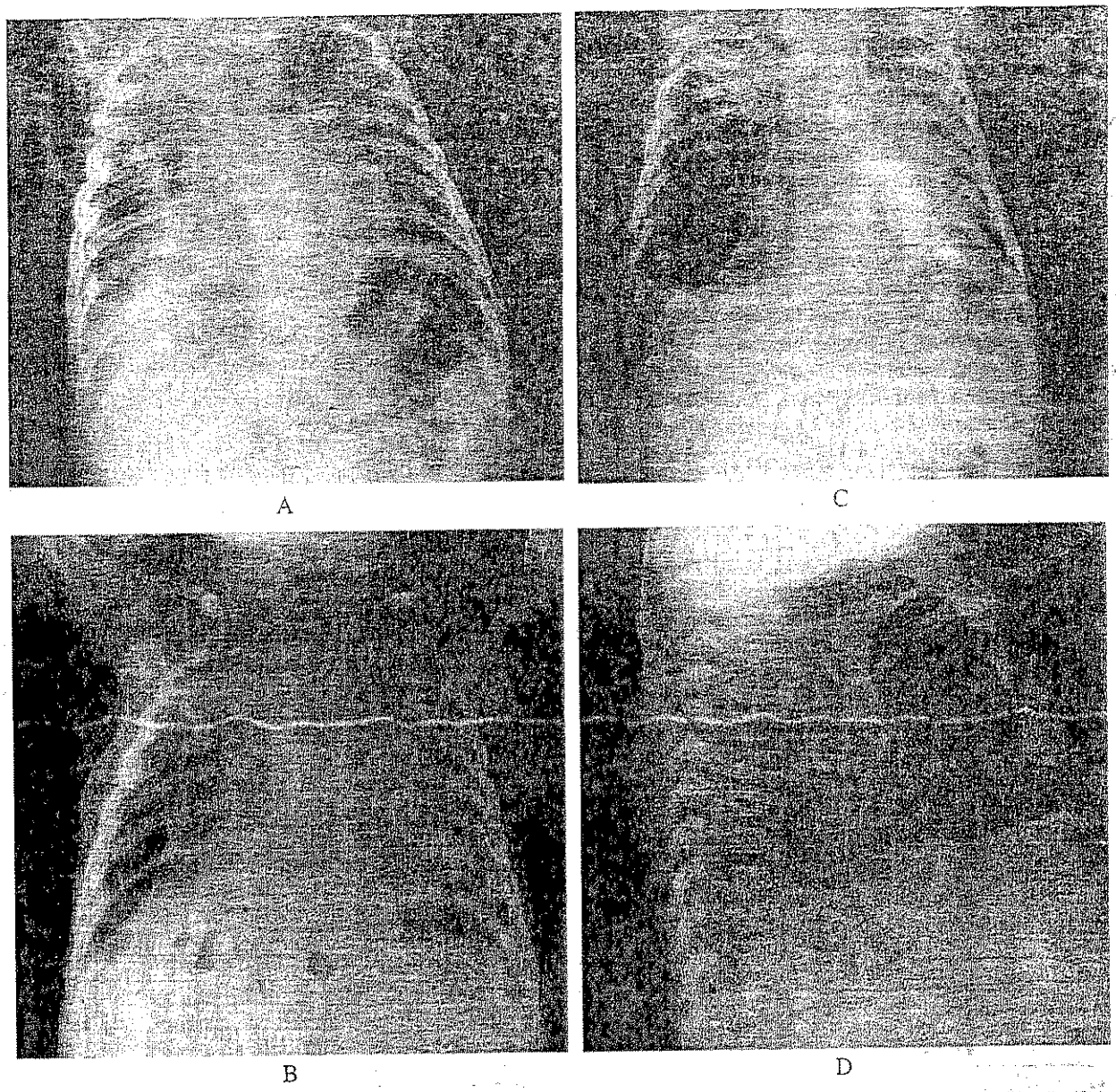


Fig. 8.12 – Pneumonie stafilococică dreaptă în evoluţie. Opacifiere a câmpului pulmonar drept, la nivelul căruia se evidenţiază, la jumătatea laterală, câteva imagini hidroaerice ale căror dimensiuni cresc la examinări succesive (A, B, C). Radiografia în incidenţă laterală precizează localizarea anterioară a imaginilor hidroaerice (D). (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.)

edematoasă, otita cu leziuni flictenulare sau hemoragice la nivelul timpanului, traheobronşita cu fenomene bronhoobstructive sau pneumonie.

Pneumonia se înregistrează la 3-10% dintre cei cu infecţie cu M. pneumoniae. Simptomatologia este dominată de tusea paroxistică, chinuitoare, iniţial seacă, apoi productivă. Examenul fizic pulmonar pune în evidenţă raluri bronşice şi uneori wheezing. Examenul radiologic este nespecific. Modificările sunt preponderent în lobii inferiori, deseori unilateral. În

stadii precoce desenul interstiţial este accentuat sau este prezent un aspect reticular. În stadii mai avansate pot fi puse în evidenţă opacităţi macronodulare sau opacităţi segmentare. La 20% din cazuri este prezent revărsatul pleural.

Manifestările extrarespiratorii sunt foarte variate: cutanate (rash), musculoscheletice (artralgii, mialgii), cardiace (miocardită, pericardită), nervoase (convulsii, ataxie cerebrală, mielită, encefalită), anemie hemolitică, trombocitopenie.

Evoluţia naturală a infecţiei, în absenţa tratamentului specific, este de 3-4 săptămâni.

Agentul patogen creşte greu, în 1-3 săptămâni, fiind necesare medii speciale de cultură, motiv pentru care metoda însămânţării nu se utilizează în practica obişnuită. Pentru diagnosticul de laborator relaţii orientative oferă aglutininele la rece, anticorpii IgM care aglutinează hematiile umane la 4°C. Aceste aglutinine sunt prezente la 50-70% dintre bolnavii cu pneumonie cu M. pneumoniae. Apar după 7 zile de evoluţie, ajung la valoarea maximă la 4 săptămâni şi persistă aproximativ 3 luni. Reacţia are specificitate redusă deoarece este pozitivă şi în mononucleoza infecţioasă, rubeolă, gripă, adenoviroze. Evidenţierea anticorpilor este posibilă şi prin reacţia de fixare a complementului. Este patognomonică creşterea în dinamică de 4 ori a titrului sau valori ≥ 1/64 la o probă unică. Există tehnici moderne şi rapide de evidenţiere a anticorpilor: radioimunoprecipitare, imunofluorescenţă.

Tratamentul etiologic specific se efectuează cu eritromicină sau tetraciclină. Sub vârsta de 8 ani este indicată eritromicina, în doze de 20-50 mg/kg, subîmpărţită în 4 prize. După vârsta de 8 ani se poate utiliza şi tetraciclina, 30 mg/kg/zi, în 4 prize. Durata tratamentului este de 10 zile.

Pneumonii virale

Virusurile reprezintă cauza cea mai frecventă de pneumonie la copil. Există o multitudine de virusuri care pot produce pneumonie. În funcţie de tropismul acestora şi de terenul pe care se grefează infecţia, acestea se subîmpart în:

a) Virusuri care produc frecvent pneumonie: v. respirator sincitial (VRS); v. paragripale 1, 2 şi 3; v. gripale A şi B; adenovirusurile.

b) Virusuri care produc rar pneumonie: rinovirusuri, enterovirusuri, coronavirusuri, v. rujeolei, v. varicelei.

c) Virusuri care produc pneumonie la nou-năcut şi imunodeficitari: v. citomegalic, v. herpetic, rubeolei.

Calea de contaminare a plămânului este aerogenă pentru majoritatea virusurilor cu tropism respirator (VRS, v. paragripale, v. gripale, adenovirusuri). Contaminarea aerogenă a căilor respiratorii inferioare poate fi realizată fie direct, fie „din aproape în aproape" de la o infecţie de căi respiratorii superioare. Pe cale hematogenă se produce infecţia pulmonară cu v. herpes simplex, v. varicela-zoster, v. citomegalic, v. rubeolei.

De cele mai multe ori pneumonia cu VRS, v. paragripale şi v. gripale are caracter epidemic. O anumită epidemie este realizată de un singur virus, din cauza fenomenului de interferenţă. Cu caracter endemic infecţiile cu v. parainfluenzae 3 şi cu adenovirusuri.

Procesul infecţios produce distrugerea epiteliului ciliat de la nivelul căilor respiratorii inferioare şi infiltrat inflamator preponderent cu mononucleare în interstiţiu şi la nivelul alveolelor. Detritusul celulare şi mucusul din bronhiile mici şi bronşiole precum şi procesul inflamator de la acest nivel produce obstrucţia completă sau parţială a lumenului. Obstrucţia completă, în special la vârsta de sugar şi copil mic, va produce atelectazie. Obstrucţia parţială realizează hiperinflaţie, prin mecanism de supapă.

Relativ frecvent o infecţie virală precedă pneumonia bacteriană. Bacteriile, de regulă pneumococ sau H. influenzae, care colonizează nazofaringele ajung la nivelul ţesutului pulmonar pe două căi: a) pe cale hematogenă prin invazia mucoasei nazofaringiene inflamate sau b) pe cale aerogenă datorită perturbării mecanismului de clearance al sistemului mucociliar.

Primo-infecţia cu unul dintre virusurile cu tropism respirator realizează de cele mai multe ori pneumonie. Reinfecţia cu acelaşi virus produce forme mai puţin severe de pneumonie sau infecţii de căi respiratorii superioare.

Tabloul clinicoradiologic este frecvent cel de pneumonie interstiţială. Există însă pneumonii virale cu aspect clinicoradiologic de bronhopneumonie precum şi pneumonie interstiţială de altă etiologie bacteriană (stafilococică), alergică, colagenoză, tuberculoză.

Pneumonia virală poate evolua independent sau se poate asocia cu alte localizări ale infecţiei la nivelul tractului respirator (laringită, traheobronşită, bronşiolită). Dacă sunt prezente semnele şi simptomele altor localizări ale infecţiei respiratorii, diagnosticul de pneumonie este posibil doar radiologic.

Debutul pneumoniei poate fi brusc, în plină stare de sănătate, dar cel mai frecvent este precedat de o infecţie de căi respiratorii superioare. În perioada de stare sunt prezente sindromul infecţios şi sindromul funcţional respirator: tuse, detresă respiratorie (tiraj, bătăi ale aripioarelor nazale). Sindromul de detresă respiratorie este mai frecvent la sugar şi copilul mic. Examenul fizic pulmonar este sărac la sugar şi copilul mic. La copilul mare se pot percepe accentuarea sau diminuarea murmurului vezicular, raluri bronşice, hipersonoritate. Dacă se asociază sindromul bronhoobstructiv, este prezent wheezingul.

Examenul radiologic pune în evidenţă benzi opace hiliofuge, imagini reticulonodulare, rareori mici opacităţi (fig. 8.13). Localizarea hilară şi perihilară precum şi nedelimitarea netă a opacităţilor faţă de ţesutul pulmonar înconjurător sunt modificări sugestive pentru această etiologie. Uneori pneumonia virală se complică cu atelectazie subsegmentară sau de lob mediu ori superior drept.

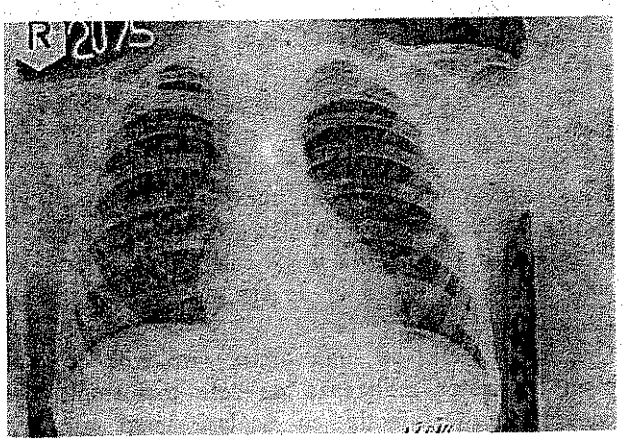


Fig. 8.13 – Benzi opace hilifuge cu contur şters, situate în ambele câmpuri pulmonare. Opacităţi micronodulare diseminate. Bolnav în vârstă de 6 ani.

Diagnosticul etiologic este uneori sugerat de simptomele asociate. Prezenţa conjunctivitei şi adenopatia sugerează infecţia cu adenovirus, prezenţa semnelor şi simptomelor de bronşiolită prezintă indicii pentru infecţia cu VSR, iar a celor de laringită, pentru etiologia paragripală. Diagnosticul de certitudine este posibil prin izolarea virusului din secreţiile respiratorii. Întrucât copilul nu este purtător sănătos de virus, prezenţa acestuia în secreţiile nazofaringiene este patognomonică pentru etiologia pneumoniei. Există tehnici rapide (ELISA, anticorpi fluorescenţi) care pun în evidenţă antigene virale în diferite produse patologice. Reacţiile serologice care relevă creşterea în dinamică a titrului de anticorpi au o valoare practică redusă deoarece diagnosticul etiologic este posibil doar în perioada de convalescenţă a bolii.

– **Pneumonia cu VSR.** Este cea mai frecventă formă etiologică de pneumonie virală în primii 2-3 ani de viaţă. La sfârşitul celui de-al treilea an aproape toţi copiii au anticorpi faţă de acest virus. Infecţia cu VSR produce epidemii anuale, în anotimpul rece. În primul an de viaţă infecţia cu acest virus produce bronşiolită sau pneumonie. Reinfecţiile cu acest virus realizează forme mai uşoare de boală sau infecţie de căi respiratorii superioare. Infecţia poate să afecteze mai mulţi membri ai familiei. În această situaţie sugarul şi copilul mic dezvoltă simptomatologie de bronşiolită sau pneumonie, în timp ce copilul mare şi adultul prezintă infecţie de căi respiratorii superioare. În situaţiile în care pneumonia se asociază cu bronşiolită, diagnosticul de pneumonie nu este posibil fără examen radiologic. Uneori pneumonia se poate complica cu atelectazie segmentară, de lob mediu sau superior drept.

– **Pneumonia cu virusul parainfluenzae.** Tipurile 1 şi 2 produc infecţii cu caracter de epidemie (toamna). Întrucât anticorpii materni realizează protecţie, infecţia se produce după luna a patra de viaţă. Uneori se asociază laringita. Tipul 3 realizează infecţie endemică şi reprezintă a doua cauză de pneumonie la sugar şi copilul mic după infecţia cu VSR. Incidenţa maximă se înregistrează în primi 3 ani de viaţă.

– **Pneumonia gripală.** Infecţia cu virus gripa A afectează toate categoriile de vârstă. Acest virus produce epidemii care apar la intervale de 4-5 ani Realizează tabloul clinic al unei boli febrile cu afectarea căilor respiratorii inferioare, uneori şi cu pneumonie. La sugar infecţia poate produce convulsii febrile. Infecţia cu virus gripal B afectează ma

frecvent şcolarul. În tabloul clinic sunt prezente: mialgii, cefalee, uneori dureri abdominale.

– **Pneumonia cu adenovirusuri.** Majoritatea serotipurilor de adenovirusuri produc infecţie de căi respiratorii superioare. Unele serotipuri pot produce pneumonie şi bronşiolită. După infecţia căilor respiratorii inferioare cu aceste serotipuri există riscul unor sechele: bronşiolita obliterantă, sindromul plămânului hipertransparent unilateral.

Tratamentul pneumoniilor virale. Antibioticele nu previn suprainfecţia bacteriană. Întrucât diagnosticul diferenţial cu pneumonia bacteriană este deseori dificil, în special pentru vârsta mică, se poate administra un antibiotic eficient pentru pneumococ, H. influenzae, iar la copilul mare pentru mycoplasma. Terapia specifică cu medicaţie antivirală este indicată în special la sugarul cu forme grave de pneumonie şi la cei cu deficite imune. Ribavirina se utilizează în pneumonia cu VSR la sugarii cu cardiopatie congenitală sau displazie bronhopulmonară. Amantadina se foloseşte pentru prevenirea sau terapia gripei A. Aciclovirul se indică la imunodeficienţii cu infecţie cu virusurile varicelă-zoster, herpes simplex.

Bibliografie

BONFORTE R.J.: Evaluation of the child with repeated infections. Pediatr. Ann. 1977; 5:432-447.

BONFORTE R.J.: Pneumonia of infancy. In Hilman B.C. (ed.): Pediatric Respiratory Disease. W.B. Saunders Comp., 1993, p. 263-266.

CHIN T.W., NUSSBAUM E., MARKS M.: Bacterial pneumonia. In Hilman B.C. (ed.): Pediatric Respiratory Disease. W.B. Saunders Comp., 1993, p. 271-281.

DENNY F.W., CLYDE W.A. JR: Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. J. Pediatr. 1986; 108: 635-646.

MURPHY S., FLORMAN A.L.: Lung defenses against infection: A clinical correlation. Pediatrics 1983; 72:1-15.

MURPHY T.F., HENDERSON F.W., CLYDE W.A. şi colab.: Pneumonia: An eleven-year study in a pediatric practice. Am. J. Epidemiol. 1981; 113:12-21.

STRATTON C.W.: Bacterial pneumonias. An overview with emphasis on pathogenesis, diagnosis and treatment. Heart Lung 1986; 15:226-244.

ZUKIN D.D., HOFFMAN J.R., CLEVELAND R.H. şi colab.: Correlation of pulmonary signs and symptoms with chest radiographs in the pediatric age group. Ann. Emerg. Med. 1986; 15:792-796.

Pneumonia cu Pneumocystis carinii

Ioan Gherghina

Pneumonia cu Pneumocystis carinii este o boală cu evoluţie fatală în absenţa tratamentului specific introdus precoce. Agentul etiologic determină boala numai la organismele imunodeprimate.

Este considerată cea mai frecventă infecţie oportunistă la copiii infectaţi cu HIV ajunşi în stadiul SIDA.

Survine şi la persoanele neinfectate cu HIV care au sistemul imun deprimat din alte cauze.

Rezultă că ori de câte ori se precizează diagnosticul de pneumonie cu Pneumocystis carinii este necesar să căutăm boala de bază care a dus la alterarea sistemului imun, inclusiv infecţia cu HIV dacă aceasta nu a fost încă cercetată.

Cu rare excepţii şi indiferent de severitatea formei clinice, boala şi agentul ei determinant sunt localizate numai la nivelul plămânului.

Etiologie şi epidemiologie. Factorul determinant este un parazit extracelular ubicuitar care se găseşte în plămânul mamiferelor din întreaga lume, numit Pneumocystis carinii. Taxonomia exactă a parazitului până de curând nu a fost încă bine stabilită, el fiind clasificat fie în cadrul fungilor, fie în cel al protozoarelor. Cercetările de genetică moleculară publicate în 1988 de către Edman şi colab. consideră că Pneumocystis carinii face parte din grupul fungilor.

Habitatul natural şi modul de transmitere la om sunt necunoscute. Experimental s-a demonstrat transmiterea de la animal la animal pe cale aerogenă. Transmiterea de la om la om nu a fost demonstrată. Cu toate acestea se consideră că Pneumocystis carinii poate fi transmis de la o persoană la alta. Parazitul a fost găsit în mediu, respectiv în aer sau praf. Majoritatea cercetătorilor cred că cel mai probabil Pneumocystis carinii se transmite pe cale aerogenă. În orice caz, copiii care au sistemul imun normal nu prezintă această boală, ei rămânând asimptomatici chiar dacă au fost infectaţi. Cercetările serologice au arătat că majoritatea oamenilor au fost infectaţi cu Pneumocystis carinii până la vârsta de 4 ani.

Factorii favorizanţi sunt reprezentaţi de cauzele care deprimă sistemul imunitar, pentru că pneumonia determinată de Pneumocystis carinii survine aproape exclusiv la gazdele cu depresie imună severă. Acest lucru se realizează în evoluţia bolilor

maligne, la cei cu boli imunodeficitare congenitale şi dobândite inclusiv SIDA, cât şi la primitorul de organe transplantate. La cei infectaţi cu HIV, pneumonia cu Pneumocystis carinii se manifestă clinic la 40% din copii şi până la 70% la adulţi. Au fost descrise chiar epidemii de pneumonie cu Pneumocystis carinii la sugarii care nu sunt infectaţi cu HIV dar care prezintă aşa-numitul „handicap biologic" reprezentat de: vârsta mică (8-12 săptămâni), prematuritatea, malnutriţia severă, deficitul imun primitiv sau dobândit, tratamente prelungite cu antibiotice în asociere cu corticoterapie şi imunosupresive, hospitalism. Toţi aceşti factori deprimă imunitatea şi favorizează astfel apariţia pneumoniei cu Pneumocystis carinii. Rolul major în apărarea împotriva pneumoniei cu Pneumocystis carinii îl are imunitatea specifică mediată celular. Reprimarea imunităţii specifice mediate celular, primitiv sau secundar, favorizează apariţia bolii.

Patogenie. Au fost observate două forme de Pneumocystis carinii în spaţiul alveolar:

– *forma cystica*, cu dimensiunea de 5-8 μm în diametru, care conţine până la 8 sporozoizi pleiomorfici intrachistici, care este precedată de forma prechistică. Prin colapsul chistului matur se eliberează 8 trofozoizi;

– *trofozoizii extrachistici*, cu dimensiunea de 2-5 μm, care se prezintă în stadiul haploid şi apoi în stadiul diploid şi care, ulterior, prin meioze şi mitoze evoluează spre stadiile de prechist şi chist matur (fig. 8.14).

Pneumocystis carinii este ataşat de pneumocitele de tip I cu ajutorul unor proteine de adezivitate reprezentate de fibronectină şi ligantul dependent de

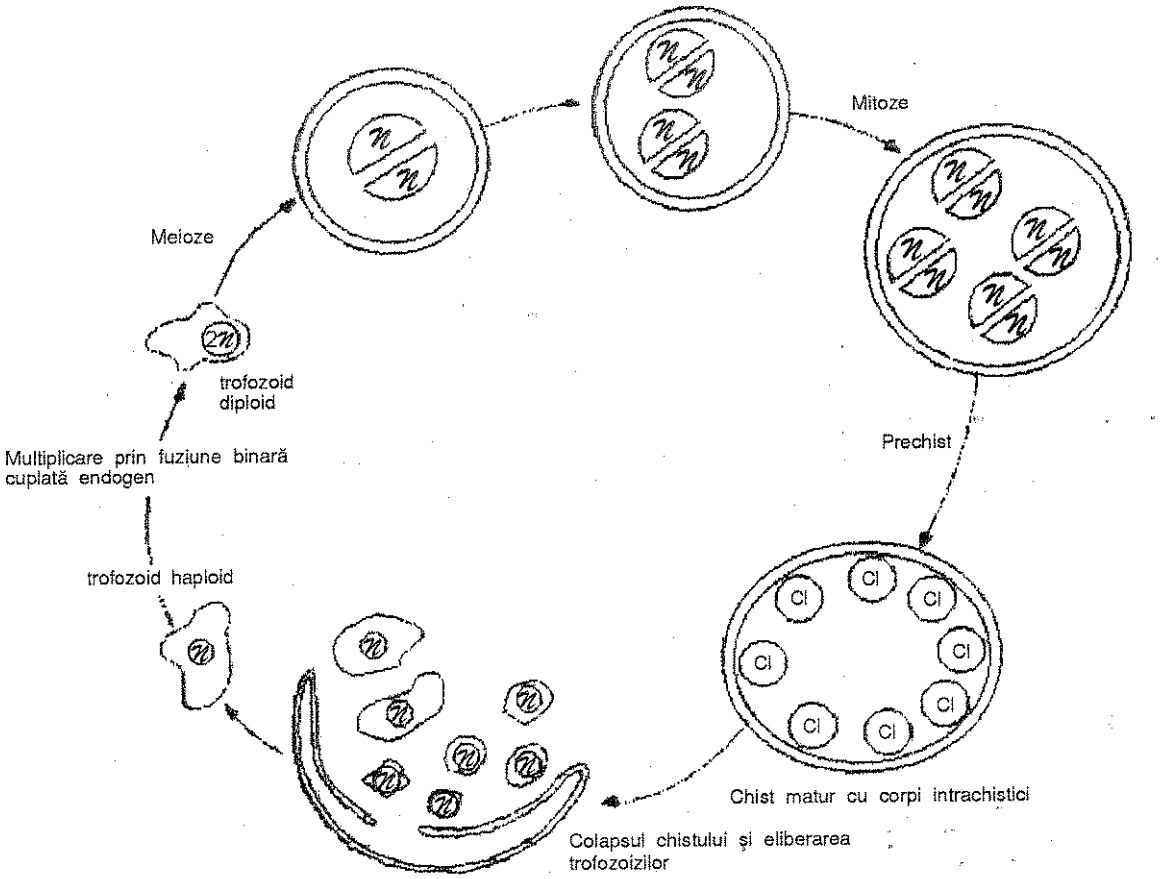


Fig. 8.14 – Pneumocystis carinii: ciclul vital.

manoză. Macrofagele alveolare fagocitează şi distrug paraziţii eliberând totodată şi factorul de necroză tumorală (TNF).

În alveole se formează un exsudat spumos areolar care invadează masiv alveolele şi care are un aspect de „fagure de miere", ce conţine paraziţi care se multiplică, precum şi macrofage cu sau fără paraziţi fagocitaţi.

În septurile interalveolare apar, ca reacţie la prezenţa paraziţilor în alveole, un infiltrat limfoplasmocitar, proliferare fibroblastică şi edem interstiţial.

Anatomie patologică. *Macroscopic* – plămânii sunt uşor măriţi de volum, de culoare roşie violacee sau albicioasă şi consistenţă crescută – elastică la palpare. Plămânii nu crepită şi nu sunt friabili. La comprimare se scurge un lichid seromucos, cenuşiu, neaerar. De subliniat absenţa supuraţiei pumonare, în formele neasociate cu infecţie bacteriană. Fragmentele de plămân afectat nu plutesc în apă şi au o asemănare izbitoare cu parenchimul hepatic.

Procesul patologic poate avea o întindere variabilă de la un lob la totalitatea plămânilor, cu zonele pulmonare anterioare cel mai frecvent neafectate, în care există un emfizem difuz alveolar, uneori cu aspect bulos.

Microscopic – aspectul histopatologic al pneumoniei cu Pneumocystis carinii este deosebit de caracteristic, şi în multe situaţii examenul anatomopatologic este acela care semnalează existenţa primelor cazuri de boală în spital.

Au fost descrise două tipuri histopatologice de pneumonie cu Pneumocystis carinii.

Primul tip – numit şi „infantil", respectiv „pneumonia interstiţială cu plasmocite" a sugarului survine în focare epidemice la sugarii distrofici sau cu alte handicapuri biologice, cu vârsta cuprinsă între 3 şi 6 luni. În această formă se constată prezenţa de infiltrate inflamatorii în care plasmocitele sunt predominante şi septurile alveolare sunt îngroşate. Alveolele sunt complet neaerate fiind în întregime ocupate de exsudatul spumos areolar care conţine şi paraziţii (fig. 8.15).

Tipul al doilea – este mai mult o boală alveolară descuamativă observată cu precădere la copiii şi adulţii sever imunodeprimaţi. La aceştia alveolele conţin un număr mare de Pneumocystis carinii în forma chistică sau liberă (trofozoizi) în exsudatul alveolar şi macrofage alveolare active care fagocitează paraziţii. Septurile alveolare sunt mai puţin

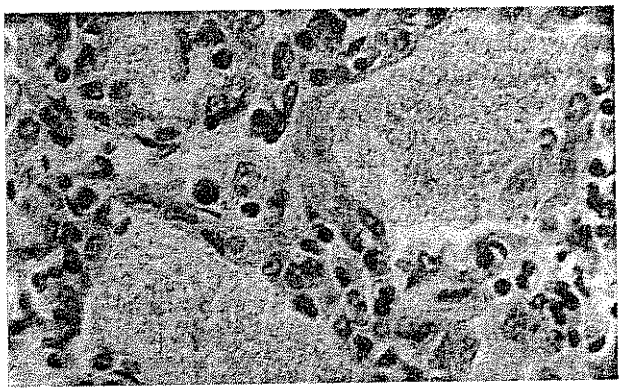


Fig. 8.15 – Pneumonie cu Pneumocystis carinii, secţiune histologică, coloraţie Giemsa: infiltrat inflamator cu limfoplasmocite în interstiţiu şi exsudat areolar spumos în alveole.

îngroşate şi cu un infiltrat inflamator mai redus decât în tipul 1, în care de obicei plasmocitele lipsesc. Chisturile pot fi demonstrate în exsudatul areolar din alveole prin tehnici de colorare argentică după metoda Gömöri, pe preparate colorate cu Giemsa şi prin coloraţie Gram-Weigert (care vizualizează doar pereţii chisturilor).

Pneumonia cu Pneumocystis carinii este de regulă o boală exclusiv pulmonară. Rareori pot surveni şi leziuni extrapulmonare determinate de paraziţi în retină, splină şi măduva osoasă care de obicei nu au expresie clinică. Mai pot coexista, de asemenea (rar), leziuni pulmonare asociate de pneumonie bacteriană, infecţie cu cytomegalovirus şi membrane hialine evidenţiate de examenul necroptic şi care pot avea exprimare în tabloul clinic.

Tablou clinic. Tabloul clinic diferă după cum este vorba de tipul I infantil sau tipul II sporadic al bolii.

Forma epidemică infantilă a pneumoniei cu Pneumocystis carinii (tipul I) se observă predominant la sugarii în vârstă de 3-6 luni. Durata incubaţiei nu se cunoaşte cu precizie; se presupune că ar fi de 3-6 până la 8 săptămâni şi că în acest interval de timp nu sunt manifestări clinice.

Debutul este insidios, cu tahipnee, fără febră, la care treptat se asociază tirajul intercostal, suprasternal şi infrasternal cu intensificare progresivă, bătăi ale aripioarelor nasului, tuse iritativă şi cianoză.

Formele sporadice de pneumonie cu Pneumocystis carinii pot surveni la orice vârstă, la adulţii şi copiii care au ca boală de bază o boală imunodeficitară (exemplu SIDA etc.). La aceştia trebuie

efectuată terapie profilactică sistematică a bolii şi o supraveghere medicală corectă pentru a surprinde primele manifestări ale acesteia. Debutul în aceste cazuri este de regulă acut, cu febră, tahipnee, dispnee, tuse tot mai intensă, bătăi ale aripioarelor nasului şi cianoză.

În perioada de stare a bolii, în ambele forme, tabloul clinic este dominat de insuficienţa respiratorie severă ce realizează un adevărat sindrom „de luptă respiratorie": tahipnee până la 100-120 respiraţii pe minut, tiraj intercostal intens, tuse iritativă chinuitoare şi frecventă (tusea poate fi productivă la cazurile asociate cu pneumonie bacteriană), cianoză intensă generalizată. Pacientul în această fază a bolii este dependent de oxigenoterapie. O particularitate a bolii este că la examenul fizic al aparatului respirator se obţin puţine date, în contrast cu severitatea sindromului de insuficienţă respiratorie: respiraţie înăsprită, eventual cu caracter suflant bilateral; de obicei nu se percep raluri. Pot fi prezente semne de insuficienţă cardiacă de origine pneumogenă: tahicardie, hepatomegalie, turgescenţa jugularelor, rareori edeme periferice discrete. Starea generală este afectată, sugarul este agitat, cu perioade de somnolenţă, se alimentează cu dificultate, are o creştere ponderală deficitară.

Investigaţii paraclinice. *Radiografia pulmonară* evidenţiază afectare difuză bilaterală. Iniţial apar opacităţi omogene de intensitate subcostală, perihilare, cu evoluţie progresivă spre periferia ariei pulmonare, ultimele fiind afectate zonele apicale. Emfizemul bazal bilateral şi emfizemul retrosternal sunt considerate caracteristice, făcând ca zone pulmonare voalate să alterneze cu zone hipertransparente. Aspectul de „geam mat" al radiografiei pulmonare, realizat de maxima extindere a opacităţilor, este considerat de asemenea patognomonic pentru boală (fig. 8.16).

Examene de laborator: există 4 obiective majore:

– determinarea presiunii parţiale a gazelor sanguine, respectiv PaO_2, $PaCO_2$ şi excesul de baze, care vor pune în evidenţă hipoxemia, hipercarbia şi acidoza iniţial respiratorie şi apoi mixtă care sunt expresia biologică a „blocului alveolocapilar" realizat de boală şi care permit evaluarea gradului de insuficienţă respiratorie;

– investigaţiile etiologice care au drept scop determinarea prezenţei parazitului la nivelul plămânului;

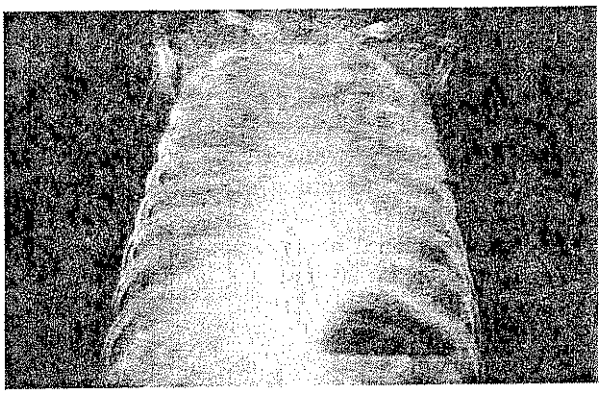


Fig. 8.16 – Pneumonie cu Pneumocystis carinii, radiografie pulmonară cu aspect de „geam mat".

– investigaţii de fond ale stării imunităţii, în special ale imunităţii specifice celulare, pentru a evalua gradul de deprimare a acesteia. Se recomandă atunci când s-a diagnosticat pneumonia cu Pneumocystis carinii fără a se cunoaşte starea imunităţii pacientului, mai ales în forme sporadice;

– investigaţia bolii iniţiale care a determinat imunodepresia (infecţia cu HIV, boli maligne etc.) – în special pentru formele sporadice de boală.

Se vor solicita şi examene de laborator uzuale pentru un sugar cu boală pulmonară cu evoluţie severă pentru a evalua răsunetul bolii asupra organismului şi pentru diagnosticul diferenţial: hemoleucogramă, număr trombocite, IDR la PPD, proteina C reactivă, VSH, hemocultură (la cei febrili), proteinemie, uree etc.

Investigaţiile etiologice – urmăresc recoltarea de probe biologice care să conţină parazitul. Cele mai utilizate metode sunt: lavajul bronhoalveolar, aspiratul traheal, periajul bronşic, puncţia biopsie pulmonară transtoracică percutanată, biopsia pulmonară pe torace deschis.

Biopsia pulmonară prin toracotomie este cea mai convingătoare, dar de utilitate practică restrânsă.

Lavajul bronhoalveolar este metoda practicată în cele mai multe cazuri. Pentru evidenţierea paraziţilor în probele obţinute se folosesc metode de coloraţie speciale: coloraţia Grocott-Gömöri şi coloraţia cu albastru de toluidină pentru formele chistice, coloraţia policromă Giemsa pentru trofozoizi şi sporozoizi şi anticorpii monoclonali marcaţi cu fluoresceină care colorează atât trofozoizii, cât şi formele chistice.

În prezent se recomandă, mai ales la pacienţii infectaţi cu HIV în stadiul SIDA, să se folosească metode noninvazive pentru diagnosticul pneumoniei cu Pneumocystis carinii, aşa cum este reacţia în lanţ a polimerazei (PCR) după metoda standard şi mai recent s-a propus testul de detectare rapidă, folosind metoda semiincubaţiei pentru reacţia în lanţ a polimerazei în acelaşi scop.

Diagnostic pozitiv. Diagnosticul pozitiv necesită demonstrarea prezenţei parazitului Pneumocystis carinii în plămân în asociere cu manifestările clinice descrise. Modificările radiologice prezentate susţin acest diagnostic.

Diagnosticul diferenţial se face cu pneumoniile bacteriene, pneumoniile virale, tuberculoza pulmonară, fibroza pulmonară difuză, hemosideroza pulmonară esenţială, boala cu incluzii citomegalice, reticuloendotelioza histiocitară.

Complicaţii. Acestea sunt reprezentate de:

– infecţii bacteriene pulmonare asociate;

– accidente mecanice (pneumotorax, pneumomediastin) – survin relativ frecvent în fazele terminale;

– infecţia cu Cytomegalovirus;

– formarea membranei hialine (poate complica evoluţia unei pneumonii cu Pneumocystis carinii).

Tratament. Începerea tratamentului specific antiparazitar se recomandă imediat după ce s-a precizat diagnosticul pozitiv. Dacă procedeele pentru diagnosticul etiologic nu se pot face, de la internarea în spital care este obligatorie, ci este doar suspectată pneumonia cu Pneumocystis carinii pe manifestările clinice şi eventual şi pe aspectul radiologic pulmonar, tratamentul etiologic trebuie început mai ales dacă pacientul face parte din grupul cu risc crescut pentru această boală. Tratamentul mai trebuie să se adreseze eventualelor complicaţii: infecţii asociate sau secundare, virale, bacteriene sau fungice; pneumotorax şi/sau pneumomediastin etc.

Tratamentul curativ. Trimetoprim–sulfometoxazolul (TMP-SMX) şi pentamidina isethionat sunt la fel de eficiente, dar TMP-SMX este medicamentul de primă alegere, din cauza toxicităţii sale mai scăzute.

TMP-SMX se poate recomanda pe cale orală (p.o.) sau pe cale intravenoasă (i.v.).

Pe cale orală, doza este de 20-30 mg/kg/24 h pentru TMP şi 100 mg/kg/24 h pentru SMX. Această doză este repartizată în 4 prize egale la 6 ore. Se recomandă o doză iniţială „de atac" egală cu jumătate din doza/24 h când alegem calea orală.

Pe cale i.v. TMP-SMX se prezintă sub formă de fiole de 5 ml ce conţin 80 mg TMP şi 400 mg SMX. Fiecare fiolă se diluează cu 125 ml soluţie de glucoză 5%; doza este de 15 mg TMP/kg/24 h şi 75 mg SMX/kg/24 h, repartizată în 3 sau 4 prize egale administrate în perfuzie la 8 şi respectiv 6 ore. Fiecare doză este perfuzată pe o durată de 60 minute. Nivelul seric de 3-5 µg/ml pentru TMP şi 100-150 µg/ml pentru SMX pare să asigure efectul terapeutic optim. Durata tratamentului cu TMP-SMX este de 14 zile pentru pacienţii neinfectaţi cu HIV şi 21 zile pentru cei infectaţi cu HIV.

Reacţiile adverse secundare sau toxice sunt în general cele ale sulfonamidelor şi, deşi sunt destul de rare, ele pot impune sistarea tratamentului cu TMP-SMX. Cele mai frecvente efecte secundare sunt: rash-ul maculopapulos tranzitor şi neutropenia.

Pentru pacienţii care nu tolerează TMP-SMX sau nu răspund la acest tratament se recomandă pentamidina.

Pentamidina isethionat este medicamentul de a doua opţiune din cauza frecvenţei mai crescute a reacţiilor sale adverse. Doza este de 4 mg/kg/24 h, într-o unică administrare în perfuzie i.v. sau intramuscular. Perfuzia i.v. cu pentamidină se face pe o durată de o oră. După 5 zile de tratament, dacă apare o ameliorare clinică, doza poate fi redusă la 3 mg/kg/24 h. Durata tratamentului este de 10-14 zile pentru pacienţii neinfectaţi HIV şi de 21 zile pentru cei infectaţi cu HIV. Doza totală nu trebuie să depăşească 56 mg/kg/cură. Se poate administra şi pe cale intramusculară în aceleaşi doze şi pe aceeaşi durată, dacă utilizarea căii intravenoase nu este posibilă. Injecţia i.m. trebuie făcută profund – ceea ce limitează apariţia unor reacţii locale severe.

Reacţii adverse posibile: induraţie, formare de abcese şi necroze la locul injecţiei i.m., hipoglicemie şi mai rar hiperglicemie, hipotermie, alterarea funcţiei hepatice, tahicardie, hipercalcemie, greaţă şi vărsături, rash cutanat, anemie, hiperkaliemie şi trombocitopenie.

Administrarea concomitentă cu didanozină (medicament antiretroviral) favorizează pancreatita. Didanozina poate fi introdusă în tratament după 7 zile de la întreruperea administrării pentamidinei, cu precauţia monitorizării atente a nivelului amilazei şi lipazei.

După experienţa noastră, destul de bogată în utilizarea pentamidinei pe cale i.m. pe o durată de 10-14 zile, nu am întâlnit decât reacţii minore, locale sau generale, care nu au impus renunţarea la tratament.

Se recomandă izolarea bolnavilor cu forme active de pneumonie cu Pneumocystis carinii de alţi pacienţi imunocompromişi, din cauza posibilităţii transmiterii bolii pe cale aerogenă.

Atovaquone este un compus de hidroxinaftoquinone care a fost aprobat relativ recent de Food and Drug Administration (FDA) din S.U.A. pentru tratamentul formelor uşoare şi moderate de pneumonie cu Pneumocystis carinii apărută la un adult care nu tolerează sau care nu răspunde la tratamentul cu TMP-SMX sau cu pentamidină.

Doza pentru adult este de 750 mg de 3 ori pe zi pe cale orală. Eficacitatea acestui medicament nu a fost suficient studiată la copii. Doza pentru copii este de 40 mg/kg/24 h. Se prezintă sub formă de tablete de 250 mg şi sub formă de suspensie.

Trimetrexat este un medicament folosit pentru tratamentul pneumoniei cu Pneumocystis carinii la adult. A fost puţin utilizat la copil. Poate reprezenta o alternativă terapeutică dacă celelalte medicamente specifice pentru Pneumocystis carinii nu pot fi utilizate sau sunt ineficiente. Trimetrexatul este un medicament cu acţiune citotoxică, se poate recomanda în doză de 30 mg/m^2/24 h i.v. în bolus, pe o durată de 21 zile. Se poate asocia cu sulfadiazina. Necesită de asemenea asocierea cu leucovorin (5-formiltetrahidrofolat) pentru a-i reduce efectele secundare.

S-au dovedit eficiente în tratamentul pneumoniei cu Pneumocystis carinii şi alte asocieri de medicamente: trimetoprim + dapsone, clindamicină + primaquină, pirimetamină + sulfadiazină şi pirimetamină + sulfadoxină (Fansidar, de preferat forma cu administrare injectabilă).

Clindamicina se recomandă în doză de 600 mg i.v. la 6 ore în asociere cu primaquina în doză de 15 mg/24 h p.o., în priză unică cotidiană timp de 5-21 zile.

Aceste asocieri reprezintă o alternativă de tratament dacă TMP-SMX şi pentamidina sunt ineficiente sau nu sunt tolerate.

Rezultatele tratamentului etiologic: copiii astfel trataţi rămân stabili de obicei sau pot prezenta o evoluţie în continuare a bolii în primele zile de tratament. Dacă boala continuă să evolueze şi după 5-7 zile de tratament antiparazitar corespunzător, aceasta defineşte ineficienţa tratamentului respectiv.

Tratamentul patogenic şi al complicaţiilor:

Oxigenoterapia – administrată pe mască într-o doză capabilă să menţină PaO_2 peste 70 mmHg şi FiO_2 sub 50 vol% (dacă este posibil pentru a evita toxicitatea oxigenului pe perioade lungi de timp).

Ventilaţia asistată este indicată la pacienţii cu PaO_2 sub 60 mmHg şi FiO_2 egală sau mai mare de 50%. Pacienţii la care se înregistrează o creştere acută a $PaCO_2$ chiar fără modificări de pH, cu sau fără hipoxemie, trebuie să fie consideraţi candidaţi la ventilaţie asistată.

Corticoterapia s-a dovedit a avea efect favorabil în tratamentul adulţilor cu SIDA ce au forme moderate de pneumonie cu Pneumocystis carinii (respectiv au gradientul arterioalveolar al O_2 de 35 mmHg sau mai mare), în sensul că s-a ameliorat rata de supravieţuire la cei astfel trataţi. Nu există studii detaliate la copiii şi la pacienţii care au pneumonie cu Pneumocystis carinii, dar nu au SIDA. Dozele recomandate de prednison la pacienţii în vârstă de peste 13 ani, ce au SIDA, este de 40 mg de două ori pe zi timp de 5 zile, apoi 20 mg de 2 ori pe zi timp de 5 zile, urmate de 20 mg zilnic, până la terminarea tratamentului antiparazitar specific.

Lichidele şi electroliţii: se calculează după nevoile pacientului, fără a omite administrarea de soluţii de glucoză 5% sau 10% în perfuzie la pacienţii trataţi cu pentamidină, pentru a preveni hipoglicemia.

Pneumonia bacteriană sau chiar infecţia bacteriană sistemică pot surveni în asociere cu pneumonia cu Pneumocystis carinii. La aceşti pacienţi ca şi la cei la care numărul absolut de neutrofile este sub 500/mm^3 se recomandă şi tratament cu antibiotice.

Starea de nutriţie a pacientului trebuie menţinută sau ameliorată prin măsuri dietetice, chiar şi în faza acută a bolii. Se recomandă şi vitamine. Valoarea alimentaţiei parenterale nu a fost dovedită.

Transfuzia cu sânge este recomandată atunci când hemoglobina este scăzută sub nivelul normal.

Nivelul hemoglobinei trebuie să fie suficient pentru a asigura un conţinut în oxigen arterial de 15-20 ml/dl de sânge la o presiune a O_2 arterial de 100 mmHg.

Gamaglobulinele i.v. – se recomandă mai ales dacă nivelul IgG serice este sub 300 mg/dl.

Pneumotoraxul este o complicaţie care face dificilă explorarea în scop diagnostic a pacientului. Dacă este tolerat se recomandă observaţia permanentă; dacă este extensiv se recomandă drenaj cu sifonaj pe ac sau pe tub Petzer plasat prin toracotomie.

Tratamentul profilactic. Tratamentul profilactic se recomandă pacienţilor cu risc de pneumonie cu Pneumocystis carinii. În această categorie intră în primul rând sugarii şi copiii infectaţi cu HIV. Alături de ei mai prezintă un asemenea risc pacienţii cu sindrom imunodeficitar combinat sever, cei cu transplant de organe, cei trataţi intensiv cu imunosupresive pentru boli maligne sau pentru alte boli ce necesită un astfel de tratament, toţi cei care au prezentat în antecedente un episod de pneumonie cu Pneumocystis carinii.

Medicamentele şi dozele propuse pentru tratamentul profilactic al pneumoniei cu Pneumocystis carinii sunt:

– TMP-SMX în doză de 5 mg/kg/24 h sau 150 mg/m^2/24 h pentru TMP şi 25 mg/kg/24 h sau 750 mg/m^2/24 h per os în două prize la 12 ore sau în doză unică cotidiană. TMP-SMX este considerat primul medicament recomandat pentru profilaxia pneumoniei cu Pneumocystis carinii.

Dacă TMP-SMX nu este tolerat, tratamentul alternativ este reprezentat de:

– Dapsone în doză de 0,5 mg/kg/24 h pe cale orală.

– Dapsone + pirimetamină pe cale orală.

– Dapsone + TMP 150 mg/m^2/24 h.

– Pentamidina isethionat în aerosoli sau pe cale i.v.

– Pentamidina + sulfadiazina (Fansidar pe cale orală).

– Protecţia oferită de tratamentul profilactic este realizată numai pe perioada în care se administrează acest medicament.

Protocoale de tratament profilactic. Medicamentul de elecţie este TMP-SMX pe cale orală, în administrare cotidiană, trei zile consecutive sau trei zile alternative pe săptămână. La copiii infectaţi cu HIV protocolul tratamentului profilactic al pneumoniei cu Pneumocystis carinii se stabileşte în funcţie de vârstă şi gradul de deprimare al imunităţii celulare specifice, evaluat după nivelul limfocitelor T-CD4.

Sub vârsta de 1 an – la toţi copiii cu risc cunoscut de infecţie HIV (născuţi din mame HIV-pozitive) sau care se ştie că sunt infectaţi HIV se recomandă să înceapă profilaxia la 8 săptămâni de viaţă după întreruperea profilaxiei perinatale cu zidovudină şi să o continue în primul an chiar dacă infecţia cu HIV nu evoluează evident.

La vârsta de 1 an – dacă copilul este infectat HIV se va continua profilaxia pneumoniei cu Pneumocystis carinii dacă numărul absolut de limfocite a fost ≤ 1 000/mm^3, iar limfocitele T-CD4 au fost ≤ 25% în timpul primului an de viaţă sau dacă copilul are manifestări clinicobiologice de SIDA, care la această vârstă poate evolua cu un număr al limfocitelor peste aceste nivele. Dacă nu se confirmă infecţia cu HIV sau numărul limfocitelor T-CD4 este peste aceste cifre, tratamentul profilactic se sistează.

Copiii în vârstă de 1-5 ani – nou diagnosticaţi HIV sau la care nu s-a făcut până atunci profilaxia, sau care au întrerupt profilaxia după împlinirea vârstei de 1 an, trebuie să înceapă sau să reia tratamentul profilactic dacă numărul absolut al limfocitelor T-CD4 este ≤ 500/mm^3 sau dacă limfocitele T-CD4 sunt sub 15% din numărul total de limfocite.

Copiii în vârstă de 6 ani sau mai mult – continuă sau încep profilaxia dacă numărul absolut de limfocite T-CD4 este ≤ 200/mm^3 sau procentul de limfocite T-CD4 este ≤ 15%.

Trebuie subliniat că un procent al limfocitelor T-CD4 < 15% recomandă începerea tratamentului profilactic al pneumoniei cu Pneumocystis carinii la copiii infectaţi cu HIV indiferent de vârsta acestora. Orice copil infectat cu HIV care a avut în antecedente un episod de pneumonie cu Pneumocystis carinii va trebui să primească tratament profilactic pentru aceasta pe tot parcursul vieţii cu TMP-SMX sau dapsone ori pentamidină în aerosoli, dacă nu tolerează TMP-SMX. Şi în tratamentul profilactic cu TMP-SMX sunt posibile reacţii adverse: rash cutanat şi depresie medulară, care impun monitorizarea numărului de leucocite şi oprirea tratamentului dacă survine granulocitopenia. Se vor avea în vedere şi tratamente pentru stimularea leucopoiezei în aceste cazuri.

Pentamidina isethionat în doză de 600 mg în aerosoli la 4 săptămâni este un tratament profilactic al pneumoniei cu Pneumocystis carinii bine co-

dificat la adult. Poate fi recomandat şi la copilul mai mare de 6 ani care poate coopera în timpul tratamentului, în doză de 300 mg în aerosoli o dată la 4 săptămâni, folosind aparatura adaptată (exemplu, Respigard II jet nebulizer).

Pacienţii pot prezenta bronhospasm, motiv pentru care se recomandă o premedicaţie bronhodilatatoare înaintea începerii tratamentului cu aerosoli şi monitorizare atentă.

Pentamidina isethionat se poate recomanda în tratamentul profilactic şi pe cale i.v. în doză de 4 mg/kg o dată la 2 sau 4 săptămâni. Tratamentul profilactic al pacienţilor cu pneumonie cu Pneumocystis carinii se opreşte dacă numărul limfocitelor T-CD4 se normalizează ca urmare a tratamentului antiretroviral în cazul celor infectaţi cu HIV.

Cea mai bună profilaxie a pacienţilor cu pneumonie cu Pneumocystis carinii este prevenirea transmiterii infecţiei cu HIV pe cale verticală şi orizontală şi evitarea, pe cât posibil, a celorlalţi factori favorizanţi ai bolii.

Evoluţie şi prognostic. Febra, tahipneea şi infiltratele pulmonare persistă în cele mai multe cazuri timp de 4-6 zile. Dacă nici o ameliorare nu este evidentă după o săptămână de tratament, există şi posibilitatea unei infecţii concomitente sau secundare, respectiv: pneumonie sau septicemie, candidoză sistemică, aspergiloză, criptococoză, histoplasmoză, boala incluziilor citomegalice ca şi alte infecţii virale.

Pneumonia cu Pneumocystis carinii poate reveni după câteva luni de la vindecarea aparentă în 10 până la 15% din cazuri. Fără tratamentul specific etiologic pneumonia cu Pneumocystis carinii este o boală cu evoluţie fatală în decurs de 3-4 săptămâni de la debut. Tratamentul precoce instituit duce la vindecare în 70-90% din cazuri.

Bibliografie

DRAGOMIR D., POPESCU V.: Pneumonia cu Pneumocystis carinii. In Popescu V. (sub red.): Patologia aparatului respirator la copil. Edit. Teora, 1999, p. 441-454.

EVANS R., HO-YEN D.O.: Noninvasive Diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia (Letter). Lancet 1998; 351 (9097):218.

GEORMĂNEANU M., GHERGHINA I.: Pneumonia alveolo-interstiţială cu Pneumocystis carinii. In M. Georgmăneanu (red.): Pediatria. Edit. Didactică şi Pedagogică, 1978, p. 232-238.

GEORMĂNEANU M., GHERGHINA I.: Pneumonia alveolo-interstiţială cu Pneumocystis carinii. In M. Georgmăneanu (red.): Pediatria. Edit. Didactică şi Pedagogică, 1983, p. 196-201.

GEORMĂNEANU M., GHERGHINA I., TODERAN V., IAGARU N., COTUTIU C., PIETRARU D.: Pneumonia alveolo-interstiţială cu Pneumocystis carinii. Pediatria 1976; 25(1):55-68.

HUGHES T., WALTER M.D.: Pneumocystis carinii pneumonitis. In: Nelson's Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saunders Company, 1996, p. 951-952.

HUGHES T., WALTER M.D.: Pneumocystis carinii pneumonitis. In: Gellis and Kagan's Curent Pediatric Therapy, ed. a 15-a. W.B. Saunders Company, 1996, p. 687-689.

ISRAELE V., WITTECK A., COUR'VILLE T., SRUGO I., BRUNELL P.: Pneumocystis carinii pneumonie in infants with CD_4 counts greater than 2000 cells/mmc (Abstract POB 3855). The VIIIth International Conferance on MDS, Amsterdam, Jul. 1992.

PIZZO A., PHILIP M.D., WILFERT M., CATHERINE M.D.: Preventing Pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus-infected children. New Guidelines for Prophylaxis Pediatric Infections Disease. Journal 1996 (feb.); 15:165-168.

RIVERA-HERNANDEZ M., DELIA M.D., GWENCLOLYN B., SCOTT M.D.: HIV infection. Treatment of Opportunistic Infections. Pneumocystis carinii pneumonitis. In: Gellis and Kagan's Curent Pediatric Therapy, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co., 1996, p. 649-650.

SCHNEIDER MARGRIET M.D. şi colab.: Pneumonia treatment can eventually be sopped safely in patients with HIV-1. Doctor's Guide, London, 1999, Jan. 15.

SIMONDS R.J., LINDEGREN M.L., THOMAS O. şi colab.: Prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia among children with perinataly acquired HIV infection in the United States. New Engl. J. Med. 1995; 332: 786-90.

SIMONDS R.J., OXTOBY N.J., CALDWELL M.B., GWINN M.L., ROGERS M.F.: Pneumocystis carinii pneumonia among U.S. children with perinatally acquired HIV infection. JAMA 1993; 270: 4703.

THEO D.M., LAMBERT G., WEEDON J. şi colab.: Benefit of primary prophylaxis before 18 months of age in reducing the incidences of Pneumocystis carinii pneumonia and early death in a cohort of 112 human immunodeficiency virus infected infants. Pediatrics 1996; 1997; 59-64.

***: C.D.C. – Guidelines for prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonie for children infected with human immunodeficiency virus. MMWR 1991; 40 (RR-2): 1-13.

***: C.D.C. – 1995 Revired guidelines for prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonie for children infected with or perinatally exposed to human immunodeficiency virus. MMWR 1995; 44 (RR-4): 1-11.

***: C.D.C. – December 1997: You can prevent Pneumocystis carinii pneumonia in children. A guide for care givers of children with HIV infection.

***: C.D.C. – Recommendations of the Public Health Service Task Force on the use of zidovudine to reduce perinatal

transmission of human immunodeficiency virus. MMWR 1994; 43 (RR-11): 1-20.
***: The European Collaborative Study Group: CD_4 T cell count as predictor of Pneumocystis carinii pneumonia in children born to mothers infected with HIV. Br. Med. J. 1994; 308; 437-40.

SUPURAŢII BRONHOPULMONARE

Carmen Zăpucioiu

Din grupa supuraţiilor fac parte bronşiectazia, abcesul pulmonar şi gangrena pulmonară.

Bronşiectazia

Bronşiectazia mai este denumită şi dilataţie bronşică sau ectazie bronşică. Bronşiectazia reprezintă dilataţia permanentă a uneia sau mai multor bronhii, asociate cu leziuni distructive, inflamatorii de ţesut bronşic şi peribronşic, acumulare de material exsudativ în lumen şi are, din punct de vedere clinic, manifestări ca tusea şi expectoraţia.

Anatomopatologie. Leziunea bronşiectatică este localizată de la nivelul bronhiilor de ordinul 3 până la cele de ordinul 7-8. Anomaliile structurale, observate bronhografic şi histologic, au permis clasificarea acestora în bronşiectazii cilindrice, moniliforme (varicoase), sacciforme (ampulare). În prezent această clasificare tinde să-şi piardă din importanţă. Sediul bronşiectaziei ar fi determinant pentru tabloul clinicoradiologic şi evolutiv al bolii. Bronşiectaziile proximale permit o ventilaţie mai bună a parenchimului pulmonar subiacent, uneori putându-se vindeca. Bronşiectaziile distale nu permit vindecarea teritoriului pulmonar subiacent şi prin urmare realizează formele de boală cronică. În fazele incipiente aspectul macroscopic este de dilataţie uniformă, cu pereţii regulaţi (bronşiectazie cilindrică) sau de dilataţie neregulată, în care întâlnim alternanţe de zone dilatate cu zone de constricţie (forme moniliforme). Ulterior apar dilataţiile sacciforme, asociate cu atelectazia lobului afectat. În lumenul bronhiilor dilatate există conţinut mucopurulent, care poate obstrua teritoriul distal. Histologic, bronşiectazia este iniţiată de un proces inflamator, secundar unei infecţii microbiene. Local, se acumulează enzime proteolitice (colagenază, elastază) şi radicali liberi de oxigen care favorizează necroza tisulară. În faza iniţială epiteliul bronşic poate fi intact, ulterior epiteliul ciliat va fi înlocuit cu epiteliu scuamos şi cuboidal şi va dispărea ţesutul elastic din interiorul bronhiilor. Peretele bronşic se îngroaşă prin edem interstiţial, fibroză şi celule infiltrative rotunde. Se produce infiltrare histiocitară şi limfoplasmocitară. Pierderea elasicităţii constituie principala modificare întâlnită în bronşiectazie, care determină deformarea peretelui bronşic, cu acumulare, în lumen, de celule distruse, mucus şi puroi. Vasele mici pulmonare suferă un proces de endarterită obstructivă. În stadiile avansate se constată pierderea structurii musculofibrocartilaginoase a bronhiilor cu apariţia unui aspect sacciform al acestora. Parenchimul prezintă leziuni lobulare şi interlobulare cu bronhiolizare alveolară a pereţilor scurtaţi şi sclerozaţi, fibroză peribronhovasculară. Bronşiectazia urmează o distribuţie segmentară, cu excepţia fibrozei chistice, unde poate fi generalizată. Sunt mai frecvent afectate segmentele bazale ale lobilor inferiori, lobul mijlociu, lingula, segmentul anterior al lobului superior. Bronşiectaziile din cadrul tuberculozei sunt mai frecvent localizate în lobii superiori, iar cele determinate de aspirarea de corpi străini, în lobul inferior drept. Bronşiectaziile sunt mai frecvent unilaterale, localizate la nivelul plămânului stâng sau la nivelul sechestraţiilor.

Etiologie. Bronşiectazia poate fi primitivă (când apare în contextul unor afecţiuni genetice cu potenţial bronşiectatic) sau dobândită. Dintre formele de bronşiectazie congenitală amintim:

1. *sindromul Kartagener* (bronşiectazie, dextrocardie sau situs inversus, etmoidoantrită, agenezia sinusurilor frontale, polipoză nazală, colesteatom de ureche internă, sindrom dischinetic ciliar);
2. *sindromul Mounier-Kuhn* (bronşiectazie, etmoidoantrită sau polipoză sinusală);
3. *sindromul Turpin* (bronşiectazie, malformaţie vertebrală şi costală, megaesofag, fistulă traheoesofagiană, diverticul traheal);
4. *sindromul Usher* (bronşiectazie, retinită pigmentară, surditate);
5. *sindromul Morelli* (bronşiectazie, torace trapezoidal, chisturi pulmonare, distrofie elastică a arterelor pulmonare, sindrom hemoragipar);
6. *sindrom Young* (sinuzită, bronşiectazie în copilărie, azoospermie la vârsta adultă).

Fibroza chistică reprezintă cea mai frecventă afecţiune cu transmitere genetică cu evoluţie spre bron-

şiectazie, prin realizarea unei obstrucţii bronşice cronice, cu secreţii vâscoase, aderente.

Alte afecţiuni congenitale care se asociază cu bronşiectazia sunt: deficitul de alfa$_1$-antitripsină, agamaglobulinemia, disgamaglobulinemii, boala polichistică pulmonară, sechestraţia pulmonară, hipoplazia limfatică, sindromul cililor imobili, sindromul Williams-Campbell (deficitul sau absenţa cartilajului bronşic), malformaţiile congenitale de cord.

În cazul bronşiectaziei dobândite se acordă importanţă unui factor predispozant, de fragilitate particulară a mucoasei căilor aeriene superioare, şi nedezvoltării elementelor de susţinere ale peretelui bronşic care, sub influenţa unor afecţiuni respiratorii repetate, duc la dilatarea bronhiilor. La baza bronşiectaziei s-ar afla o bronşită interstiţială disecantă, cu evoluţie lentă. Bronşiectazia dobândită apare după boli infecţioase (tuberculoză, tuse convulsivă, rujeolă, abces pulmonar, gripă, infecţii cronice pulmonare), astm bronşic, reflux gastroesofagian cu aspirare de conţinut în arborele respirator, corpi străini intrabronşici, sechele pleurale retractile, sarcoidoză, neoplasm pulmonar. În cazul tuberculozei, tusei convulsive şi rujeolei se pare că nu infecţia primară este responsabilă de bronşiectazie, ci suprainfecţia concomitentă sau ulterioară cu alţi germeni (adenovirusuri, herpesvirusuri), care mediază leziuni ce determină bronşiectazia. De multe ori, în anamneza copiilor cu bronşiectazie găsim bronhopneumopatii acute de etiologie neprecizată, al căror rol este cu atât mai important, cu cât au fost la o vârstă mai mică. Trebuie precizat că orice infecţie cronică a arborelui traheobronşic poate determina bronşiectazie.

Manifestări clinice. Semnele clinice debutează insidios, de obicei, începând cu a doua decadă de viaţă. Pot debuta şi la vârstă mai mică, chiar la nou-născut în asociere cu fibroza chistică. Boala se manifestă prin tuse productivă asociată cu expectoraţie matinală, cu secreţii mucopurulente abundente (100 ml/24 ore), uneori cu spute hemoptoice, cu miros fetid. Sputa adunată în borcan stratifică în 3 straturi (spumos-superior, mucos-mediu, purulent-inferior), aerul expirat de bolnav are miros fetid. Wheezingul şi durerea toracică sunt manifestări mai rar întâlnite. Wheezingul se poate datora asocierii cu astmul bronşic. Colonizarea zonelor bronşiectatice cu Aspergillus sau alţi fungi poate precipita episoadele de wheezing, datorită mecanismelor alergice mediate de IgE. Durerea toracică se întâlneşte în cazul extinderii afecţiunii către pleură. Hemoptizia poate constitui rareori o modalitate de debut, de obicei ea apărând tardiv în evoluţie. Dispneea este rară la debut. Ea este însă cvasipermanentă în stadiile tardive, când bolnavul prezintă insuficienţă respiratorie cronică. Iniţial, starea generală este bună, pentru ca ulterior să se altereze; bolnavul devine inapetent, scade în greutate, are facies suferind. Febra este neregulată şi specifică puseurilor acute. La percuţie se constată zone de hipersonoritate, alternând cu zone de submatitate, iar stetacustic raluri ronflante şi sibilante, zone de respiraţie suflantă, care variază de la o zi la alta, în funcţie de evacuarea conţinutului bronşic. Putem constata hipocratism digital şi hipotrofie staturoponderală, caşexie.

Sindromul de lob mediu reprezintă o manifestare clinică frecvent întâlnită în patologia pediatrică, în care constatăm prezenţa unei atelectazii de lob mediu, determinată de compresii extrinseci pe bronhia lobară medie, de obicei secundară unei adenopatii hilare, peribronşite sau uneori unei infecţii cronice, astm bronşic. Atelectazia persistentă timp de 2-3 săptămâni poate antrena bronşiectazie în teritoriul subiacent. Rezultă necesitatea diagnosticării şi instituirii tratamentului cât mai precoce în acest sindrom.

Investigaţiile paraclinice. Arată: teste inflamatorii pozitive în puseele acute (VSH, fibrinogen, CRP, alfa$_2$-globuline), leucocitoză. Radiografia pulmonară evidenţiază îngroşarea desenului peribronhovascular hilar sau în sinusul cardiofrenic, atelectazie, adenopatie mediastinală, corp străin radioopac, îngroşarea pereţilor bronşici cu aspect în „fagure" sau de „şine de tramvai". Bronhografia precizează sediul, forma şi întinderea dilataţiilor bronşice şi reprezintă elementul esenţial pentru diagnostic (fig. 8.17). Bronhoscopia este utilă pentru a recolta secreţii bronşice, pentru extragerea corpului străin care stă la baza supuraţiei şi pentru stabilirea exactă a indicaţiilor terapeutice chirurgicale, prin aprecierea mai bună a sediului şi extensiei leziunilor. La pacienţii la care bronhografia este riscantă se poate face tomografie computerizată pulmonară (fig. 8.18), care arată îngroşare de pereţi bronşici şi nivele hidroaerice prezente în bronhiile dilatate. Date importante sunt oferite şi de rezonanţa magnetică nucleară şi scintigrafia pulmonară. Explorarea funcţională respiratorie evidenţiază prezenţa unui sindrom obstructiv care, în timp, poate evolua şi cu apariţia unei compo-

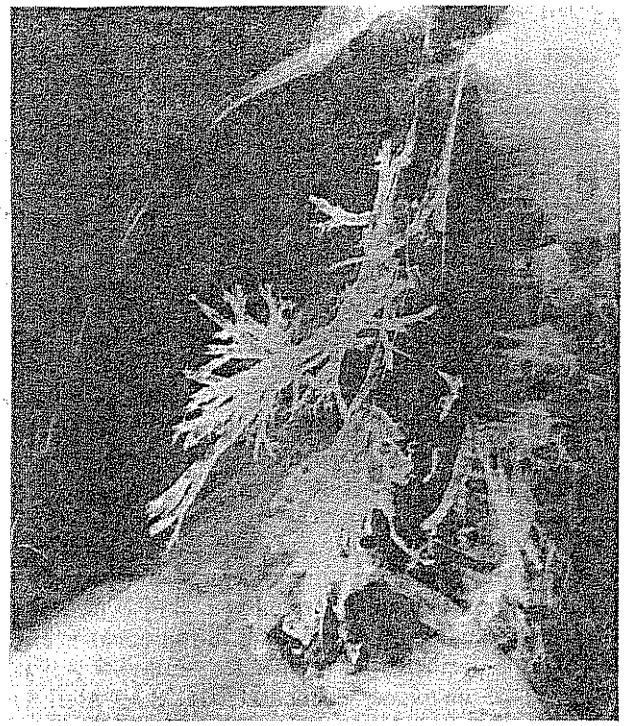


Fig. 8.17 – Bronhografie. Bronhii de gradele III şi IV cu pereţi îngroşaţi şi dilataţii sacciforme şi cilindrice la nivelul lobului inferior drept la un bolnav cu bronşiectazie. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.)

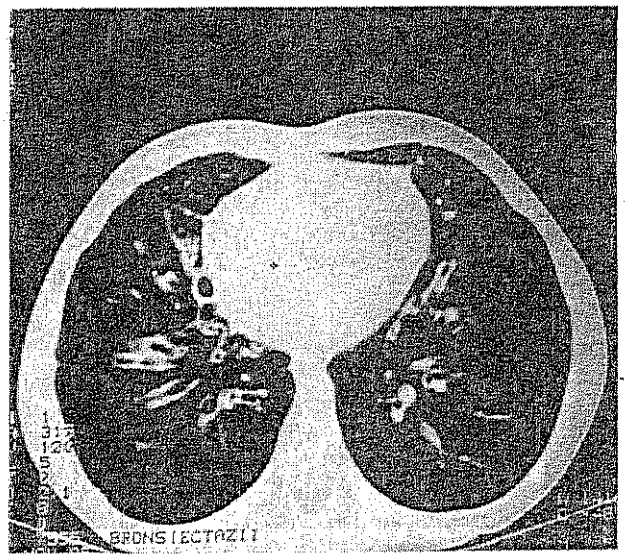


Fig. 8.18 – Bronşiectazie. Imagine computer-tomografică toracală. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.)

nente restrictive. Pe baza explorării respiratorii se poate aprecia în timp eficienţa tratamentului.

Tratament. În bronşiectazie tratamentul este medical şi chirurgical. Tratamentul medical vizează îndepărtarea oricărui focar infecţios pulmonar. Acesta se realizează prin drenaj postural şi antibioterapie. Drenajul postural reprezintă unul din elementele primordiale de tratament. Se fac 2-3 şedinţe pe zi de drenaj bronşic, tapotament toracic, tuse asistată pe o perioadă de câteva săptămâni-luni. Valoarea fluidifiantelor bronşice (N-acetilcisteină) administrate prin aerosoli este contestată, uneori putând avea efect iritant. Administrarea agenţilor beta-adrenergici prin aerosoli ameliorează clearance-ul mucociliar. Antibioterapia pe termen lung, în scop profilactic, este contraindicată datorită riscului de a selecţiona tulpini rezistente la antibiotice. Ea este rezervată episoadelor acute, pe o perioadă de două săptămâni, cu administrare în raport de antibiogramă. Antibioticele se vor administra p.o. sau parenteral, în funcţie de gravitatea simptomelor. Tratamentul chirurgical este rezervat formelor medii şi severe de boală care nu au răspuns la tratamentul medical corect condus timp de 2 ani. Se practică exereza chirurgicală a zonei afectate.

Abcesul pulmonar

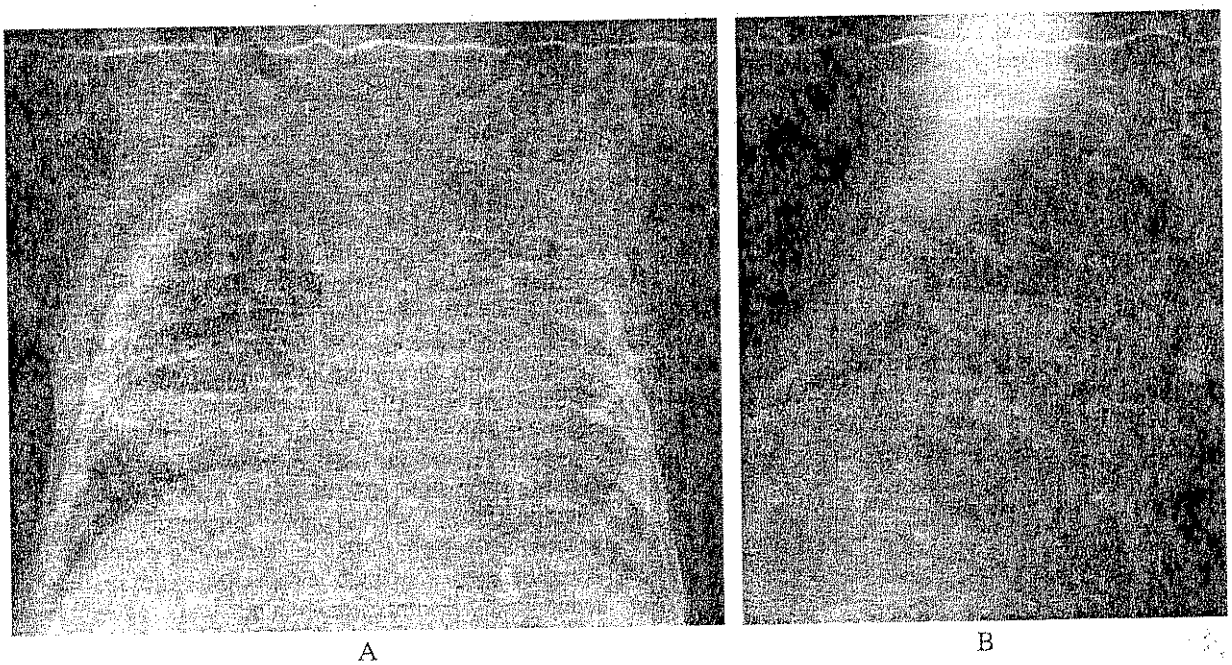
Prin abces pulmonar se înţelege acea supuraţie a parenchimului pulmonar, netuberculoasă, colectată într-una sau mai multe cavităţi neoformate, ca o consecinţă a unor procese obstructive bronşice. Abcesul pulmonar este o afecţiune rară la copil.

Etiopatogenie: etiologia este bacteriană, fiind determinată, de cele mai multe ori, de un singur germen, cel mai frecvent fiind stafilococul. Pot fi întâlniţi şi alţi germeni, ca pneumococul, streptococul, piocianicul. Se întâlneşte, cu o frecvenţă crescută, sub formă de abcese multiple la copiii cu suferinţe bronşice şi pulmonare cronice, cum sunt chisturi pulmonare aeriene, bronşiectazie, fibroză chistică. Tuberculoza pulmonară se poate complica cu abces pulmonar secundar. Adeseori, abcesul pulmonar apare după aspirarea unor corpi străini, la interval relativ scurt faţă de momentul accidentului. Abcesul pulmonar poate fi precipitat, ca apariţie, de leucemie, agranulocitoză, hipo- sau agamaglobulinemie, terapia imunosupresivă sau cortizonică, boli anergizante, diabet zaharat, carenţe nutriţionale, distrofie, pneumonii bacteriene. Rareori, abcesul pulmonar poate apărea după amigdalectomie sau intervenţii

septice pe căile respiratorii superioare, intervenţii chirurgicale gastrointestinale, intubaţie, anestezie prin inhalare. Chistul hidatic deschis se poate infecta secundar. Abcesele pulmonare pot fi astfel primitive sau secundare, unice sau multiple, cu monofloră sau floră mixtă. Infectarea parenchimului pulmonar are loc pe cale descendentă sau pe cale hematogenă, procesele inflamatorii fiind urmate de necroză, supuraţie şi tromboză locală, cu formarea, în jurul abcesului, a unui perete din ţesut de granulaţie. Când abcesul este situat în vecinătatea pleurei, au loc reacţii inflamatorii ale acesteia. Este vorba în această etapă de constituirea primei faze evolutive, denumită pneumonică sau „stadiul de focar închis", al cărei tablou clinic este mai puţin caracteristic.

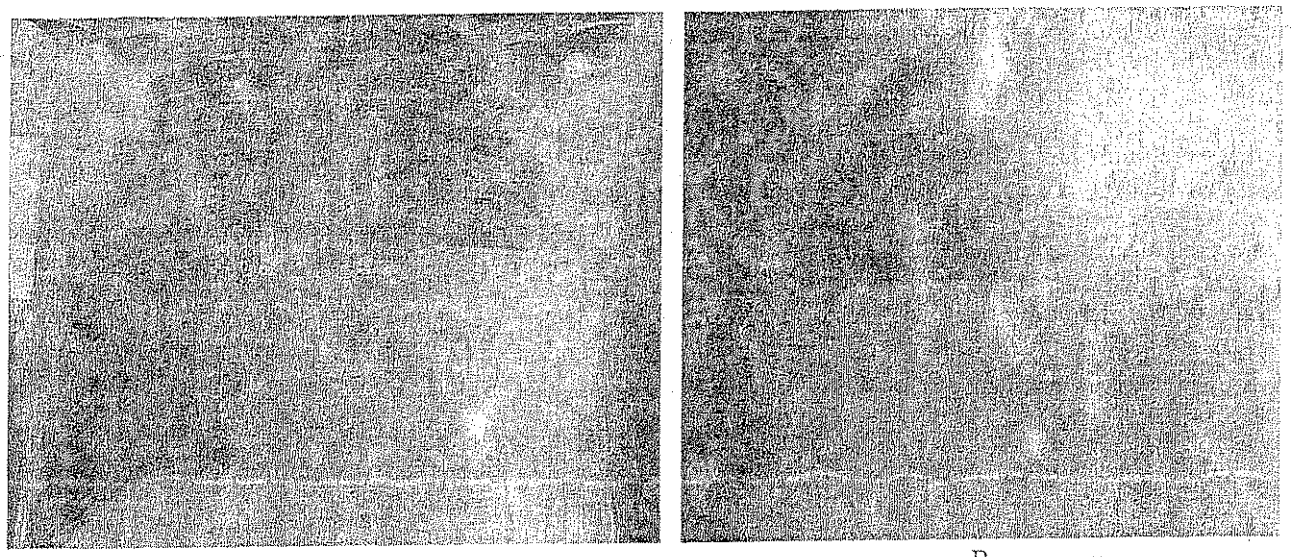
Tablou clinicoradiologic: debutul bolii poate fi insidios sau brusc, survenind la un interval de timp după o pneumonie acută, intervenţie chirurgicală sau după aspiraţia unui corp străin. Boala mai poate să apară şi ca un proces patologic primitiv, în peste jumătate din cazuri. Semnele clinice sunt ale unei pneumonii severe, cu caracter septicemic sau ale unei pneumonii interstiţiale cu debut subacut. Frecvent, primul semn clinic este febra, cu caracter septic, asociată cu polipnee, dispnee, tuse, junghi toracic, tahicardie, cianoză. Semnele stetacustice pulmonare sunt variabile în raport cu sediul, mărimea abcesului, afectarea sau nu a pleurei. Pot fi percepute semne de condensare pulmonară sau de pleurezie, după cum examenul obiectiv poate fi lipsit de orice manifestare locală. În evoluţia abcesului se produce deschiderea lui spre o bronhie sau în cavitatea pleurală. Formele deschise bronşic se anunţă, la copilul mare, printr-o vomică sau prin expectoraţie abundentă de aspect numular, purulent sau putrid, fetid, de culoare verde sau şocolatie. Rareori, poate surveni, cu această ocazie, o hemoptizie. Vomica este numai în parte un semn caracteristic abcesului, deoarece uneori şi pleureziile purulente se pot evacua sub această formă. Uneori vomica poate determina vindecarea spontană a abcesului.

Examenul radiologic arată în stadiul pneumonic zone condensate rotunde sau ovale, cu margini relativ conturate, situate în diferite regiuni ale parenchimului pulmonar. După deschiderea abcesului, imaginea pulmonară devine cavitară, hidroaerică, cu nivel orizontal, situată în vecinătatea scizurilor şi înconjurată de un perete condensat (fig. 8.19 A şi B, fig. 8.20 A şi B). După vindecare pot persista unele imagini reziduale cavitare.



A B

Fig. 8.19 – A: Imagine hidroaerică care ocupă mare parte din plămânul drept, foarte bine conturată şi care deplasează uşor mediastinul. Sinusurile costodiafragmatic şi cardiofrenic din dreapta sunt transparente. Diagnostic: abces pulmonar drept. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.) B: Acelaşi caz, radiografie în incidenţă laterală. Imagine hidroaerică.



A B

Fig. 8.20 – A: Abces pulmonar. Imagine hidroaerică situată în jumătatea inferioară a plămânului stâng, paracardiac, care estompează conturul mediastinal inferior şi sinusul cardiofrenic. Sinusul costodiafragmatic este transparent. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu.) B: Abces pulmonar. Radiografie în incidenţa laterală, la acelaşi bolnav.

Tratamentul este medical (antibioterapie, în funcţie de antibiogramă), timp de 4-6 săptămâni, bronhoscopie (dacă este secundar aspirării unui corp străin intrabronşic). Tratamentul chirurgical se va aplica numai copiilor cu hemoptizii, fistule bronhopleurale, episoade de infecţie repetată, rezistente la tratament antibiotic susţinut.

Gangrena pulmonară

Gangrena pulmonară reprezintă o formă de gravitate extremă a unei supuraţii pulmonare difuze. Ea a fost descrisă pentru prima dată de Laennec. Gangrena pulmonară implică mortificarea prin ischemie şi putrefacţie anaerobă a ţesutului pulmonar. Ea este rezultatul formării unor focare bronhopneumonice extensive, care evoluează către confluare şi supuraţie (forma lui Briquet). Alteori este rezultatul unei hepatizări masive cu excavare precoce şi cu retenţie de escare în cadrul unei plaje de supuraţie rău delimitate.

Gangrena pulmonară este determinată de o infecţie plurimicrobiană, care asociază germeni anaerobi şi germeni aerobi. Tipurile de germeni anaerobi implicaţi în infecţiile pulmonare la copil în funcţie de vârsta acestora şi de posibilele lor asocieri sunt:

- între 2-5 ani predomină cocii anaerobi (Peptostreptococcus), bacilii gramnegativi (Bacteroides oralis, Bacteroides melaninogenicus) şi bacilii grampozitiv din specia Clostridium. Se pot asocia coci grampozitivi (Streptococcus pneumoniae α-hemolitic, streptococul, stafilococul auriu, dar şi Pseudomonas, Klebsiella şi Escherichia coli);
- între 6-11 ani predomină dintre anaerobi peptostreptococul;
- între 12-18 ani predomină dintre anaerobi peptostreptococul, bacilii gramnegativi (B. oralis şi B. melaninogenicus), bacilii grampozitivi (Bifidobacterium, Lactobacillus, Eubacterium), la care se pot asocia coci grampozitivi (Streptococcus pneumoniae α-hemolitic, streptococul).

Macroscopic, gangrena pulmonară se caracterizează prin necroza masivă a ţesutului pulmonar, cu formare de sfacele. Zonele de necroză au o culoare negricioasă. Necroza masivă produce cavităţi intrapulmonare mari, neregulate, fără un perete bine conturat şi edem în ţesutul pulmonar învecinat. Cavităţile astfel formate conţin exsudat seropurulent, în care se găsesc sfacele şi floră patogenă.

În **etiologia** acestei afecţiuni sunt recunoscuţi următorii factori: gingivite sau periodontoze, igienă precară a cavităţii bucale, distrofia, malformaţii traheoesofagiene, imunodeficienţe, tulburări neurologice

cronice cu tulburări de deglutiţie, tratamente îndelungate cu aminoglicozide în antecedente. Frecvent boala se poate declanşa după o rujeolă.

Contaminarea arborelui respirator se face cu germeni anaerobi prin aspirarea de floră bacteriană din salivă, secreţii orofaringiene. Faza iniţială o constituie pneumonia de aspiraţie, care evoluează către abces pulmonar unic, limitat iniţial la un singur segment pulmonar, apoi, prin progresie rapidă, către abcese multiple „metastatice".

Tabloul clinic este cel al unei infecţii severe, cu febră ridicată, cu stare generală profund alterată, bronhoree purulentă, iar sputa poate conţine fragmente mortificate de ţesut pulmonar, cu miros intens putrid. Se descriu forme fulminante, cu hemoragie pulmonară precoce, conducând la deces, în ciuda unei chimioterapii intensive şi corecte. Leucocitoza depăşeşte 20 000 elemente/mm^3.

Tabloul radiologic se caracterizează prin tendinţa extensivă a opacităţilor pulmonare, care iniţial sunt limitate la un segment sau lob (în ordinea frecvenţei: lobul inferior drept, inferior stâng, superior stâng) şi care ulterior pot invada un plămân întreg sau chiar ambii plămâni (fig. 8.21 A, B, C).

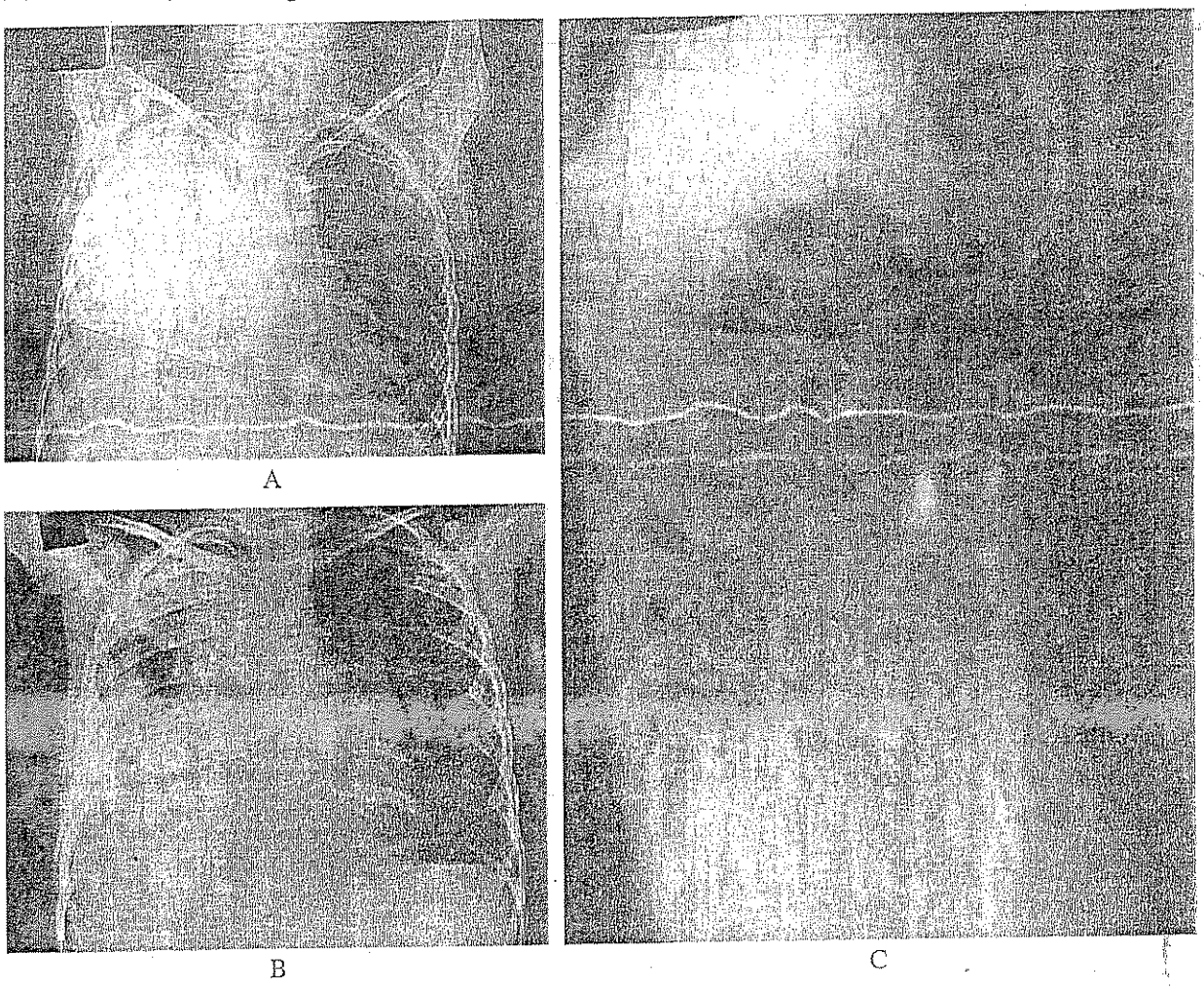


Fig. 8.21 – A: Supuraţie pulmonară cu germeni anaerobi (peptostreptococ) la un bolnav în vârstă de 5 ani. Opacitate pulmonară dreaptă întinsă, de intensitate mare, omogenă, care estompează conturul mediastinului. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti); B: Acelaşi caz în evoluţie, după drenaj pleural, opacitatea devine neomogenă prin prezenţa în interiorul ei a numeroase imagini hidroaerice de diferite dimensiuni; C: Acelaşi caz. Radiografie în incidenţă laterală.

Pierderile de substanţă se traduc prin zone multiple de hiperclaritate, de regulă sub 1 cm, neregulate şi inegal dezvoltate în sânul opacităţilor. Prin confluare zonele de escavare pot da naştere la cavităţi de dimensiuni mari, cu nivel de lichid. Pneumoniile necrozante se asociază în procent de 30-40% cu empiem pleural putrid. Particularitatea bolii este că necroza tisulară cu abces şi/sau pleurezie putridă apare după 7-14 zile de la debut, evoluţia pacienţilor cu afectare exclusiv parenchimatoasă este de 3-8 săptămâni, iar a celor care au şi pleurezie asociată se prelungeşte la 3-4 luni.

Tratamentul infecţiilor pulmonare cu germeni anaerobi. Principii de tratament:

- Terapia antimicrobiană este cea mai importantă verigă în tratamentul infecţiilor pulmonare cu anaerobi. Dintre antibioticele cu eficacitate crescută asupra germenilor anaerobi fac parte: clindamicina (20-40 mg/kg corp/zi i.v., p.o.), penicilina G în doză de 10-20 milioane U./m^2 i.v., cefoxitin (100-150 mg/kg corp/zi i.v.), cloramfenicol (50-100 mg/kg corp/zi), metronidazol (30 mg/kg corp/zi i.v. sau p.o.), amoxicilin-clavulanat (Augmentin – 20-40 mg/kg corp/zi i.v. sau p.o.), ciprofloxacină (15-20 mg/kg corp/zi i.v., p.o.), imipenem asociat cu amikacină (15 mg/kg corp/zi i.v.), gentamicină (5 mg/kg corp/zi i.v.) sau tobramicină (3-5 mg/kg corp/zi i.v.).
- Alegerea agentului antimicrobian se bazează pe: vârsta pacientului, anamneză, examenul clinic, examenul radiologic şi pe investigaţiile de laborator, mai ales pe culturi şi antibiogramă.
- Terapia trebuie prelungită, peste 2 luni, pentru a preveni recăderea.
- Tratamentul trebuie să dureze până la ameliorarea clinică (cel puţin 5-6 zile de afebrilitate) şi ameliorarea imaginii radiologice (care apare la cel puţin 10 zile de la evoluţia clinică favorabilă).
- Alături de terapia antimicrobiană este necesar şi drenaj pleural.

BOLILE PLEUREI

Carmen Zăpuciolu

Bolile pleurei se datorează acumulării de lichid, aer sau ţesut inflamator în cavitatea pleurală şi sunt reprezentate de pleurezii, pneumotorax şi pneumomediastin.

Pleureziile

Pleureziile sunt afecţiuni caracterizate prin dezvoltarea unui exsudat pleural în cantitate variabilă, liber sau închistat în cavitatea pleurală. Ele pot fi: uscate (pleurită), serofibrinoase şi purulente (empiem pleural).

Pleurezia uscată (pleurita)

Pleurita reprezintă inflamaţia pleurei viscerale, cu formarea şi depunerea de fibrină pe suprafaţa ei, ca urmare a proceselor parenchimatoase de vecinătate. Procesul este limitat la pleura viscerală. Se întâlneşte asociată cu pneumonii bacteriene acute, tuberculoză, boli de colagen.

Manifestările clinice sunt cele ale bolii de bază, principalul simptom fiind durerea accentuată de tuse, strănut, respiraţie profundă. Durerea poate determina poziţie antalgică, copilul stând în decubit lateral pe partea afectată, pentru a limita excursiile cutiei toracice. La examenul fizic se constată submatitate sau matitate, diminuarea murmurului vezicular, cu prezenţa frecăturii pleurale. Alteori pleurita poate fi asimptomatică, fiind o descoperire radiologică.

Diagnosticul diferenţial se face cu pleurodinia, traumatismul toracic cu fractură costală, tumori spinale, zona zoster, trichineloza, tuberculoza pulmonară.

Tratamentul va fi cel al afecţiunii în contextul căreia evoluează pleurita.

Pleurezia serofibrinoasă

Pleurezia serofibrinoasă este determinată de afectarea cavităţilor pleurale prin procese inflamatorii şi apariţia exsudatului pleural în cantitate mare, bogat în albumină, fibrină şi elemente celulare.

Etiologia pleureziilor serofibrinoase este reprezentată de infecţii (tuberculoză, germeni piogeni, în special pneumococ, Mycoplasma pneumoniae, abces supradiafragmatic), de afecţiuni cardiace şi circulatorii (insuficienţă cardiacă, embolie pulmonară, edem pulmonar, tromboză de venă cavă superioară), precum şi de afecţiuni diverse (tumori maligne intratoracice, leucoze, boală Hodgkin, artrită cronică ju-

venilă-forma sistemică, lupus, sarcoidoză, traumatisme).

Manifestările clinice: deoarece pleurezia serofibrinoasă este adesea precedată de pleurită, semnele şi simptomele de debut pot fi cele prezentate anterior. Pe măsură ce lichidul se acumulează în cavitatea pleurală, dispare durerea şi bolnavul devine asimptomatic atât timp cât colecţia rămâne în cantitate mică. La creşterea cantităţii de lichid din cavitatea pleurală apar: tuse, dispnee cu ortopnee, tahipnee, tiraj intercostal, cianoză. La examenul fizic se constată submatitate până la matitate, deplasarea mediastinului de partea controlaterală, diminuarea vibraţiilor vocale, diminuarea până la abolire a murmurului vezicular, suflu pleuretic sau tubopleuretic. Dacă lichidul nu este închistat, aceste semne pot varia cu schimbarea poziţiei. Aceste semne sunt mai puţin pregnante la sugar. În plus, copilul prezintă febră şi alterarea stării generale.

Investigaţii paraclinice: din punct de vedere radiologic se constată o imagine densă şi omogenă care voalează sinusul costodiafragmatic sau cardiofrenic sau se localizează interlobar, fie realizează o opacitate cu aspectul curbei Damoiseau. Echografia poate sesiza prezenţa de lichid în cavitatea pleurală.

Toracenteza reprezintă investigaţia care pune diagnosticul de certitudine. Analiza lichidului extras indică un exsudat sau transsudat. Exsudatul se caracterizează prin prezenţa proteinelor peste 3 g/dl, lactic dehidrogenaza peste 200 U.I./ml şi reprezintă o reacţie inflamatorie a pleurei. Transsudatul este un lichid clar, steril, incolor sau uşor gălbui, care apare ca rezultat al scăderii presiunii oncotice plasmatice. Apare în insuficienţa cardiacă congestivă, boli renale, malnutriţie şi conţine o cantitate redusă de proteine, sub 3 g/dl şi lactic dehidrogenaza sub 200 U.I./ml.

Evoluţia pleureziei serofibrinoase este fie către resorbţie rapidă, în câteva zile (în pneumoniile bacteriene bine tratate), fie că lichidul persistă mai mult timp (în cazul pleureziilor tuberculoase, din boli de colagen sau neoplazice), sau devine rapid purulent şi evoluează spre empiem. Alteori, între cele două foiţe ale pleurei se realizează aderenţe, iar pleura se îngroaşă şi apare pahipleurita.

Tratamentul este cel al bolii de bază. Odată pus diagnosticul, se face toracenteza şi se evacuează lichid atât în scop diagnostic, cât şi terapeutic. Dacă boala de bază este tratată adecvat, nu mai este necesară altă punctie evacuatoare. Dacă lichidul se reface şi bolnavul este dispneic se repetă toracenteza. Dacă pH-ul lichidului este sub 7,20, iar glucoza sub 50 mg/dl se va drena pe tub Petzer sau cateter de pleurostomie. Pacienţii cu pneumonii acute necesită, în plus, antibioterapie şi administrare de oxigen.

Pleurezia purulentă (empiemul pleural)

Aceasta constă în acumularea de puroi în cavitatea pleurală şi se datorează, cel mai adesea, asocierii cu pneumonia stafilococică şi cu Haemophilus influenzae. În pediatrie empiemul este mai des întâlnit la sugari şi la preşcolari şi se poate produce prin ruperea unui abces pulmonar în spaţiul pleural, prin plăgi toracice contaminate, secundar unei mediastinite sau prin contiguitate de la un abces intraabdominal. Empiemul pleural este produs de germeni aerobi (stafilococ auriu, Haemophilus influenzae, Streptococcus pyogenes, Diplococcus pneumoniae, Escherichia coli, Klebsiella, piocianic) şi de germeni anaerobi (fusobacterii, Bacteroides, peptostreptococ). Pleureziile purulente cu anaerobi pot apărea în urma unor intervenţii chirurgicale (apendicectomii, amigdalectomii), secundare infecţiilor bucodentare, corpilor străini intrabronşici şi pneumoniei de aspiraţie.

Manifestările clinice iniţiale sunt cele ale unei pneumonii bacteriene, care evoluează nesatisfăcător. Debutul este, de obicei, brutal, cu febră, anorexie, iritabilitate, eventual cu scaune diareice şi meteorism abdominal. Ulterior, boala evoluează cu sindrom toxic-infecţios, cu alterarea profundă a stării generale, facies toxic, buze prăjite, senzoriu modificat, stare de agitaţie până la comă pseudoencefalitică. Această stare ţine de hipoxia cerebrală, la care se adaugă tulburările electrolitice şi acidobazice. Uneori empiemul (ca cel din stafilococia pulmonară) poate evolua cu cord pulmonar acut, cu hepatomegalie şi edeme, cu stază renală, oligurie, cilindrurie şi şoc hipovolemic. Febra este prezentă aproape întotdeauna de la început, atingând valori de 39-40°C. Ea nu are un aspect caracteristic de la început, dar în momentul constituirii colecţiei purulente apare ca febră de tip septic. La areactivi, la imunodeprimaţi, convalescenţi de rujeolă, febra poate lipsi şi acest aspect traduce o evoluţie gravă. La bolnavii cu reactivitate bună, chiar sub tratament corect condus, febra persistă în primele 2-3 săptămâni. Manifestările caracteristice bolii sunt cele care ţin de afecta-

rea aparatului respirator. Simptomatologia pulmonară este deosebit de zgomotoasă şi variază în raport cu reactivitatea bolnavului şi cu prezenţa sau nu a complicaţiilor mecanice. Sindromul funcţional respirator este expresia insuficienţei respiratorii acute. El se situează pe prim plan. În faza de insuficienţă respiratorie acută compensată există dispnee expiratorie, geamăt expirator, bătăi ale aripilor nasului, tiraj moderat. Tusea este frecventă, uscată, spastică, moniliformă. Cianoza tegumentelor este discretă sau lipseşte. Hipoxemia este mică. Bioxidul de carbon nu este reţenţionat. Din cauza hipoventilaţiei există hipocapnie. În faza de insuficienţă acută respiratorie decompensată, dispneea se menţine cu tahipnee, amplitudinea respiratorie este din ce în ce mai mică, tirajul este important prin punerea în funcţiune a tuturor muşchilor accesori respiratori. Cianoza se intensifică şi se generalizează. Reţenţia de bioxid de carbon duce la hipersecreţie bronşică cu încărcare bronşică şi cu agravarea insuficienţei respiratorii. În plus, pot exista transpiraţii profuze ale extremităţii cefalice, tulburări senzoriale. Sindromul senzorial poate fi discret sau absent în formele grave finale, când bolnavul nu mai este în stare să reacţioneze, şi la convalescenţii anergici, de rujeolă sau de alte viroze grave, precum şi la nou-născuţi. Sindromul funcţional este deosebit de intens în stafilococia pleuropulmonară cu pleurezie masivă de mare cavitate, în formele de pneumotorax total, în forma buloasă, extensivă. Sindromul fizic este polimorf, în funcţie de forma clinică. La examenul obiectiv găsim matitate lemnoasă, diminuare de murmur vezicular la nivelul zonei de matitate, frecătură pleurală la debut, ulterior suflu pleuretic.

În forma cu piopneumotorax simptomatologia diferă în funcţie de bruscheţea instalării, mărimea colecţiei, dacă este închis, deschis sau cu supapă, dacă este total sau parţial. Debutul este brutal, cu durere toracică, tuse seacă frecventă, dispnee, cianoză, agitaţie sau poate fi un debut insidios.

La *examenul fizic* se constată imobilitatea hemitoracelui respectiv, bombarea spaţiilor intercostale, hipersonoritate în jumătatea superioară a hemitoracelui, cu matitate bazală deplasabilă la percuţie, corespunzător zonei de lichid. La auscultaţie murmurul vezicular este diminuat până la abolire. Când tot plămânul este colabat în hil, se auscultă suflu amforic, care se aude în ambii timpi ai respiraţiei, predominant în inspir. Dacă există cantitate mare de lichid, se produce deplasarea mediastinului şi a vaselor mari cu fenomene circulatorii grave, cu reducerea brutală a câmpului de hematoză şi insuficienţă respiratorie acută. Se adaugă insuficienţă cardiacă dreaptă, cu dispnee, hepatomegalie, turgescenţa venelor gâtului, stază circulatorie.

Investigaţii paraclinice: în empiemul pulmonar sunt importante aspectul radiologic, aspectul lichidului pleural, citologia, chimia, culturile. Radiografic se constată imagine hidroaerică cu nivel de lichid orizontal, plămânul colabat este împins către coloana vertebrală, unde apare ca un bont opac, iar mediastinul şi inima sunt împinse de partea sănătoasă. Poate apărea aspect de piopneumotorax, care poate fi bridat sau etajat datorită aderenţelor pleurale. Ca şi pleurezia simplă, piopneumotoraxul maschează prezenţa leziunilor parenchimatoase, ca urmare a colabării plămânului la hil. Leziunile redevin vizibile radiologic odată cu reexpansionarea plămânului prin drenaj. Complicaţiile pleureziei purulente, în absenţa drenajului, sunt reprezentate de fistulizare (fistulă bronhopleurală sau abcedare la perete), complicaţii locale (pericardită purulentă, abces pulmonar, peritonită secundară, osteomielită costală) şi complicaţii septice (meningită, artrită, osteomielită la distanţă, septicemie) (fig. 8.22 şi 8.23).

Tratamentul empiemului constă din drenajul colecţiei purulente şi antibioterapie la care se poate adăuga, în funcţie de gravitatea cazului şi un tratament imunomodulator (gamaglobulină i.v.) şi de echilibrare hidroelectrolitică, acidobazică, susţinere cardiacă. Antibioterapia se face în funcţie de germenul izolat şi antibiogramă cu unul sau mai multe

Fig. 8.22 – Opacitate pulmonară dreaptă, întinsă, neomogenă; prezenţa unei imagini transparente laterotoracic superior drept, cu nivel lichidian orizontal.

Fig. 8.23 – Acelaşi caz, după puncţie pleurală evacuatoare. Imagine transparentă, fără structură pulmonară, care ocupă jumătatea laterală a hemitoracelui drept. Opacitate laterotoracală şi la nivelul sinusului costodiafragmatic drept. Diagnostic: piopneumotorax într-un caz de pneumonie abcedată. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.)

antibiotice asociate, administrate i.v. timp de 3-4 săptămâni.

Drenajul pleural constituie gestul terapeutic primordial şi va fi efectuat înaintea oxigenoterapiei şi antibioticoterapiei. Puncţia pleurală poate fi simplă sau cu sifonaj. Puncţia pleurală simplă are ca scop evacuarea conţinutului patologic, urmată de spălătura cavităţii pleurale cu ser fiziologic. Puncţia pleurală cu sifonaj este un drenaj cu circuit închis şi se face când există o cantitate mai mare de lichid.

Legile drenajului pleural: 1) acul de abord toracic sau Petzer-ul trebuie să fie bine fixat la perete; 2) distanţa de la peretele toracic la borcan să fie de minimum 50 cm, iar tubulatura să nu facă bucle; 3) lichidul din borcan să nu depăşească un sfert din volumul borcanului; 4) borcanul să fie schimbat de 4 ori pe zi sau ori de câte ori este nevoie; 5) urmărirea frecventă a permeabilităţii tubulaturii.

Locul instalării drenului trebuie să fie suficient de sus, deoarece dacă este situat prea jos poate fi obstruat de hemidiafragmul respectiv sau de reexpansionarea porţiunii inferioare a plămânului. În această situaţie putem constata radiologic că, deşi nivelul lichidului este deasupra drenului, nu se face scurgerea prin el. Abordarea se va face în spaţiul III/IV intercostal la copilul mic şi sugar şi în spaţiul V intercostal la copilul mare. Dacă drenajul se instalează pe linia axilară posterioară, bolnavul culcat pe spate poate să cudeze drenul şi să-l facă ineficient. În colecţiile localizate, drenul se introduce numai după reperare radiologică. La copilul mare, anterior puncţiei, se pot administra barbiturice, algocalmin, pentru sedare, anestezie locală cu xilină sau Emla.

Toracenteza se efectuează cu ac gros de 0,5 mm şi lung de 8 cm, montat la o seringă de 10 mm. Poziţia bolnavului este şezând, cu mâna pe cap pentru a lărgi spaţiile intercostale sau, dacă starea clinică o cere, în decubit dorsal. Locul de puncţie se alege în funcţie de zona de maximă matitate sau în spaţiul V intercostal pe linia axilară posterioară, la copilul mare sau spaţiul III/IV intercostal, pe linia axilară medie la sugar. După ce se alege spaţiul se dezinfectează zona cu alcool iodat, se ia în mâna dreaptă seringa cu acul ataşat. Cu policele stâng se repereză marginea superioară a coastei inferioare şi se pătrunde cu acul în spaţiul intercostal. Dacă nu avem senzaţia de perforare a unei membrane (pleura) şi de pătrundere în gol, atunci se tatonează spaţiul cu pistonul seringii menţinut în aspiraţie. Reuşita puncţiei depinde de alegerea unui ac corespunzător, de grosimea peretelui toracic şi de existenţa unui lichid serocitrin sau purulent (vâscos). La toracenteză se recoltează într-o eprubetă 10 ml lichid pentru examen macroscopic, fizic, chimic, bacteriologic (culturi) şi citologic. În funcţie de cantitatea de lichid, de starea bolnavului, toracenteza poate fi urmată de instalarea unui sifonaj pleural. Cantitatea de lichid necesară de evacuat la prima sau următoarele puncţii depinde de o serie de factori. În pleurezia serofibrinoasă cu cantitate mică de lichid ne abţinem de la evacuare. Dacă este cantitate mare de lichid, se scoate atât lichid cât să nu antrenăm o presiune negativă mare, care s-ar putea transmite asupra plămânului şi mediastinului, situaţie în care bolnavul acuză tuse iritativă, oftează şi, dacă se continuă evacuarea, apar transpiraţii reci, paloare, lipotimie. Dacă lichidul este în cantitate mare şi sub presiune şi are tendinţa de a se evacua cu viteză mare (umplerea unui flacon de 250 ml în 10-15 minute) se va micşora viteza de curgere prin semipensarea tubulaturii, eventual oprirea curgerii prin pensare completă. În empiemele cu fistulă pleurobronşică se încearcă evacuarea întregii cantităţi de puroi. Dacă puncţia nu a reuşit, se repetă după un nou reperaj clinic şi radiologic, cu un ac mai gros. Eventual, dacă puroiul este mai gros şi nu curge prin ac, se poate încerca fluidifierea acestuia prin

introducerea în cavitatea pleurală a 5-10 ml ser fiziologic, cu seringa.

Incidentele puncţiei pleurale sunt: lezarea pachetului vasculonervos intercostal, înţeparea periostului, nepătrunderea acului în spaţiul pleural, înţeparea plămânului, cu următoarele accidente: pneumotorax traumatic, embolie gazoasă. Dacă pneumotoraxul poate fi uşor stăpânit, embolia gazoasă poate duce la deces, în timp scurt.

Drenajul în circuit închis constă în introducerea capătului exterior al tubului de dren într-un vas cu apă, astfel ca orificiul tubului să se găsească permanent sub nivelul de lichid din borcan.

Aspiraţia pleurală activă se realizează prin cuplarea tubului de dren la o sursă de vid.

Pleurotomia se face dacă consistenţa puroiului este prea mare, dacă piopneumotoraxul este sub presiune datorită unei bronhii larg deschise în cavitatea pleurală sau, dacă după o săptămână de drenaj pe ac, evoluţia este staţionară. Avantajele pleurotomiei sunt: evacuarea mai completă a produselor patologice, este o cale mai largă pentru un tratament endopleural, este mai puţin iritantă pentru plămânul subiacent şi poate fi menţinută vreme mai îndelungată decât sifonajul pe ac.

Când drenajul pleural este ineficient şi pe tub nu se scurg nici aer, nici exsudat, se încearcă, cu blândeţe, înlăturarea agentului obstruant, care poate fi un cheag de sânge, dop fibrinocelular, sfaceluri tisulare. Acest lucru se face prin aspirare cu seringa şi introducerea de ser fiziologic. Manevrele trebuie făcute cu respectarea regulilor de asepsie, deoarece ele cresc riscurile infecţiei exogene iar, uneori, această manevră poate duce la decolări pleurale neaşteptate. Dacă pe ac sau tubul de dren vine sânge trebuie să ne punem problema dacă nu s-a produs lezarea parenchimului pulmonar, ceea ce ne obligă să mai retragem acul din cavitatea pleurală, eventual să suprimăm drenajul.

Evoluţia în timp a drenajului pleural este: faza de dren activ, când pe tub se scurge permanent exsudat sau aer; etapa a doua, de perioadă oscilatorie, când din cavitatea pleurală drenează intermitent cantităţi mici de aer sau exsudat iar lichidul din borcan are tendinţa să ascensioneze pe tubul de dren; etapa a treia, perioada de suprimare a drenului, când încetează oscilaţiile în tubulatură.

Prognosticul pe termen lung al empiemului corect tratat este excelent, dar pot exista disfuncţii restrictive uşoare.

Pneumotoraxul

Pneumotoraxul este o afecţiune care se întâlneşte la orice vârstă şi constă din prezenţa aerului în cavitatea pleurală. La nou-născut este mai frecvent la sexul masculin şi la nou-născutul la termen şi post-termen decât la prematur. Incidenţa este mai mare la cei care au suferit manevre de resuscitare şi la cei cu afecţiuni pulmonare. Pneumotoraxul la nou-născut poate fi şi spontan (idiopatic) sau secundar unei boli pulmonare (emfizem lobar gigant, ruptura unui chist pulmonar congenital). Pneumotoraxul asimptomatic poate apărea la 1-2% din nou-născuţii la termen.

Prin ruperea alveolelor, aerul pătrunde în spaţiul interstiţial pulmonar, de unde fuzează prin ţesutul conjunctiv peribronşic şi perivascular până la baza plămânului. Dacă volumul de aer este suficient de mare, poate conduce la emfizem mediastinal, pneumomediastin, pneumotorax sau emfizem subcutanat. Pneumotoraxul sub presiune apare când acumularea de aer în cavitatea pleurală este mai mare decât presiunea atmosferică. La sugar şi copil pneumotoraxul se poate asocia cu un empiem pleural, abces pulmonar, gangrenă, ruptură de chisturi sau bule de emfizem (în astmul bronşic), corpi străini intrabronşici, traumatism toracic, limfoame sau alte malignităţi. Există familii cu pneumotorax la mai mulţi membri cu debut la diverse vârste. Pneumotoraxul poate apărea după acupunctură.

Manifestările clinice ale unui pneumotorax asimptomatic la nou-născut sunt hipersonoritatea şi diminuarea murmurului vezicular. Pneumotoraxul simptomatic se manifestă diferit în raport de întinderea sa. Debutul este, de obicei, brusc, cu durere toracică, dispnee cu cianoză, sindrom funcţional respirator intens, alterarea stării generale. *Examenul fizic* evidenţiază hipersonoritate pulmonară (timpanism), asimetria celor două hemitorace, diminuarea vibraţiilor vocale la nivelul plămânului afectat; laringele, traheea şi inima pot fi împinse de partea sănătoasă.

Diagnosticul pozitiv se pune pe radiografia pulmonară, unde se vede hipertransparenţă pulmonară, cu colabarea plămânului în hil (fig. 8.24 şi 8.25).

Diagnosticul diferenţial se face cu emfizemul pulmonar localizat sau generalizat, emfizemul bulos gigant, chisturi aeriene congenitale pulmonare, her-

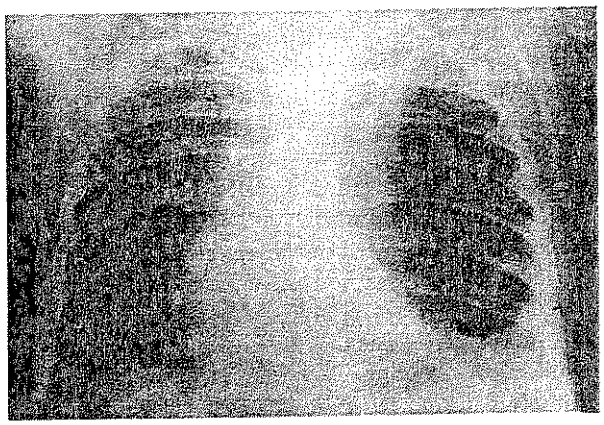


Fig. 8.24 – Imagine transparentă care ocupă aproape întreg hemitoracele stâng, fără structură pulmonară. Mediastinul este deplasat (împins) către dreapta. Diagnostic: pneumotorax stâng. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.)

Fig. 8.25 – Imagine hipertransparentă la nivelul câmpului pulmonar drept. Drenaj pleural cu Petzer. Diagnostic: pneumotorax drept drenat. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.)

nia diafragmatică, hiperinflaţia compensatorie cu atelectazie controlaterală, distensia gazoasă a stomacului.

Tratamentul variază în funcţie de extinderea pneumotoraxului şi de boala de bază. Un pneumotorax mic sau moderat se poate rezolva fără tratament. Administrarea de oxigen 100% poate grăbi resorbţia aerului prin creşterea presiunii azotului între aerul pleural şi cel sanguin. Durerea pleurală necesită administrare de analgetice. Se poate administra codeină, dar trebuie avut în vedere efectul depresor pe centri respiratori. În cazul pneumotoraxului masiv se face drenaj pleural.

Chilotoraxul

Chilotoraxul se produce prin scurgerea de limfă din canalul toracic limfatic în cavitatea pleurală. Incidenţa sa a crescut odată cu creşterea numărului de intervenţii chirurgicale pentru malformaţii congenitale de cord. Aproximativ 50% din chilotoraxuri provin din ruptura canalului toracic, iar în alte situaţii este generat de traumatism toracic, metastaze primare intratoracice, compresii prin tumori sau adenopatii, limfangiectazie, boală pulmonară restrictivă, tromboza ductului sau venei subclavii, tromboza venei cave superioare, anomalii congenitale ale sistemului ductal.

Chilotoraxul este rareori bilateral, de obicei, este pe partea stângă. Semnele şi simptomele sunt cele datorate prezenţei de lichid în cavitatea toracică.

Diagnosticul pozitiv se pune prin toracenteză care evidenţiază un lichid lăptos ce conţine grăsimi, proteine, limfocite etc.; la nou-născut lichidul este clar. Un test edificator este demonstrarea conţinutului de trigliceride şi colesterol.

O bună parte din cazurile întâlnite la sugar se pot vindeca spontan. În alte situaţii pot fi necesare puncţii repetate, deoarece lichidul se reface rapid. În plus se recomandă repaus la pat, restricţie de lipide în alimentaţie (sau produsul Portagen[1]), un aport caloric adecvat, vitaminoterapie, eventual ligatura chirurgicală a canalului toracic (< 20% din cazuri).

Hidrotoraxul

Hidrotoraxul reprezintă acumularea de lichid cu densitate scăzută (1015) în cavitatea pleurală, de origine neinflamatorie. El conţine o cantitate mică de proteine şi de celule. Se asociază cu acumulare de lichid şi în alte regiuni ale corpului, precum cavitatea peritoneală, ţesutul subcutanat. Hidrotoraxul este asociat cu boli cardiace, renale, edeme carenţiale, obstrucţii venoase prin neoplasm, adenopatii sau aderenţe. El este de obicei bilateral în bolile renale şi edemele carenţiale, iar în afectarea miocardului este mai frecvent pe partea dreaptă. Manifestările clinice sunt cele descrise la pleurezia serofibrinoasă. Tratamentul este cel al bolii de bază, drenajul pleural fiind rareori necesar.

[1] Vezi capitolul 5 „Formule speciale".

Hemotoraxul

Hemotoraxul reprezintă acumularea de sânge în cavitatea pleurală. Cauzele de hemotorax sunt reprezentate de: eroziunea unui vas de sânge asociată cu un proces inflamator (tuberculoză), o complicaţie a unor anomalii congenitale, precum sechestraţia pulmonară, malformaţiile arteriovenoase pulmonare, neoplasmul intratoracic, discraziile sanguine, traumatismul toracic, intervenţii chirurgicale toracice, ruperea unui anevrism. Hemotoraxul reprezintă o afecţiune rară la copil. Atunci când se asociază cu pneumotoraxul alcătuieşte hemopneumotoraxul. Diagnosticul pozitiv se pune prin toracenteză. Tratamentul poate necesita intervenţie chirurgicală pentru a opri sângerarea şi transfuzii de sânge. În evoluţie poate apărea o boală pulmonară restrictivă, secundară, prin depuneri de fibrină. Rezolvarea acesteia se poate face prin decorticare.

Bibliografie

BROOK J., FRAZIER E.H.: Aerobic and anaerobic microbiology of empiema. A retrospective review into military hospitals. Chest (SUA) 1993; 103(5):1502-7.

DEBEUGNY P., CANARELLI J.P., GIARD H., RICARD J., BONNEVALLE M., DAMBRON P.: Chest injuries in children. Apropos of 93 cases. Ann. Chir. 1991; 45(7):549-59.

FUKASAWA M., ORITA M., INUIT K., HIROOKA S., JIJIMA Y., WASHIO M.: Supurative mediastinitis after open heart surgery: in comparison between infants/children and adults. Kzobu Geka (Japonia) 1993; 46(2):124-8.

GUYOT E., BRODIER C., FORESTIER M., CHAUVET P., CHEMLA C., PORET S.: Gigant subcutaneous emphysema, pneumothorax and pneumomediastinum occuring in a 4 month-old infant recovering from anesthesia following surgery of a cleft palate. Cah. Anesth. 1991; 39(7):495-8.

HASSAN I., MABOGUNJE O.: Pediatric empyema in Zair. Ann. Trop. Pediatr. 1992; 12:265-71.

KNIGHT G. J., CARMAN P.G.: Primary staphylococcal pneumonia in childhood: a review of 69 cases J. Pediatr. Child. (Australia) 1992; 28(6):447-50.

LEWIS T. KATHERINE, BUSKSTEIN A.D.: Parapneumonic empyema in children. Diagnosis and management. Am. Family Physician 1992; 46(5):1443-55.

MAHALU W., NATHOO K.J.: Empyema in children: a review of 52 cases. Centr. Afr. J. Med. 1992; 38(4):136-9.

MORI T., EBE T., TAKAHASHI M., FUJII R.: A clinical study on cefditoren pivoxil granules in the pediatric field. Jpu. J. Antibiot. (Japan) 1993; 32(4):278-84.

NELSON W.E.: Textbook of Pediatrics. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1993.

TUMWINE J.K.: Lung absecess in children in Harare. East Afr. Med. J. (Kenia) 1992, 69(10):547-9.

VARLET F., LAVOCAT M. P., TEYSSIER G., CHAVRIER Y., ALLARD D.: Mediastinite aigüe purulente non traumatique. Pediatrie 1992; 47(7-8):531-4.

VINDEL A., TRINCADO P., DE NICOLAS M., GOMEZ E., BOURGON M., NIETO S.: Hospital infections in Spain. Staphilococcus aureus (1978-1991). Epidemiol. Infect. 1993; 110(3):533-41.

BRONŞIOLITA ACUTĂ

Ioan Cernătescu

Este cea mai frecventă infecţie virală a tractului respirator inferior ce apare la sugar (de regulă) şi la copilul mic (sub vârsta de 2 ani) şi care este consecinţa unei *obstrucţii inflamatorii* la nivel bronşiolar. Are o incidenţă mare la 6 luni, cu predilecţie la sugarii cu boli preexistente (cardiace, pulmonare sau imunologice), şi un pronunţat caracter sezonier (apărând în epidemii, în lunile de iarnă). De mai bine de 40 ani se cunoaşte că virusul sincitial respirator (VSR) este principalul agent etiologic al bronşiolitei. Tot de atunci opţiunile terapeutice, cu câteva excepţii, au rămas şi sunt, încă, controversate. Relaţia bronşiolită-astm este de notorietate.

Etiologie şi epidemiologie. Aşa după cum s-a menţionat, VSR este agentul cauzal major în peste 50% din cazurile de bronşiolită acută la sugar. (VSR are două subtipuri: tipul A, care este mai frecvent şi tipul B, deseori coexistând.) Această incidenţă, apreciată ca foarte mare este specifică numai acestui tip de virus. Din acest punct de vedere (dar nu numai, mai ales în ceea ce priveşte prognosticul) apare logică disocierea bronşiolitei acute la sugar în 2 entităţi etiologice: bronşiolita cu VSR şi bronşiolita fără VSR – în care au fost identificate alte virusuri: virusul paragripal 3, unele tipuri de adenovirusuri (bronşiolita cu adenovirusuri poate conduce la apariţia unei complicaţii severe şi trenante, bronşiolita obliterantă) sau mycoplasma. Studiile epidemiologice efectuate au confirmat caracterul epidemic, sezonier al bronşiolitei sugarului în ţara noastră (care are un climat temperat), unde VSR pare a fi de asemenea cel mai frecvent agent etiologic în bronşiolita acută a sugarului.

În general, incidenţa infecţiilor cu VSR creşte cu vârsta de la 50% la sugar, la 80% la 2 ani şi chiar peste acest procent la vârsta de 3 ani. Cu toate acestea incidenţa maximă a bronşiolitei acute este menţionată mai ales la vârsta de sugar. Fără îndoială, la această vârstă intervin o serie de factori de risc care sunt favorizanţi (tabelele 8.XI şi 8.XII).

TABELUL 8.XI

FACTORI DE RISC CARE FAVORIZEAZĂ OBSTRUCŢIA BRONŞICĂ

- Imaturitatea musculaturii netede bronşiolare.
- Hiperplazia glandelor mucoase cu hipersecreţie de mucus[1].
- Existenţa la unii sugari a unor modificări pulmonare funcţionale pulmonare[2] (o uşoară scădere a rezistenţei elastice şi a conductanţei pulmonare).
- Coastele sunt orizontalizate, iar diafragmul are un număr redus de fibre musculare.
- Ventilaţia colaterală este deficitară (număr redus de pori Kohn şi canale Lambert).

[1] Prezenţa unui edem de 1 mm pe suprafaţa epiteliului bronşic compromite cu 50% calibrul lumenului bronşic la sugar.
[2] Sugarii cu funcţie pulmonară anormală depistată la scurt timp de la naştere pot avea o predispoziţie pentru dezvoltarea unor boli bronhoobstructive cu wheezing.

TABELUL 8.XII

FACTORI DE RISC CARE INFLUENŢEAZĂ INCIDENŢA ŞI SEVERITATEA INFECŢIILOR CU VSR

- Prematuritatea
- Boli cronice cardiopulmonare
- Sindroame de imunodeficienţă
- Malnutriţia (inclusiv deficitul de vitamină A)
- Contactul cu membrii familiei care au „viroze respiratorii"
- Absenţa alimentaţiei naturale
- Persistenţa VSR în secreţiile nazale
- Condiţii socioeconomice precare

Fiziopatologie. Insuficienţa respiratorie, mai mult sau mai puţin severă, care se manifestă în perioada de stare a bronşiolitei acute este consecinţa obstrucţiei bronşiolare de tip inflamator (fig. 8.26).

Tablou clinic. Primele simptome de boală sunt nespecifice: coriza seromucoasă, diminuarea apetitului, eventual febră. După 1-2 zile apare tusea, iar febra se poate accentua (deşi aceasta poate lipsi). Tusea este frecventă, spastică, cu caracter paroxistic. Treptat încep să apară semne clinice de insuficienţă respiratorie acută, care în formele uşoare şi medii ale bronşiolitei acute se manifestă prin polipnee, 50-60 respiraţii/minut, tiraj şi wheezing. Refe-

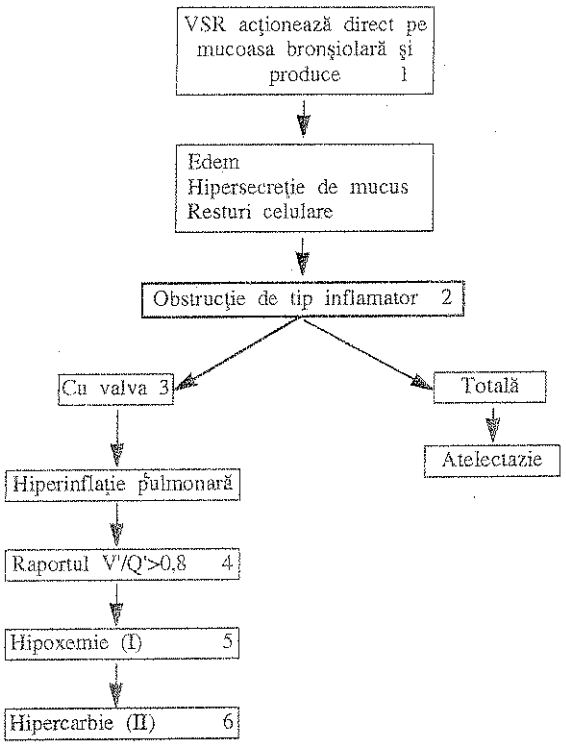


Fig. 8.26 – Mecanismele fiziopatologice din bronşiolita acută.
1. VSR are un tropism specific numai bronşiolar? Probabil că nu, dar consecinţele acţiunii şi la acest nivel sunt mult mai accentuate (vezi factorii de risc ce favorizează bronhoobstrucţia).
2. Relaţia bronşiolită-inflamaţie. Examinarea lichidului de spălătură bronhoalveolară prelevat de la bolnavii cu bronşiolită acută a arătat o concentraţie semnificativ crescută de neutrofile (70%). Numărul de celule CD8+ este relativ mic, iar raportul CD4+/CD8+ este de 15:1. Au fost evidenţiate nivele crescute ale moleculelor de adezivitate celulară (ICAM-1:Intracellular Adesivity Molecule-1). Proteina cationică eozinofilică (PCE), care este un marker important al inflamaţiei a fost de asemenea evidenţiată. Au fost detectate concentraţii crescute de IgE şi triptază ca răspuns la infecţia cu VSR. Aceste date sugerează că inflamaţia din bronşiolita acută este mediată în principal de neutrofile, dar şi de activitatea citotoxică a limfocitelor şi a PCE.
3. Obstrucţie cu valva. Procesul inflamator din bronşiolita acută are drept consecinţă o reducere a calibrului bronşiolar, care se accentuează în expir. Consecinţa: încarcerarea aerului şi deci hiperinflaţie pulmonară.
4. Raportul V'/Q': ventilaţie/perfuzie se modifică, în bronşiolita acută, prin hipoventilaţie, conducând la insuficienţa respiratorie.
5. Hipoxemia este precoce (în funcţie şi de gravitatea obstrucţiei bronşiolare).
6. Dacă obstrucţia este progresivă se instalează hipercarbia cu acidoză gazoasă, deci un sindrom de hipoventilaţie alveolară.

ritor la acest ultim simptom se constată că există forme de bronşiolită fără wheezing. În formele severe de boală, insuficienţa respiratorie se agravează: polipneea ajunge la 80 respiraţii/minut şi chiar mai mult, apar bătăi preinspiratorii ale aripioarelor nazale, tiraj important cu balans toracoabdominal, dispnee cu wheezing.

Examenul fizic pulmonar arată: hipersonoritate pulmonară, diminuarea murmurului vezicular, expirul este prelungit, raluri crepitante fine în ambele câmpuri pulmonare. Atenţie! Diminuarea accentuată a murmurului vezicular presupune o obstrucţie bronşiolară foarte severă şi este un semn care autorizează măsuri de terapie intensivă deosebite.

Există o falsă hepatosplenomegalie produsă prin coborârea diafragmelor (secundară emfizemului obstructiv generalizat) şi care conduce pe cei neavizaţi la diagnosticul eronat de insuficienţă cardiacă congestivă. Aceasta însoţeşte mai ales acele bronşiolite acute care apar pe fondul unor boli cardiopulmonare preexistente.

Polipneea şi diminuarea aportului oral de lichide (prin dificultăţile de alimentaţie şi scăderea apetitului) pot conduce la instalarea unui sindrom acut de deshidratare, care trebuie monitorizat pe toată perioada de stare a bolii.

În tabelul 8.XIII sunt prezentate simptomele şi semnele clinice definitorii ale bronşiolitei acute.

TABELUL 8.XIII

PRINCIPALELE SIMPTOME ŞI SEMNE CLINICE DIN BRONŞIOLITA ACUTĂ

- Debut cu o infecţie acută de căi respiratorii superioare
- Tahipnee
- Hiperinflaţie
- Tiraj
- Raluri crepitante fine
- ± Wheezing

Investigaţii paraclinice şi de laborator. Radiografia pulmonară este obligatorie şi foarte sugestivă. Imaginea tipică este aceea a unui emfizem obstructiv generalizat cu hipertransparenţă, coborârea diafragmelor, coastele sunt orizontalizate, spaţiile intercostale lărgite, uneori cu hernierea parţială a lobilor superiori în mediastin. Prezenţa unor opacităţi segmentare reprezintă de fapt atelectazii, care sunt observate în 30% din cazurile de bronşiolită acută. Aceste imagini radiologice ridică probleme de diagnostic diferenţial cu pneumonia bacteriană. Leucograma nu este relevantă; leucopenia şi limfopenia, caracteristice bolilor virale nu sunt obişnuit observate în bronşiolita acută. Dozarea gazelor sanguine şi determinarea saturaţiei în oxigen sunt foarte importante pentru obiectivarea insuficienţei respiratorii şi mai ales pentru monitorizarea acesteia.

Identificarea virusului (agent cauzal) este dificilă şi foarte costisitoare în condiţiile actuale de dotare din ţara noastră. Sunt situaţii când aceste determinări sunt necesare (bronşiolita asociată cu boli preexistente). Se pot folosi 2 metode: imunofluorescenţa pentru detectarea antigenică a virusului în secreţiile nazale sau dozarea titrului de anticorpi serici la 2 intervale succesive de timp pentru a aprecia dacă titrul acestora creşte semnificativ.

Diagnostic diferenţial. În practică două sunt cele mai importante probleme de diagnostic diferenţial, şi anume: bronhopneumonia asociată cu hiperinflaţie (1) şi astmul bronşic (2).

1. Este foarte dificil de a face o distincţie precisă între acest tip de pneumonie bacteriană şi bronşiolită, mai ales dacă ultima se asociază cu atelectazii. Sindromul de condensare din bronhopneumonie este destul de sugestiv (matitate, raluri crepitante, bronhofonie, respiraţie suflantă) ca şi imaginea radiologică (opacitate micronodulară, macronodulară, pseudolobară etc.). Ţinând cont de aceste date ar fi mult mai prudent ca, atunci când diagnosticul de bronşiolită este nesigur, să se administreze totuşi şi antibiotice.

2. O bronşiolită recurentă poate fi de fapt un astm bronşic dacă sugarul are un istoric familial sugestiv, iar medicaţia bronhodilatatoare are efecte favorabile imediate.

Evoluţie şi prognostic. Perioada critică a bolii se situează în primele 24-72 ore de la debut, când insuficienţa respiratorie poate fi severă, însoţită de acidoza gazoasă necompensată. Sindromul de deshidratare poate fi agravat paralel cu insuficienţa respiratorie.

După acest interval de timp, evoluţia este favorabilă, cu vindecare în aproximativ 7-12 zile. Riscul infecţiilor bacteriene secundare este destul de redus (bronhopneumonie), dar otita medie acută apare cu o frecvenţă de 60% în primele 10 zile de boală, 14% din cazuri având şi supuraţie (Diplococcus pneumoniae şi Haemophilus influenzae fiind germenii cel mai frecvent identificaţi). Mortalitatea este de 1-2% şi poate fi rezultatul unei perioade pre-

lungite de apnee sau al unei acidoze gazoase grave, necompensată. Mortalitatea poate creşte la 3% în cazurile la care bronşiolita apare la sugari cu boli preexistente cardiopulmonare. Prognosticul este foarte bun în general. În timp putem identifica persistenţa unei „boli bronhoobstructive tranzitorii" şi/sau a unei hiperreactivităţi bronşice postbronşiolită, cu alte cuvinte ne referim la relaţia **bronşiolită-astm.**

Indiscutabil sunt o serie de elemente comune între aceste 2 boli:

- Tabloul clinic al unei bronşiolite acute cu wheezing nu poate fi deosebit de o manifestare astmatică.
- Din punct de vedere fiziopatogenic sunt unele celule inflamatorii comune: PCE, CD4/CD8, ICAM-1, limfocitele T-helper.
- Nivele crescute de IgE specifice sunt întâlnite atât în astm, cât şi în bronşiolita cu wheezing.
- În ambele boli se pot identifica anomalii funcţionale preexistente.

Rolul bronşiolitei în dezvoltarea ulterioară a astmului este încă neclar. Multe studii au arătat că sugarii cu bronşiolită vor avea un risc crescut pentru astm, dar alte studii au arătat că acest risc este relativ mic. Copiii cu bronşiolită cu VSR au aceeaşi predispoziţie genetică pentru boli bronhoobstructive ca şi cei din populaţia generală. Tabloul clinic, măsurătorile funcţiei pulmonare, ca şi determinarea markerilor inflamatori sunt necesare pentru a distinge diferitele grupuri de boli bronhoobstructive. Examinarea (din acest punct de vedere) a sugarilor la scurt timp după al 2-lea episod de obstrucţie bronşică şi reexaminarea la vârsta de 2 ani vor conduce la unul din următoarele diagnostice clinice: astm definit, astm posibil şi astm infirmat. La copiii cu istoric de boli bronhoobstructive şi hiperreactivitate bronşică, evidenţierea creşterii markerilor inflamatori este sugestivă pentru diagnosticul de astm. Studii prospective, pe termen lung, efectuate la copiii care au avut bronşiolită cu VSR sub vârsta de 1 an, au demonstrat că incidenţa astmului nu a fost mai mare decât la restul populaţiei. Pe de altă parte însă, ca urmare a bronşiolitei cu VSR mulţi dintre aceştia vor avea episoade de wheezing recurent care vor scădea progresiv în următorii 2-4 ani.

Această constatare sugerează faptul că aceşti copii au căile aeriene de dimensiuni mai mici, explicând astfel anomaliile funcţionale preexistente. Această modificare anatomică, particulară unora dintre sugari explică (în parte) de ce aceştia vor face bronşiolită dacă vor fi infectaţi cu VSR. Bronşiolita cu VSR la sugar poate constitui un factor predispozant pentru astm, dacă există anomalii funcţionale preexistente şi predispoziţie genetică (inclusiv dermatită atopică). După vârsta de 1 an bronşiolita cu VSR poate induce o hiperreactivitate bronşică nespecifică.

Tratament. La sugar, diagnosticul de bronşiolită acută determină internarea în spital. Pe cât posibil este necesară o monitorizare electrolitică (ionogramă sanguină), acidobazică (dozarea gazelor sanguine şi a saturaţiei în oxigen), posibilităţi de rehidratare i.v. iar în unele cazuri foarte grave măsuri de asistenţă ventilatorie cu presiune constant pozitivă.

Principalele opţiuni terapeutice precum şi procentul de utilizare pot fi observate în fig. 8.27.

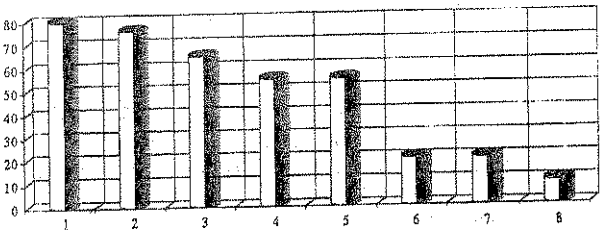


Fig. 8.27 – Opţiuni terapeutice în bronşiolita acută a sugarului. 1. Medicaţie bronhodilatatoare (beta$_2$-adrenergice în aerosoli). 2. Oxigenoterapie. 3. Hidratare i.v. 4. Antibiotice. 5. Corticoterapie. 6. Terapie intensivă. 7. Ventilaţie asistată. 8. Ribavirin.

Măsurile terapeutice importante constau din:
- hidratare orală sau i.v.;
- aspiraţia secreţiilor;
- oxigenoterapie.

Tratamentul simptomatic: medicaţie bronhodilatatoare şi corticoterapie.

Medicaţia bronhodilatatoare. Este alcătuită din:
- beta$_2$-adrenergice;
- adrenalină racemică;
- teofilină;
- ipratropium.

Beta$_2$-adrenergicele, sub formă de aerosoli este medicaţia cea mai folosită în tratamentul bronşiolitei acute. Cu toate acestea, rezultatele sunt controversate. Eficacitatea salbutamolului nu a putut fi dovedită prin metaanaliză: aprecierile clinice (scorul) au fost favorabile, la 72 ore de la începerea tratamentului, durata medie de spitalizare neinfluenţată, iar

monitorizarea saturaţiei în oxigen neconcludentă. Salbutamolul se foloseşte în doză de 0,1-0,15 mg/kg sub formă de aerosoli presurizaţi (MDI-Metered Doses Inhaled) sau de nebulizări (între aceste două metode nu există o diferenţă semnificativă în privinţa rezultatelor).

Adrenalina racemică se pare că este mai benefică, în sensul că reduce secreţiile, dar se poate însoţi de efecte secundare. Doza este de 0,25-0,5 ml din soluţia 2,25% diluată în 2 ml de soluţie salină şi administrată în aerosol, care poate fi repetată de 2-3 ori/zi.

Teofilina este o medicaţie foarte frecvent utilizată în bronşiolita sugarului. Pentru obţinerea efectului bronhodilatator, doza trebuie să fie de 20 mg/kg, ceea ce necesită, pentru a fi în deplină siguranţă, determinarea concentraţiei serice. Dacă se foloseşte doza de 10 mg/kg, doză care este acceptată de marea majoritate a pediatrilor, atunci trebuie precizat că efectele scontate vor fi numai antiinflamatorii şi acestea se vor instala într-un timp mai îndelungat.

Bromura de ipratropium se foloseşte deseori la sugarul cu sindrom bronhoobstructiv, deoarece practic nu are efecte secundare. Sub tratament se constată o ameliorare atât clinică, cât şi a saturaţiei în oxigen (aceasta apare după 20 min de la administrare). Doza este de 15 picături de 3 ori/zi din soluţia 0,25%, administrate în aerosol cu ser fiziologic.

Corticoterapia. Se pune întrebarea dacă există raţiuni pentru folosirea acestei medicaţii în bronşiolita cu VSR. Răspunsul este afirmativ, deoarece în acest tip de bronşiolită există o imunopatogeneză inflamatorie (cu participarea IgE, a eozinofilelor şi limfocitelor T-helper) sugerând o relaţie strânsă cu astmul bronşic. În acelaşi timp, ar fi de luat în considerare o analogie cu alte infecţii respiratorii acute (a se vedea crupul laringian).

Indicaţiile corticoterapiei în bronşiolita acută sunt următoarele:

1. Tratamentul fazei acute, dar numai în formele severe de bronşiolită, care necesită ventilaţie asistată.

2. Prevenirea episoadelor de wheezing postbronşiolită. Dacă acestea debutează de la vârsta de 6 luni, atunci nebulizările de budesonid nu au efect preventiv; dacă debutează imediat după o bronşiolită contractată la vârsta de 1 an, atunci aceste nebulizări se pare că ar avea efect preventiv.

3. Tratamentul wheezingului indus de VSR la copilul preşcolar. Folosirea prednisonului ar avea unele efecte favorabile privind reducerea duratei episodului de wheezing, dar în general nu influenţează frecvenţa episoadelor.

Folosirea hemisuccinatului de hidrocortizon administrat i.v., indiferent de forma clinică a bronşiolitei acute, nu pare să scurteze evoluţia firească a bolii (7-12 zile).

Antibioterapia. Teoretic nu ar avea indicaţie (bronşiolita fiind o boală virală). Practic însă, la sugarul de vârstă mică, cu risc crescut de infecţii este obligatorie administrarea de antibiotice.

Agenţii antivirali. Ribavirina este un analog sintetic al guanisinei, cu o largă folosire in vitro ca agent antiviral. Are efecte imunosupresive, dar şi de reducere a interleukinelor IL-1, IL-6, IL-8, care apar ca răspuns la acţiunea directă a VSR. Acest medicament are o toxicitate destul de mare, se administrează sub formă de aerosoli prin metode mai complexe şi este foarte scump. Din aceste cauze este folosit numai la sugarii cu risc (în special cei cu imunodeficienţe asociate).

Imunizarea specifică. Există suficiente argumente pentru folosirea unor vaccinuri în bronşiolita cu VSR dacă se are în vedere numărul mare de îmbolnăviri anuale, precum şi riscul unei mortalităţi crescute la sugarii cu boli preexistente sau prematurii cu greutate mică. Deocamdată vaccinarea reprezintă încă o perspectivă, sperăm cât mai apropiată, deşi experimental s-a folosit un vaccin cu VSR viu atenuat. În prezent se folosesc metode de imunizare pasivă cu imunoglobulină VSR administrată i.v. în doză de 750 mg/kg/lună, în perioadele sezoniere, la sugarii cu risc: displazie bronhopulmonară, şi prematur. Un al doilea preparat este Synagis, produs prin inginerie genetică şi care este de 50-100 ori mai eficace decât imunoglobulina i.v. Synagis conţine anticorpi umanizaţi monoclonali din grupa IgG1K produs prin recombinarea ADN-ului prin acţiunea directă asupra proteinei F din VSR. Se administrează 15 mg/kg/lună, în timpul sezonului cu incidenţă maximă a VSR.

Bibliografie

ANDRADE M.A., HOBERMAN A., GLUSTEIN J., PARADISE J.L., WALD E.R.: Acute otitis media in children with bronchiolitis. Pediatrics 1998; 101 (4 Pt 1):617-619.

CARLSEN K.H.: Efficacy of beta$_2$-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. Eur. Respir. Top. 1998; 4:23.
CERNĂTESCU I.: Bronşiolita acută: Actualităţi. Med. modernă 1997; 4(5):247-250.
EVERARD M.L., FOX G., WALS A.F.: Tryptase and IgE concentration in the respiratory tract of infants with acute bronchiolitis. Arch. Dis. Childhood 1995; 72(1): 64-9.
KELLNER J.D., OHLSSON A., GADOMSKI A.M., WANG E.E.: Efficacy of bronchodilatator therapy in bronchiolitis – a meta-analysis. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1996; 150(11):1166-72.
OYMAR K., BJERLONES R.: Differential patterns of circulating adhesion molecules in children with bronchial asthma and acute bronchiolitis. Pediatr. Allergy Immunol. 1998; 9(2):73-9.
RAES M., PEETERS V., ALLIET P., GILLIS P., KORTLEVEN J., MAGERMAN K., RUMMENS J.L.: Peripheral blood T and B lymphocyte subpopulations in infants whith acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. Pediatr. Allergy Immunol. 1997; 8(2):97-102.
SIGURS N., BJARNASON R., SIGURBERGSSON F.: Eosinophil cationic protein in nasal secretion and in serum and myeloperoxidase in serum in RSV bronchiolitis: relations to asthma and atopy. Acta Pediatrica 1994; 83(11): 1 151-1 156.
YOUNG S., ARNOTT J., LE SOUEF P.N., LANDAU L.I.: Flow limitation during tidal expiration in symptom – free infants and the subsequent development of asthma. J. Pediar. 1994; 124:681-688.
***: Assembly Symposium: Controversies in the treatment of bronchiolitis. Eur. Respir. Society, Annual Congres Geneva, 19-24 sept., 1998.
***: Convenient I.M.R.S.V protection for more high risk infants. J. Pediatrics 1998; 13(4):8 A-16-A.

TUSEA CRONICĂ PERSISTENTĂ LA COPIL

Ioan Cernătescu

Tusea cronică este un simptom frecvent observat la cabinetele de asistenţă primară. Diverse statistici apreciază această frecvenţă între 10-20% (un studiu personal, efectuat în 1997, pe un lot de 100 copii a arătat o incidenţă de 17%).

Definiţie. Tuse persistentă/recurentă cu cel puţin 2 episoade, fiecare cu o durată de cel puţin 2 săptămâni, care evoluează în ultimele 12 luni. De cele mai multe ori părinţii aduc copilul la medicul pediatru în prima sau a doua săptămână de când acesta tuşeşte. În cazul în care examenul fizic este evasinormal, diagnosticul este de „viroză respiratorie", iar pacientul este tratat cu un antibiotic şi un sedativ al tusei sau fluidificant al secreţiilor bronşice. Cum de cele mai multe ori tusea persistă (fără altă simptomatologie supraadaugată) se „încearcă" alt antibiotic, apoi altul. Întrucât nu se obţine o amendare a tusei se fac câteva investigaţii (cel mai adesea IDR la PPD şi o radiografie pulmonară) şi, în cele din urmă, copilul este îndrumat către un pneumolog.

Cele mai frecvente cauze de tuse cronică persistentă la copil pot fi observate din tabelul 8.XIV.

TABELUL 8.XIV

CAUZE DE TUSE CRONICĂ PERSISTENTĂ LA COPIL (după Boat F.T. 1996)

- Hipersensibilitatea postinfecţioasă a receptorilor tusei.
- Astmul şi bronşita astmatică.
- Sindromul pertussis.
- Sinuzita cronică.
- Refluxul gastroesofagian cu/fără aspiraţie.
- Aspiraţia de corpi străini.
- Bronşiectazia, inclusiv fibroza chistică, dischinezia ciliară, imunodeficienţa.
- Aspiraţia recurentă prin incoordonare faringiană: palatoschizis, fistula esotraheală.
- Compresiunea bronşică extrinsecă.
- Traheo- şi bronhomalacia.
- Tumori endobronşice.
- Tuberculoza endobronşică.
- Tusea „psihogenă".
- Fumatul „pasiv", copilul fumător.

Pe baza experienţei personale pot face afirmaţia că hiperreactivitatea tranzitorie a receptorilor tusei, secundară infecţiilor respiratorii recurente şi/sau persistente este prima cauză de tuse cronică, persistentă la copil, urmată imediat de hiperreactivitatea permanentă a căilor aeriene – astmul şi „bronşita astmatică".

Un copil cu tuse cronică persistentă va trebui investigat în 3 etape:

– anamneza şi examenul fizic,

– examene paraclinice şi de laborator efectuate într-o anumită ordine,

– evaluarea răspunsului la un tratament specific.

Anamneza şi examenul fizic. Primele date vor avea în vedere tipul şi caracterul tusei. Este foarte important de precizat dacă tusea este diurnă şi/sau nocturnă, în special matinală sau persistentă pe tot parcursul zilei, dacă este iritativă sau productivă, cu sau fără expectoraţie (atunci când este cazul), dacă apare sub formă de crize uneori paroxistice şi dacă este emetizantă sau nu (vezi tabelul 8.XVI).

Este foarte important de a măsura frecvenţa tusei. O metodă obiectivă constă în montarea unui Holter cu procesor de înregistrarea tusei. Există şi 2 metode subiective: una constă în completarea unui scor de către copil (peste 6 ani), iar a doua în completarea scorului de către părinţi. Pare curios, dar cercetările au arătat că scorul alcătuit de copil (pentru tusea diurnă) este mai apropiat de cel prin metoda obiectivă, în comparaţie cu cel obţinut de la părinţi (tabelul 8.XV).

TABELUL 8.XV

APRECIEREA FRECVENŢEI TUSEI DUPĂ SCORUL ALCĂTUIT DE COPIL SAU PĂRINŢI

Tuse diurnă	Tuse nocturnă
0 = fără tuse	0 = fără tuse
1 = tuse pe o perioadă scurtă	1 = tuse, la trezire dimineaţa
2 = tuse frecventă, pe o perioadă mai lungă	2 = tuse în somn
3 = tuse frecventă, activitate normală	3 = este trezit o dată pe noapte
4 = tuse frecventă, limitarea activităţii	4 = este trezit frecvent
5 = tuse frecventă, absenteism şcolar	5 = practic nu poate dormi

De remarcat că severitatea tusei nu poate fi definită de frecvenţa tusei, chiar dacă aceasta este monitorizată cu metoda obiectivă (tabelul 8.XVI).

TABELUL 8.XVI

SEMNIFICAŢIA ETIOLOGICĂ A DIVERSELOR TIPURI DE TUSE CRONICĂ PERSISTENTĂ LA COPIL (Boat F.T. 1996)

Tipul de tuse	*Etiologie*
Tuse iritativă	Traheită, tuse psihogenă
Tuse paroxistică ± emetizantă	Sindrom pertussis, fibroză chistică
Tuse + stridor	Obstrucţie laringiană
Tuse + wheezing	Hiperreactivitate bronşică
Tuse productivă, discontinuă	Bronşită, fibroză chistică, bronşită „astmatică"
Tuse matinală	Bronşiectazie, fibroză chistică
Tuse mai frecventă noaptea	Alergii respiratorii, sinuzită
Tuse sacadată	Pneumonie cu Chlamydia
Tuse declanşată de efort	Astm la efort, fibroză chistică, bronşiectazie
Tuse care dispare în timpul somnului	Tuse psihogenă

Dacă tusea se asociază cu eczemă, rinită alergică sau are un caracter sezonier este foarte probabil ca etiologia să fie dată de o hiperreactivitate bronşică. Tusea în contextul unor pneumonii recurente cu/fără sindrom de malabsorbţie sugerează fibroză chistică. Dacă bolnavul prezintă tuse cronică pe fondul unor tulburări de alimentaţie este posibilă o incoordonare faringiană de diferite cauze.

Cefaleea pulsatilă, obstrucţia nazală şi tusea cu evoluţie trenantă sau recurentă sugerează o sinuzită cronică. Fumatul activ sau „pasiv" poate fi cauza unei tuse persistente.

Examenul fizic poate conduce la multe precizări etiologice. Astfel, dacă la examinarea faringelui se observă secreţii purulente pe peretele posterior, se poate suspecta o adenoidită sau sinuzită. Tusea în contextul unei hiperinflaţii pulmonare este sugestivă pentru astm bronşic.

Tusea care durează de săptămâni sau luni, care este refractară la tratament, dispare în timpul somnului este o tuse habituală (tic psihogen). Această tuse obositoare prin intensitate dispare „ca prin miracol" dacă copilul este singur, pentru a reapărea imediat în prezenţa altor persoane.

Investigaţii paraclinice şi de laborator (tabelul 8.XVII).

TABELUL 8.XVII

ALGORITMUL INVESTIGAŢIILOR PARACLINICE ŞI DE LABORATOR PENTRU EVALUAREA TUSEI CRONICE LA COPIL

I. **Investigaţii „de rutină"**
- Ex. de spută
  - aspect macroscopic
  - citologie (prezenţa macrofagelor alveolare, neutrofile, eozinofile)
  - culturi

(Dacă copilul nu expectorează se va examina lichidul obţinut prin spălătură gastrică efectuat la prima oră, dimineaţa)
- Ex. secreţiilor nazale
  - citologic (eventual eozinofile)
- Ex. radiologice
  - pulmonare, sinusuri
- IDR la PPD
- Ex. ORL
- Testul sudorii
- Hemograma

II. **Investigaţii „de specialitate"**
- Imunologice
  - imunograma (valoare relativă în relaţie cu statusul imun pulmonar)
  - dozarea IgE specifice
- Alergologice – teste cutanate
- Explorare funcţională pulmonară
  - spirometrie
  - pletismografie

TABELUL 8.XVII (continuare)

- testarea bronhomotricităţii
- Detectarea refluxului gastroesofagian prin: esofagogramă, echografie esogastrică, monitorizarea pH-ului esofagian
- Bronhoscopie cu/fără bronhografie
- Computer-tomograf

III. **Investigaţii „performante"**
- Detectarea markerilor inflamatori
  - sânge: proteină cationică eozinofilică (S-PCE)
    mieloperoxidază (S-MPO)
    molecule de adezivitate (S-ICAM-1)
    leucotriene (LTE_4)
  - lavajul bronhoalveolar: PCE, raportul CD4/CD8, limfocite, neutrofile, macrofage alveolare
  - aer exhalat: oxidul de azot (NO) H_2O_2 în aerul condensat
  - urină: endoperoxidaza
- Ex. virusologic
  - detectarea antigenelor în secreţiile nazale, prin imunofluorescenţă
  - determinarea titrului de anticorpi
  - anticorpi monoclonali
  - enzime legate de imunosorbent
  - tehnici de hibridizare a ADN
- Ex. microbiologice
  - medii de cultură specifice
  - contraimunoelectroforeză
  - determinarea lanţurilor polimerazice
- Tehnici invazive
  - biopsia de mucoasă bronşică
  - biopsia pulmonară

Investigaţiile vor începe cu examenele de rutină, iar dacă acestea sunt normale se va trece la etapa a 2-a. Etapa a 3-a, cu excepţia câtorva examene virusologice şi microbiologice este inaccesibilă la nivelul dotării tehnice din ţara noastră.

• **Tusea cronică-variantă de astm la copil.** Această entitate clinică este o formă atipică de astm în care tusea cronică este unicul simptom. Poate apărea la orice vârstă, dar incidenţa este încă subestimată. Un copil cu tuse cronică, la care prima etapă de diagnostic a fost normală va fi îndrumat către un cabinet de explorare funcţională unde se va face o spirometrie.

Dacă aceasta este normală, etapa următoare constă în evidenţierea unei hiperreactivităţi bronşice prin efectuarea de teste indirecte (testul la efort, care este mai specific) sau a unor teste directe, farmacologice (teste de provocare la histamină sau metacolină, care au o specificitate mai mică). Hiperreactivitatea bronşică este definită de P20, adică scăderea VEMS-ului cu 20% după un test de provocare. Dacă aceasta este prezentă la un copil cu tuse cronică, el poate fi suspectat de astm (hiperreactivitatea bronşică este nespecifică, fiind observată în astm, fibroza chistică, infecţii respiratorii recurente etc). În absenţa altor posibilităţi de investigaţie (detectarea markerilor inflamatori[1]) se va recurge la evaluarea răspunsului la un tratament specific, antiastmatic. Ameliorarea evidentă sau chiar dispariţia tusei sunt elemente de diagnostic în favoarea astmului.

În această formă atipică de astm tusea este unicul simptom (fără wheezing) deoarece există unele particularităţi funcţionale ale căilor aeriene, care vor determină apariţia wheezingului la un grad de obstrucţie superior celui la care apare wheezingul din astmul clasic.

Bibliografie

BOAT F.T., ORENSTEIN D.M.: Chronic or Reccurent Respiratory Symptoms. In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co., 1996, cap. 362, p. 1236-1237.

CALLAHAN C.W.: Etiology of chronic cough in a population of children referred to a pediatric pulmonologist. J. Am. Fam. Pract. 1996; 9(5):334-327.

CERNĂTESCU I, SOAITA A.: Chronic cough variant asthma. ERS Ann. Congress, Geneva, 19-23 sept, 1998, p. 26S.

KOH Y.Y., CHAE S.A., MIN K.U.: Cough variant asthma is associated with a higher wheezing threshold than clasic asthma. Clin. Exp. Allergy 1993; 23(8):697-701.

WHEEZINGUL PERSISTENT, RECURENT LA COPIL

Ioan Cernătescu

Wheezingul este expresia clinică a unei obstrucţii în căile aeriene, situată la orice nivel începând cu traheea şi ajungând la bronhiole. Poate fi acut (bronşiolita acută) sau cu o evoluţie cronică, persistentă/recurentă. Se consideră că un copil are un wheezing persistent/recurent dacă acesta are o durată de evoluţie de cel puţin 4 săptămâni.

[1] Inflamaţia de tip eozinifilic, dovedită în tusea cronică-variantă de astm este identică cu cea din astmul clasic.

Wheezingul recurent (WR) sau persistent (WP) observat la scurt timp după naştere sugerează existenţa unor malformaţii congenitale (tabelul 8.XVIII).

TABELUL 8.XVIII

ETIOLOGIA MULTIFACTORIALĂ A WHEEZINGULUI RECURENT/PERMANENT LA SUGAR

- Cauze genetice: fibroza chistică, deficite imune, deficitul de alfa$_1$-antitripsină, dischinezii traheobronşice (sindromul cililor imobili).
- Patologie malformativă: compresie traheobronşică prin anomalii costale, chisturi bronhogene sau mediastinale, fistule esotraheale, stenoze congenitale traheale, cardiopatii congenitale cu şunt stânga-dreapta.
- Patologie inhalatorie: incoordonare faringiană (nou-născut), corp străin intrabronşic, reflux gastroesofagian.
- Boală de căi aeriene: astmul, bronşita astmatică (astmatiformă), hiperreactivitatea postinfecţii virale tranzitorie şi sechele postinfecţioase (bronşiolita obliterantă).
- Situaţii particulare: displazia bronhopulmonară, detresa respiratorie (boala membranelor hialine), carenţe nutriţionale şi vitaminice, unele boli ce interferează dinamica toracică: boli neuromusculare şi distrofii toracice.

Cel mai adesea însă, WR sau WP este menţionat la sugari, astfel că 1/3 dintre aceştia au episoade de wheezing asociate cu infecţii virale respiratorii. Martinez apreciază că aproximativ 34% din copii au cel puţin un episod de wheezing (legat de o infecţie respiratorie de tract inferior) în primii 3 ani de viaţă. Studii epidemiologice au arătat că greutatea mică la naştere, fumatul în timpul graviditătii, circumstanţele socioeconomice precare sunt factori de risc în morbiditatea bolilor respiratorii. Sugarii născuţi din mame fumătoare, cei de sex masculin (mai frecvent), precum şi cei cu greutate mică la naştere au o trăsătură comună: un calibru mai mic al căilor aeriene. Această constatare ar sugera că wheezingul la sugar ar fi consecinţa acestei anomalii. Probele funcţionale pulmonare efectuate pe loturi mari de nou-născuţi, precum şi urmărirea acestora timp de mai mulţi ani au evidenţiat aceste anomalii. Astfel, copiii cu episoade de wheezing recurent au avut la naştere o reducere a parametrilor funcţionali pulmonari. Mai mult, explorarea funcţională efectuată sugarilor proveniţi din mame fumătoare a înregistrat valori mai mici în comparaţie cu cei ale căror mame nu erau fumătoare. Există o legătură între wheezingul la sugar şi o posibilă boală bronhoobstructivă de la vârstele mai mari şi chiar de la adult (fig. 8.28).

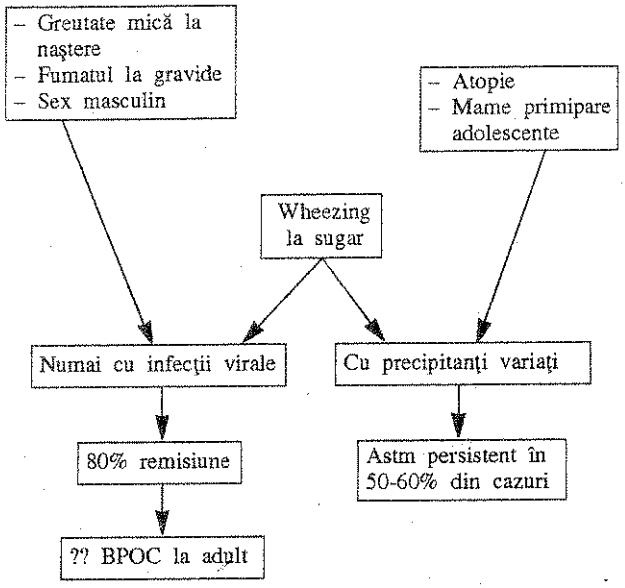


Fig. 8.28 – Prognosticul wheezingului recurent la sugar (după Warner J.O., 1998).

După cum se poate observa din tabelul 8.XIX, cauzele cele mai frecvente de wheezing trenant la sugar sunt cele malformative, apoi cele inhalatorii şi în al 3-lea rând hiperreactivitatea bronşică. O situaţie particulară (rară) o prezintă acei sugari cu stare generală foarte bună şi examen clinic negativ, care au scurte perioade de wheezing; ei pot fi încadraţi în categoria – „sugari fericiţi cu wheezing", iar simptomatologia descrisă ar putea fi explicată de existenţa unui calibru mai redus al căilor aeriene.

TABELUL 8.XIX

ETIOLOGIA WHEEZINGULUI RECURENT/PERMANENT LA COPIL (după Boat F.T., 1996, parţial modificat)

- Hiperreactivitatea bronşică asociată cu: astmul (inclusiv astmul indus la efort şi cel indus de aspirină), infecţii virale, sechele de displazie bronhopulmonară.
- Aspiraţia de corpi străini, malformaţii ale tubului digestiv, pulmonar şi cardiac nedepistate în perioada de sugar, ca şi refluxul gastroesofagian.
- Fibroza chistică.
- Insuficienţa cardiacă.
- Compresiuni extrinseci ale căilor aeriene: arc vascular, adenopatii, tumori mediastinale, chisturi pulmonare.
- Tumori endobronşice.
- Traheobronhomalacia.
- Hemosideroza pulmonară.
- Fumatul activ şi „pasiv".

Aceşti sugari nu au un tablou clinic de astm şi nu necesită tratament. La copil, etiologia wheezingului este dominată de hiperreactivitatea bronşică (astmul) sau cea tranzitorie postinfecţii virale. Pentru elucidarea diagnosticului sunt necesare două etape de diagnostic: anamneza cu examenul clinic şi un plan de investigaţii paraclinice.

Anamneza: wheezingul apărut precoce la sugar sugerează o patologie malformativă sau inhalatorie. Wheezingul cu debut brusc ridică suspiciunea inhalării de corpi străini. Dacă este recurent şi se ameliorează sub medicaţia bronhodilatatoare, atunci se impune diagnosticul de astm.

Examenul clinic este necesar să se facă repetat pentru a surprinde apariţia semnelor clinice de hipoxie cronică, a unui sindrom bronhoobstructiv cu hiperinflaţie, întârzierea creşterii şi a malnutriţiei proteincalorice. Wheezingul asociat cu erupţii alergice (eczemă sau prurigo) este cel mai probabil datorat astmului.

Planul de investigaţii este sugerat în figura 8.29.

La copilul sub vârsta de 5 ani, boala pulmonară bronhoobstructivă cu wheezing poate avea o etiologie diversă. Tabloul clinic, măsurătorile funcţionale, ca şi detectarea markerilor inflamatori sunt esenţiale pentru a distinge între diferite grupuri de boli bronhoobstructive. Explorarea funcţională pulmonară detectează reversibilitatea obstrucţiei bronşice (OB) şi hiperreactivitatea bronşică (HRB), care sunt comune la copilul mai mare şi la adult. La sugar, aceste investigaţii sunt foarte limitate din cauza metodologiei foarte costisitoare şi a lipsei de complianţă. Cercetările actuale se referă la o temă deosebit de interesantă: wheezingul detectat la vârsta de 10 ani este de acelaşi tip cu wheezingul de la sugar? Răspunsul este prezentat de F. Martinez pe un studiu longitudinal prospectiv, efectuat pe o perioadă de 15 ani privind istoricul natural al astmului pe un lot de 1200 sugari care au fost urmăriţi până la vârsta de 11 ani. Rezultatele acestui studiu se observă din fig. 8.30.

Istoricul natural al copilului cu wheezing în primii 11 ani de viaţă poate fi încadrat în aceste 3 ca-

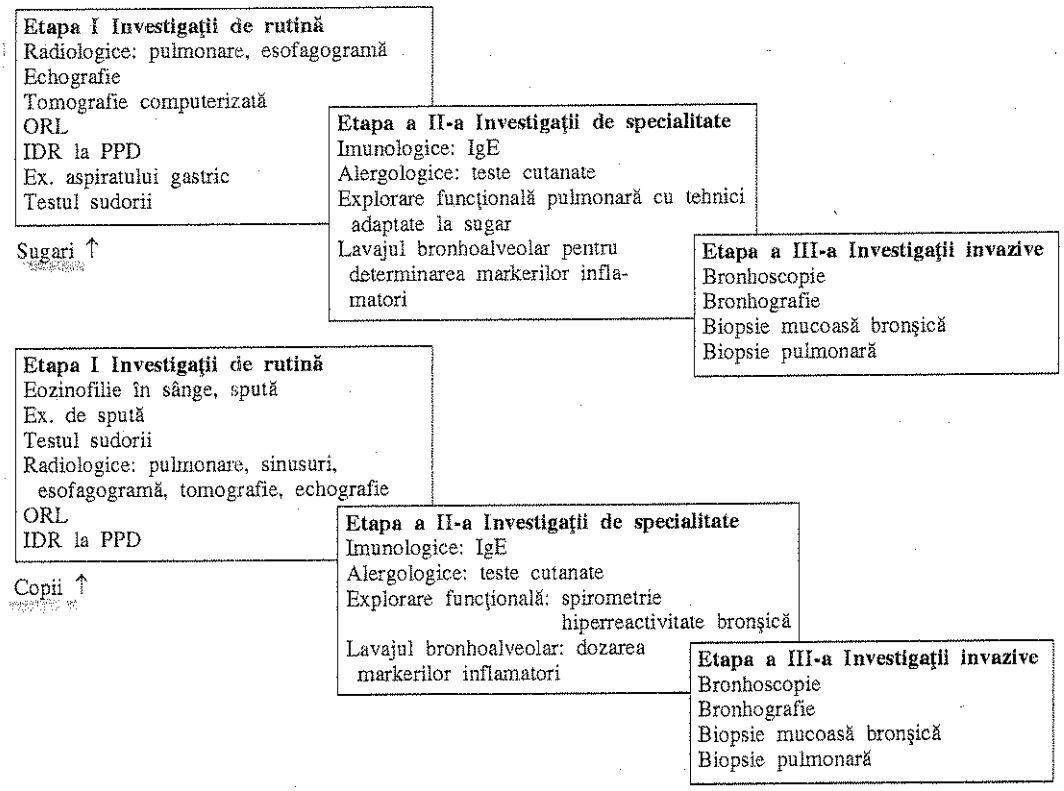


Fig 8.29 – Algoritmul investigaţiilor la sugarii şi copiii cu wheezing trenant.

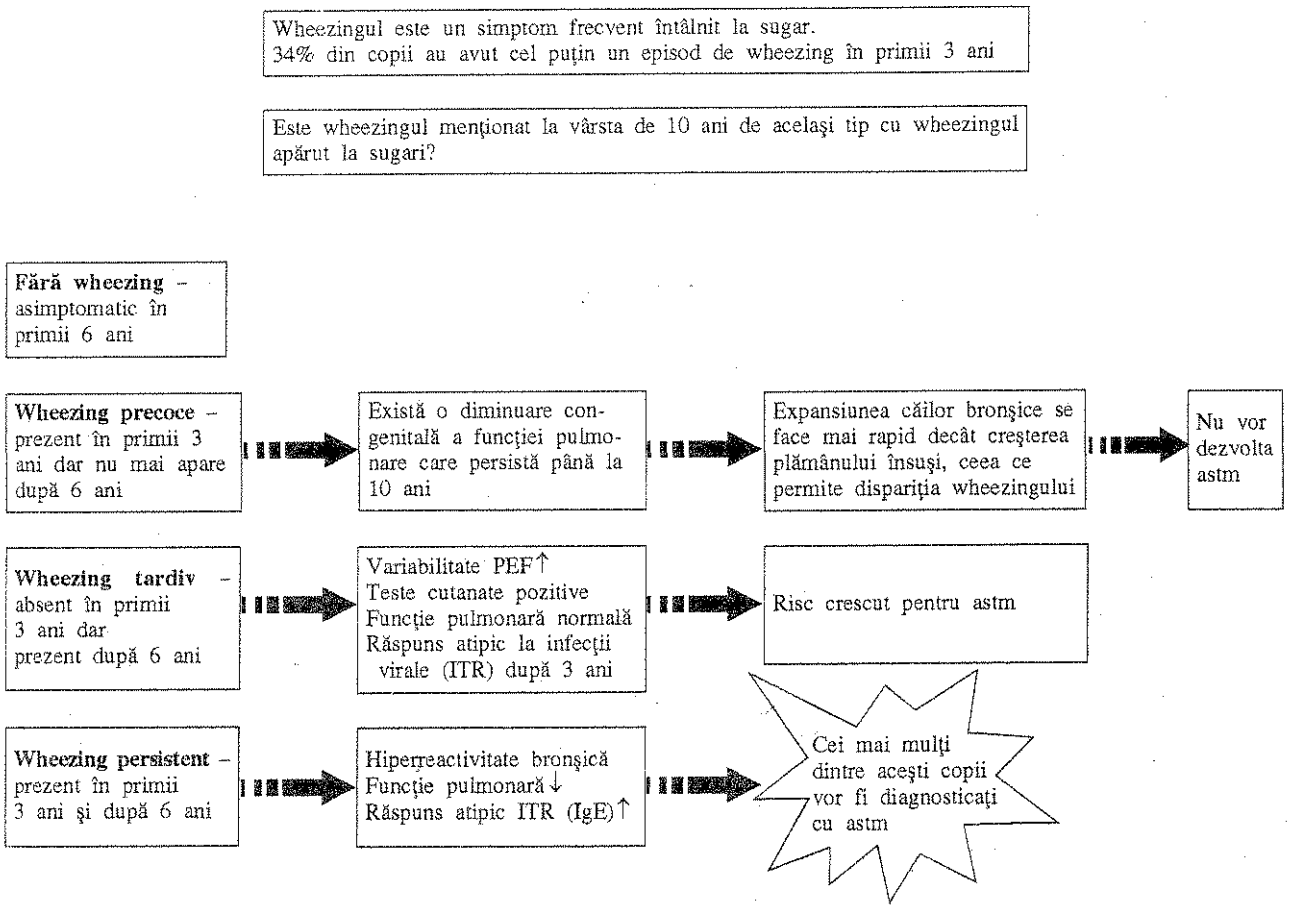


Fig. 8.30 – Evoluţia wheezingului la diverse vârste (Martinez F., 1997).

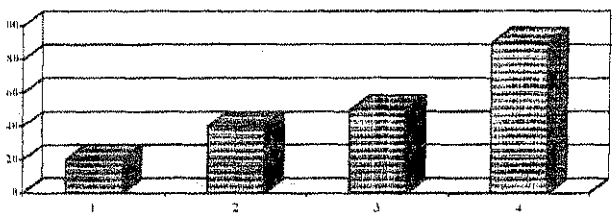


Fig. 8.31 – Wheezingul la sugar: este totdeauna astm? (J.O. Warner, 1998).
1. Sugar cu wheezing. 2. Sugar cu wheezing, cu părinţi atopici. 3. Sugar cu wheezing + eczemă atopică şi/sau alte alergii alimentare. 4. Sugar cu wheezing + părinţi atopici + testul Prick pozitiv.

tegorii (fig. 8.31). Există o diferenţă semnificativă în funcţia pulmonară la vârsta de 11 ani, între copiii la care wheezingul a apărut precoce faţă de cei la care wheezingul a debutat mai târziu. Copiii cu wheezing precoce şi cei cu wheezing persistent au o funcţie pulmonară mai redusă faţă de lotul martor. Este foarte probabil ca această modificare funcţională să se continue şi la adult. Cei mai mulţi copii, la care wheezingul a debutat sub vârsta de 3 ani şi au încă wheezing la 11 ani suferă de fapt de astm.

Bibliografie

BOAT F.T., ORENSTEIN D.M.: Chronic or Reccurent Respiratory Symptoms. In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co. 1996, cap. 362, p. 1238.

CERNĂTESCU I.: Etiologia wheezing-ului la copil. In: Sindromul bronhoobstructiv cronic la copil. Teză de doctorat, Bucureşti, 1993, p. 9-10.

MARTINEZ F.: The many faces of asthma during childhood. In: Asthma begins în childhood. Salzburg Proceedings. Astra Draco, 1997, p. 5-10.

WARNER J.O.: Definition of asthma. In: Childhood asthma and early treatment of atopic child. Virtual symposium, UCB diseases management, 1998, p. 5-7.

ASTMUL BRONŞIC LA COPIL

Nicoleta Băscă

Introducere. Astmul este o afecţiune cronică a conductelor aeriene, frecvent întâlnită la toate vârstele şi considerată ca una dintre cele mai comune boli cronice ale copilului. Prevalenţa astmului se situează la copii între 10-15% şi aproximativ 60% dintre bolnavii astmatici sunt diagnosticaţi în copilărie. În ciuda ameliorării cunoaşterii în domeniul fiziopatologiei şi a metodelor de investigaţie şi tratament, datele cele mai recente demonstrează o creştere alarmantă a incidenţei şi prevalenţei astmului, dar şi a severităţii formelor clinice şi chiar a mortalităţii prin astm; ca o consecinţă a acestor aspecte se remarcă o creştere importantă a costurilor de îngrijire şi tratament pentru copiii astmatici. Prin caracterul cronic şi, uneori, neprevăzut al evoluţiei, astmul constituie o cauză reală de absenteism şcolar la copii, de afectare a activităţii zilnice, având un impact socioeconomic deosebit, cu implicaţii asupra întregii familii a copilului astmatic şi a mediului în care acesta evoluează.

Experienţele clinice şi urmărirea în dinamică, prin studii longitudinale, a evoluţiei astmului la copii au demonstrat în ultimii ani faptul că intervenţiile terapeutice în stadiile precoce ale bolii sunt mult mai eficiente. De asemenea, o mai bună cunoaştere şi înţelegere a mecanismelor fiziopatogenice responsabile de declanşarea şi evoluţia bolii sunt necesare pentru optimizarea asistenţei astmului. În acest sens, ghidul internaţional pentru prevenirea şi tratamentul astmului (GINA – Global initiative for asthma – Strategia globală de management şi prevenţie a astmului, NHLBI/WHO 1995) prezintă recomandările de bază pentru diagnosticul şi tratamentul astmului şi reprezintă un instrument util de lucru pentru clinician; acesta însă trebuie să individualizeze planul terapeutic în acord cu particularităţile, nevoile şi circumstanţele fiecărui caz.

Definiţie. Astmul este definit ca o alterare cronică a căilor aeriene în care joacă rol multe elemente celulare, în special mastocite, eozinofile, limfocite T, neutrofile şi celule epiteliale (definiţie *fiziopatologică*). La indivizii susceptibili, această inflamaţie determină episoade recurente de wheezing, dificultate în respiraţie, apăsare toracică şi tuse, în special noaptea şi dimineaţa devreme (definiţie *clinică*). În astm se produce îngustarea conductelor aeriene, exprimată clinic prin simptomele astmatice şi funcţional prin prezenţa sindromului obstructiv (definiţie *fiziologică*). Din punct de vedere al *biologiei celulare*, astmul este definit ca o reacţie alergică a conductelor aeriene condusă de celulele Th_2, mastocite şi mediatorii eliberaţi prin activarea celulelor implicate. Astmul se caracterizează prin prezenţa simptomelor recurente şi a hiperreactivităţii bronşice (definiţie *epidemiologică*). De fapt, astmul înseamnă: simptome persistente, funcţie pulmonară redusă, risc crescut de mortalitate.

La copilul mic, datorită aspectului clinic necaracteristic şi a imposibilităţii de a aplica mijloacele de investigaţie care să obiectiveze alterările existente, se preferă utilizarea termenului de **wheezing recurent.** Data debutului, circumstanţele apariţiei şi evoluţia acestui simptom determină schimbări în dezvoltarea plămânului şi în sistemul imun al copilului, care predispun la cronicizarea simptomelor. Astfel, pot fi diferenţiaţi copiii care nu au prezentat nici un episod de wheezing în primii 6 ani de viaţă (66%), de cei care au avut wheezing indus de infecţii ale tractului respirator inferior în primii 3 ani de viaţă (early wheezeres), de cei care nu au prezentat wheezing în primii 3 ani, dar la care acest simptom este semnalat la 6 ani (late wheezers) precum şi de copiii la care wheezingul apare în primii 3 ani, dar se regăseşte şi la vârsta de 6 ani (persistent wheezers). Evoluţia ulterioară a acestora sugerează posibilitatea de definire a astmului la copii: la aproximativ 60% din copiii la care wheezingul a apărut în primii 3 ani de viaţă, acesta nu se mai întâlneşte la 6 ani, dar funcţia respiratorie este afectată şi alterările funcţionale persistă şi după 11 ani. Copiii la care wheezingul a apărut după 6 ani prezintă o creştere a variabilităţii PEF, teste cutanate pozitive, dar fără modificări ale funcţiei pulmonare (diagnostic de astm posibil). Dintre copiii cu wheezing persistent, 40% au wheezing şi la 11 ani, prezintă hiperreactivitate bronşică, funcţie pulmonară alterată, creşterea IgE; din această grupă se selectează cu certitudine copiii astmatici.

Etiologie. Se obişnuieşte în practica curentă încercarea de a se diferenţia două forme de astm: extrinsec şi intrinsec. Dar, cel puţin pentru unii pacienţi, se observă o oarecare suprapunere a acestor forme astfel încât nu se poate face o distincţie clară între ele. Totuşi, la copii se întâlneşte mai frecvent astmul extrinsec, declanşat de alegeni specifici identificabili; acesta este însoţit deseori de eczemă şi/sau rinită, teste cutanate pozitive pentru alergenii comuni. În antecedentele personale sau familiale se semnalează existenţa unui teren atopic: conjunctivita, rinita sezonieră, eczema, urticaria, alte alergii. Pacienţii prezintă eozinofilie şi IgE totale crescute.

Factorii de risc în astmul pediatric sunt:

– factorii genetici – presupun inducerea hiperreactivităţii bronşice (transmiterea genelor de pe cromozomul 5q cu rol în fenotipul „alergic); în transmiterea genetică sunt importanţi tipul alimentaţiei şi fumatul la gravide.

Factorii favorizanţi:

– particularităţile morfofuncţionale care favorizează obstrucţia: imaturitatea fibrelor musculare netede (la sugar şi copilul mic), hiperplazia glandelor mucoase cu hipersecreţie de mucus, predominanţa sistemului colinergic, imaturitatea sistemului imun pulmonar;

– antecedentele perinatale şi postnatale: ventilaţie asistată, aspiraţia lichidului amniotic, displazia bronhopulmonară;

– gradul de poluare al mediului ambiant, fumatul pasiv;

– refluxul gastroesofagian; este prezent în 20-30% din cazurile de astm la copiii mici, poate juca rol de factor declanşator;

– condiţiile socioeconomice deficitare.

Agenţii declanşatori (triggeri) mai frecvent identificaţi sunt:

– domestici: praf de casă, acarieni, fulgi, păr, mucegai;

– poluare atmosferică, polen, aer rece, ceaţă, fum;

– infecţii virale şi bacteriene;

– efort, râs, plâns, stres;

– alergeni alimentari, substanţe biologice, agenţi chimici, medicamente.

Fiziopatologie. După cum reiese din definiţia astmului, *inflamaţia* conductelor aeriene este mecanismul fiziopatogenic predominant al astmului; inflamaţia induce declanşarea alterărilor conexe, caracteristice astmului (hiperreactivitatea bronşică exprimată clinic prin bronhospasm, limitarea fluxului de aer datorată bronhoconstricţiei acute, infiltrării edematoase a conductelor aeriene, formării dopurilor de mucus, remodelării pereţilor căilor aeriene). De altfel remodelarea peretelui bronşic reprezintă expresia unei evoluţii nefavorabile a astmului persistent care conduce la alterări structurale fibrotice, manifestate prin obstrucţii fixe ale conductelor aeriene; prezenţa acestora explică persistenţa sindromului obstructiv şi lipsa reversibilităţii la acţiunea bronhodilatatoarelor.

Bronhoscopia fibroptică, biopsia de mucoasă bronşică, lavajul bronhoalveolar au demonstrat că şi în astmul uşor sau chiar asimptomatic există tendinţa de dezvoltare a inflamaţiei active în conductele aeriene, relevată de prezenţa mastocitelor, a eozinofilelor, a celulelor T. În astmul moderat creşte numărul de eozinofile, limfocite, mastocite activate, ca şi nivelul de mediatori eliberaţi din celulele activate, ca, de exemplu: histamina, triptaze, substanţe biologic active derivate din acidul arahidonic (prostaglandine, leucotriene), interleukine, TNFα, GM-CSF; aceşti mediatori iniţiază şi întreţin răspunsul inflamator cronic al conductelor aeriene la stimuli imunologici (antigene) sau neimunologici (infecţii virale, stimuli fizici, chimici, efort). TNFα şi IL-4 sunt implicate în prezenţa crescută a moleculelor de adeziune (E-selectin şi ICAM-1) în endoteliul microvascular, care sunt responsabile de recrutarea selectivă de eozinofile. În astmul sever cresc prezenţa de interleukine (IL-2, IL-5, IL-8), numărul de eozinofile activate în sângele periferic şi nivelul proteinelor eozinofil-cationice (ECP), care apar prin degranularea eozinofilelor şi determină alterări importante ale epiteliului bronşic prin mecanism citotoxic.

Mediatorii inflamatori determină: bronhoconstricţie, descuamări epiteliale, hipersecreţie de mucus, edem, extravazare plasmatică, hiperreactivitatea căilor aeriene, activarea reflexelor colinergice, a nervilor senzitivi, care amplifică şi perpetuează inflamaţia. Cronicizarea inflamaţiei conduce la alterări ireversibile la nivelul mucoasei şi submucoasei bronşice, îngroşarea, „colagenizarea", fibrozarea membranei bazale a epiteliului respirator, hipertrofia şi hiperplazia musculaturii netede, apariţia vaselor de neoformaţie; expresia funcţională a acestor alterări o constituie apariţia sindromului obstructiv cu reversibilitate limitată.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv al astmului se sprijină pe: date anamnestice, examen clinic, examenul funcţiei pulmonare, alte investigaţii paraclinice.

Datele anamnestice heredocolaterale pot aduce informaţii asupra existenţei astmului la genitori; anamneza personală evidenţiază în antecedente: tuse predominant nocturnă, wheezing, dispnee.

Indicatori de diagnostic în astm: apariţia episoadelor de wheezing, dispnee expiratorie, tuse, presiune toracică în special noaptea sau dimineaţa devreme provocând trezirea din somn a copilului; aceste episoade recurente sunt datorate unora sau mai multor triggeri şi pot dispărea după administrarea unui β_2-adrenergic.

Examenul clinic poate fi normal (ceea ce nu exclude astmul), mai ales în cazurile de astm intermitent, uşor sau atipic; copilul poate prezenta wheezing, tuse recurentă sau cronică, expir prelungit, dispnee care însoţeşte wheezingul în special în expir, raluri sibilante difuz, bilateral, hipersonoritate.

Exacerbarea este o agravare progresivă a astmului în ore sau zile; se datorează expunerii prelungite la triggeri, aprecierii eronate a severităţii bolii şi, în consecinţă, a tratamentului insuficient sau administrării defectuoase a tratamentului de fond. Exacerbarea are diferite grade de severitate evaluate de intensitatea simptomelor şi de gravitatea alterării funcţiei pulmonare.

Criza de astm, consecinţa unei exacerbări, constă în apariţia episodică paroxistică a simptomelor astmatice; crizele apar frecvent noaptea sau dimineaţa devreme, copilul este palid, transpirat, uneori cianotic, tahipneic; durata crizei este de 1-3 ore cu maximum de intensitate de 10-20 minute, poate ceda spontan sau sub tratament. Starea de rău astmatic se defineşte prin crize severe, prelungite de astm, rezistente la terapia astmatică uzuală. Tabloul clinic se caracterizează prin tahipnee/bradipnee (mai rar), cianoza marcată perioronazală şi a extremităţilor, oboseală musculară, murmur vezicular diminuat (hiperinflaţie severă); lipsesc sibilantele şi tusea, pot apărea semne de insuficienţă cardiacă dreaptă. Prognosticul este sever, de aceea necesită o terapie energică, imediată, în serviciu de specialitate.

Examenul funcţional pulmonar: deoarece pacientul astmatic şi în special copilul nu îşi poate aprecia corect manifestările clinice, iar medicul de multe ori are o percepţie incompletă asupra severităţii bolii, este absolut necesară obiectivarea observaţiilor clinice, prin metode care să ofere atât bolnavului, cât şi celui care îl îngrijeşte date mai clare şi mai exacte despre amploarea fenomenelor legate de boală. Explorarea funcţiei pulmonare obiectivează prezenţa şi severitatea simptomelor, monitorizează evoluţia astmului şi răspunsul la tratament, oferă un suport clar pentru alcătuirea schemei terapeutice şi aprecierea prognosticului; evaluarea corectă şi obiectivă a rezultatelor, permite ajustarea conduitei terapeutice în funcţie de evoluţia cazului. Acest examen se poate efectua la copii numai după vârsta de 5-6 ani, deoarece pentru a obţine rezultate valide, interpretabile, este necesară o corectă înţelegere a manevrelor de respiraţie solicitate, deci o bună cooperare din partea copilului. La sugar şi copilul mic explorarea funcţională pulmonară nu se practică de rutină deoarece necesită aparatură complicată (baby body pletismograf).

Investigaţia funcţiei pulmonare se poate efectua cu ajutorul unei baterii complexe de teste funcţionale pulmonare, prin diferite metode: spirografie, pletismografie, pneumotahografie. Se măsoară astfel:

– volumele pulmonare: capacitatea vitală (CV), volumul gazos toracic (VGT), capacitatea pulmonară totală (CPT);

– debitele expiratorii maxime şi forţate: volumul expirator maxim pe secundă (VEMS), debitul mediu expirator maxim (FEF_{25-75});

– debitele expiratorii maxime instantanee: debitul expirator maxim instantaneu de vârf (PEF), debitul expirator maxim la 50% din CV (MEF_{50}), debitul expirator maxim la 25% din CV (MEF_{25});

– rezistenţa la flux în conductele aeriene (Raw);

– debitul maxim la capacitatea reziduală funcţională (V'max CRF); se măsoară pe curba flux-volum parţială la copii de 3-6 ani, care cooperează într-o oarecare măsură, dar nu sunt capabili să efectueze la comandă o inspiraţie completă până la CPT şi nici să expire complet până la volumul rezidual.

În practica medicală curentă se utilizează doar testele funcţionale mai accesibile (care nu cer o aparatură sofisticată) şi care pot oferi – în anumite limite – informaţiile funcţionale absolut necesare scopului propus.

Prin urmare, evaluarea stării funcţionale pulmonare la copilul astmatic se bazează în principal pe doi parametri funcţionali:

– VEMS – volumul expirator maxim pe secundă;

– PEF – debitul expirator maxim instantaneu de vârf.

Valorile acestor parametri sunt influenţate de gradul de limitare a fluxului de aer, în relaţie directă cu îngustarea calibrului bronşic. În formele severe (VEMS <50% din volumul prezis) este indispensabilă măsurarea presiunii parţiale a O_2 (PaO_2) şi CO_2 ($PaCO_2$) în sângele arterial pentru aprecierea gradului de alterare a schimburilor gazoase, condiţie care impune o terapie mult mai energică.

Una dintre caracteristicile esenţiale ale astmului este *variabilitatea* zilnică a semnelor clinice şi funcţionale care se corelează cu *hiperreactivitate* bronşică – cea de-a doua trăsătură principală a astmului; ele recunosc acelaşi mecanism predominant de producere – inflamaţia căilor aeriene.

Aprecierea variabilităţii se face prin măsurarea valorilor PEF dimineaţa şi seara, cu ajutorul unui peak-flowmetru. Formula de calcul este:

$$\text{Variaţia PEF} = \frac{\text{PEF seara} - \text{PEF dimineaţa}}{\text{PEF seara}} \times 100.$$

O variabilitate a PEF mai mare de 20% semnalează un astm moderat sau sever, insuficient controlat.

Evaluarea hiperreactivităţii bronşice se face prin testarea farmacodinamică a bronhomotricităţii, adică urmărirea variaţiilor calibrului bronşic după administrarea de substanţe bronhoconstrictoare (în scop diagnostic) sau bronhodilatatoare, măsurând parametrii funcţionali cei mai sugestivi pentru aprecierea răspunsului bronhomotor; testul este semnificativ când VEMS variază cu mai mult de 15%, MEF_{50} cu mai mult de 25%, iar Raw cu peste 40%.

Testul de efort este utilizat pentru evidenţierea hiperreactivităţii bronşice nespecifice care se poate manifesta prin bronhoconstricţia determinată de un efort muscular. Astmul indus de efort este definit de apariţia unor crize de dispnee de intensitate variabilă însoţite de wheezing, imediat sau la câteva minute după un exerciţiu fizic, simptome care cedează după aproximativ 30 minute. Tipul de efort practicat poate fi: alergare, mers pe bicicletă sau pe covor rulant, înot. Obstrucţia căilor aeriene este obiectivată prin măsurarea VEMS, MEF_{50}, Raw, care vor prezenta alterări proporţionale cu intensitatea efortului. Durata efortului este de aproximativ 6 minute; obstrucţia bronşică indusă de efort poate atinge nivelul maxim la 5-10 minute de la încetarea efortului şi durează aproximativ 15 minute.

Tablourile funcţionale mai frecvent întâlnite în astmul copilului sunt:

– în perioada intercritică: funcţie ventilatorie normală, sindrom obstructiv distal (VEMS > 80% din prezis, MEF_{50} scăzut), sindrom obstructiv uşor (VEMS > 70% din volumul prezis);

– în perioada simptomatică: sindrom obstructiv sau mixt, moderat (VEMS între 70 şi 50% din volumul prezis) sau sever (VEMS < 50% din volumul prezis).

Alte investigaţii paraclinice:

– teste cutanate pentru evaluarea statusului alergic, a atopiei; sunt utile pentru identificarea posibililor alergeni;

– teste sanguine – eozinofilie crescută;

– dozarea imunoglobulinelor – IgE;

– radiografie, radioscopie – relevă un aspect normal sau hiperinflaţie pulmonară;

– bronhoscopie – nu se practică de rutină; este utilă pentru diagnosticul diferenţial.

Diagnostic diferenţial: episoade recurente cu wheezing şi tuse apar în:

– boli infecţioase: bronşiolită (VSR), pneumonie, bronşită, bronşiolită obliterantă, bronşiectazii, tuberculoză;

– boli congenitale: laringotraheomalacie, fistulă traheoesofagiană, tumori, cardiopatii congenitale cu şunt stânga-dreapta, fibroză chistică, reflux gastroesofagian, imunodeficienţă;

– corpi străini intrabronşici;

– vasculite, hipersenzitivitate: aspergiloza alergică bronhopulmonară, alveolita alergică, sindromul Churg-Strauss, periarterita nodoasă;

– alte afecţiuni: tromboembolismul pulmonar, sarcoidoza, displazia bronhopulmonară, tusea psihogenă.

Forme clinicofuncţionale (trepte de severitate) (tabelele 8.XX şi 8.XXI).

Criteriile de definire a formelor clinicofuncţionale în astm sunt:

– frecvenţa şi severitatea simptomelor;

– valoarea şi variabilitatea parametrilor funcţionali (VEMS, PEF);

– nevoia de bronhodilatatoare;

– gradul de afectare a activităţii zilnice;

– efecte adverse ale medicaţiei antiastmatice.

Diagnosticul de *astm la sugar şi copilul mic* se bazează în special pe criterii clinice. Particularităţile morfofuncţionale ale sugarului şi copilului mic favorizează apariţia şi evoluţia obstrucţiei bronşice în condiţiile prezenţei unor factori de risc cu impact crescut la aceste vârste.

Tratament. Decizia de tratament în astmul copilului este uneori dificilă, deoarece nu se poate apre-

TABELUL 8.XX

GRADE DE SEVERITATE ÎN ASTM

Treapta	*Simptome*	*Simptome nocturne*	*PEF, VEMS*
1. **Astm intermitent**	< 1/săpt., asimptomatic, exacerbări rare	< 2/lună	> 80% prezis variabilitate < 20%
2. **Astm uşor persistent**	> 1/săpt., dar < 1/zi, exacerbările pot afecta activitatea şi somnul	> 2/lună	> 80% prezis variabilitate 20-30%
3. **Astm moderat persistent**	zilnic, folosirea zilnică a beta-agoniştilor, afectarea activităţii, exacerbări frecvente	> 1/săpt.	< 80%, > 60% prezis variabilitate > 30%
4. **Astm sever persistent**	continuu, limitarea activităţii fizice, exacerbări frecvente	frecvente	< 60% prezis variabilitate > 30%

TABELUL 8.XXI

FORME CLINICE DE ASTM LA SUGAR ŞI COPILUL MIC

Simptome/ semne	*Formă uşoară*	*Formă medie*	*Formă severă*
Nr. respiraţii	cu 30% > normal	cu 30-50% > normal	cu 50% > normal
Tiraj	intercostal	intercostal, subcostal	balans toraco-abdominal
Wheezing	sfârşitul expirului	pe tot expirul	inspir/expir
Coloraţia tegumentelor	normală	normală	cianoză
Auscultaţie	expir prelungit	expir prelungit	murmur vezicular diminuat/ absent
Pulsoximetrie	> 95%	90-95%	< 90%
$PaCO_2$	35-40 mmHg	35-40 mmHg	> 40 mmHg

cia corect gradul de severitate al formei de astm, schema de tratament nu este întotdeauna adaptată la particularităţile cazului (individualizată) sau nu se poate aplica la pacient din diferite motive. Pe de altă parte nu se cunosc efectele tratamentului de lungă durată sau ale astmului necontrolat asupra creşterii şi dezvoltării copilului. Este ştiut faptul că un control adecvat al astmului opreşte evoluţia spre obstrucţia ireversibilă. De aceea, scopul terapiei în astmul pediatric este obţinerea şi menţinerea *controlului.* Pentru obţinerea controlului în astm sunt necesare: identificarea şi evitarea agenţilor „trigger", selectarea medicaţiei potrivite cu forma clinicofuncţională, monitorizarea răspunsului la tratament, absenţa exacerbărilor, educaţia pacientului şi a părinţilor pentru a controla corect astmul, monitorizarea evoluţiei astmului pentru obţinerea şi menţinerea unui control eficient, de lungă durată.

Criteriile de definire a astmului controlat sunt:

– simptome cronice minime sau absente, inclusiv simptomele astmatice nocturne;
– diminuarea riscului de crize severe;
– nevoie redusă de $beta_2$-agonişti;
– activitate normală, inclusiv efort;
– reducerea absenţelor şcolare;
– variabilitate PEF < 20%;
– efecte adverse ale medicaţiei, minime sau absente.

Principii în tratamentul astmului pediatric:

1. Terapia bronhodilatatoare şi antiinflamatorie; medicaţia care controlează astmul conţine droguri care determină remisiunea rapidă a crizei, deci medicaţie cu acţiune rapidă (quick–relief relievers) – *agenţii bronhodilatatori* cu acţiune de scurtă durată, şi droguri care împiedică declanşarea crizei, deci medicaţie „pe termen lung" (controllers, long-term preventive) – *agenţii antiinflamatori* (tabelele 8.XXII şi 8.XXIII).

2. Administrarea inhalatorie a drogurilor are unele avantaje: concentraţie mare direct în căile aeriene, eficacitate terapeutică crescută, efecte adverse minime.

Medicaţia inhalatorie se poate administra sub formă de: aerosoli inhalatori măsuraţi presurizaţi (MDI), doză inhalatorie măsurată activată prin respiraţie (breath-actuated MDI), pudră uscată inhalatorie, nebulizare. Spacer-ul (camera de mixtură) se adaugă dispozitivului de administrare al medicaţiei inhalatorii deoarece prezintă o serie de avantaje absolut indispensabile pentru creşterea eficienţei drogului administrat: ameliorează utilizarea drogului inhalat, reduce absorbţia sistemică şi efectele adverse ale corticoizilor inhalatori.

Selecţia dispozitivului adecvat fiecărui pacient se face în funcţie de vârstă: la copiii sub 2 ani – MDI cu spacer şi mască facială sau nebulizare, la copiii între 2-5 ani – MDI cu spacer sau nebulizare, la copiii mai mari de 5 ani – MDI cu spacer, breath-actuated inhaler, pudră uscată sau nebulizare. Este

TABELUL 8.XXII

MEDICAŢIA ANTIASTMATICĂ
MEDICAŢIA PE TERMEN LUNG (LONG-TERM PREVENTIVE MEDICATIONS)

Nume	*Nume generic*	*Mecanism de acţiune*	*Efecte adverse*	*Efect de lungă durată*	*Acţiune rapidă*
Corticosteroizi adrenocorticoizi glucocorticoizi	**Inhalatori** beclometazonă budesonid flunisolid fluticasonă triamcinolon	Agenţi antiinflamatori	– Corticoizi inhalatori: candidoză orală la doze >1 mg (prevenită prin administrare pe spacer) – Corticoizi per os: osteoporoză HTA, diabet, obezitate supresia adrenopituitară	**Inhalator** + + + **Tablete** + +	Inhalator – Tablete + + (ore)
Cromone: Sodium cromoglicat		Agenţi antiinflamatori	Efecte secundare minime, tuse după inhalare	+ Se instalează după 2-3 luni de tratament	–
Nedocromil		Agenţi antiinflamatori	Nu (necunoscute)	+ Se instalează după 3-4 zile de tratament	–
Beta$_2$-agonişti cu acţiune de lungă durată β_2-adrenergice simpatomimetice	**Inhalator** – salmeterol – formoterol **Tablete** – terbutalină – salbutamol	Bronhodilatator	**Inhalator:** efecte secundare minime **Tablete:** stimulare c.v., tahicardie anxietate, cefalee pirozis, greţuri, vărsături tremurături musculare hipokaliemie	**Inhalator** + + **Tablete** + –	Nu se folosesc în criză
Teofilina retard eliberare continuă – aminofilin – metilxantine – xantine		Bronhodilatator cu efecte antiinflamatorii incerte		+	+ +
Ketotifen		Agent antialergic	Sedare, creştere în greutate	+ la copii	–
Antileucotriene	– montelukast – zafirlukast – zileuton	Antagonist al receptorilor de leucotriene Inhibitor de 5-lipoxigenază	Date limitate: fără efecte adverse, este posibilă creşterea enzimelor hepatice, hepatită reversibilă, hiperbilirubinemie	Poziţia antileucotrienelor în terapia astmului nu este pe deplin stabilită; sunt necesare studii viitoare şi experienţă clinică	–

TABELUL 8.XXIII

MEDICAŢIA PE TERMEN SCURT CU ACŢIUNE RAPIDĂ (QUICK - RELIEF MEDICATIONS)

Nume	*Nume generic*	*Mecanism de acţiune*	*Efecte adverse*	*Efect de lungă durată*	*Acţiune rapidă*
Beta$_2$-agonişti cu acţiune de scurtă durată adrenergice beta$_2$-agonişti simpatomimetice	Salbutamol Fenoterol Metaproterenol Terbutalină	Bronhodilatator	**Inhalator:** efecte minime **Tablete, sirop:** stimulare c.v. tremurături membre cefalee, iritabilitate	**Inhalator** +/– **Tablete, sirop** +/–	**Inhalator** + + + **Tablete, sirop** + +
Anticolinergice	Ipratropium bromid Oxitroprim bromid	Bronhodilatator	Uscăciunea gurii	–	+ +
Teofilină cu acţiune scurtă		Bronhodilatator	Greaţă, vărsături, tahicardie, aritmie	+/–	+
Epinefrină/ adrenalină		Bronhodilatator	Convulsii, febră, halucinaţii	Nu este recomandat	Nu este recomandat în tratamentul crizei

foarte important să se demonstreze pacientului/părinţilor tehnica de utilizare a dispozitivelor de inhalare.

3. Administrarea graduală (în trepte) a medicaţiei: tratamentul se administrează în concordanţă cu severitatea formei clinicofuncţionale:

– se abordează treptele superioare (tratament intens) dacă astmul este sever sau evoluţia nu este favorabilă – „step up";

– se trece la o treaptă inferioară dacă astmul este controlat – „step down" (se reduce tratamentul şi se menţine la nivelul medicaţiei minime);

– se începe tratamentul la treapta cea mai apropiată de severitatea iniţială a condiţiilor clinicofuncţionale. Scopul este obţinerea cât mai rapidă a controlului; pacientul trebuie să evite agenţii declanşatori la fiecare treaptă de tratament.

Formele de astm persistent sunt controlate eficient prin tratament de lungă durată cu agenţi antiinflamatori, în special corticosteroizi inhalatori care stăpânesc şi chiar reduc inflamaţia; o cură scurtă (7-10 zile) de corticoizi oral poate fi utilă în orice treaptă de tratament pentru a obţine un control prompt al astmului. Treapta superioară de tratament se foloseşte dacă nu s-a obţinut controlul; înainte de trecerea la o treapta superioară se evaluează medicaţia pacientului, tehnica de administrare, complianţa la tratament, evitarea agenţilor declanşatori. La treapta inferioară de tratament se trece prin diminuarea graduală a medicaţiei, dacă se menţine controlul asupra astmului cel puţin trei luni. Tratamentul este revăzut la fiecare 3-6 luni atunci când astmul este controlat. Este necesar consultul specialistului dacă intervin condiţii clinice care complică astmul, pacientul nu răspunde optim la terapie sau rămâne la treapta 3 sau 4 de severitate o perioadă prea lungă de timp (tabelul 8.XXIV).

Particularităţi terapeutice în astmul sugarului şi copilului mic:

– se preferă terapia inhalatorie administrată cu ajutorul dispozitivelor standardizate pentru aerosoli (nebulizare);

– terapia hiposensibilizantă pentru diverşi pneumoalergeni nu se practică înainte de 4-5 ani şi atunci numai în servicii de specialitate;

– dozele de beta$_2$-adrenergice sunt mai mari, datorită particularităţilor morfofuncţionale existente la sugari şi copiii mici, ca şi a unor dificultăţi în tehnica de administrare;

– salbutamolul se poate administra la sugarul mai mare de 6 luni, bromura de ipratropium este medicamentul de „prima linie" la sugar, unde predomină mecanismul colinergic şi datorită efectelor secundare reduse;

– corticoterapia inhalatorie este indicată în formele medii şi severe de astm; se poate administra beclometazonă sau budesonid;

– corticoterapia sistemică este rezervată pentru cazurile severe la care gravitatea obstrucţiei şi absenţa reversibilităţii bronhospasmului după beta$_2$-adrenergice fac inutilă administrarea corticoizilor pe cale inhalatorie;

– cromoglicatul disodic se poate folosi ca tratament de lungă durată, prin nebulizare.

Tratamentul în exacerbările astmului la copii: exacerbarea reprezintă alterarea treptată a stării de fond a copilului astmatic, exprimată prin semne clinice şi funcţionale. Exacerbarea are diferite grade de severitate, evaluate în funcţie de intensitatea simptomelor şi de gravitatea stării funcţionale. Criza de astm este consecinţa unei exacerbări. Exacerbarea trebuie sesizată în cel mai scurt timp, astfel încât, printr-un tratament adecvat, să se poată obţine remisiunea cât mai rapidă a simptomelor şi revenirea la starea de fond (tabelul 8.XXV).

Obiectivele urmărite în tratamentul exacerbărilor sunt:

– înlăturarea rapidă a obstrucţiei căilor aeriene;
– normalizarea PaO_2 şi a funcţiei pulmonare;
– evitarea factorilor declanşatori;
– educaţia pacientului/părinţilor;
– stabilirea planului terapeutic.

Tratamentul crizei astmatice la *domiciliu:* se evaluează severitatea simptomelor (tuse, dispnee, wheezing, folosirea musculaturii accesorii, retracţia suprasternală, tulburarea somnului) şi, eventual, a funcţiei pulmonare (scăderea brutală a valorii PEF): se iniţiază tratamentul cu β_2-agonişti inhalatori cu acţiune de scurtă durată, 2-3 doze în prima oră, apoi se evaluează răspunsul la tratament;

– dacă se produce şi se menţine ameliorarea simptomelor după β_2-agonişti, se continuă administrarea lor la 4-6 ore, 1-2 zile şi apoi se urmează terapia de bază;

– dacă răspunsul este incomplet (simptomele diminuează în intensitate, dar reapar după 2-3 ore) se continuă administrarea de β_2-agonişti, se creşte doza de corticoizi inhalatori, se pot adăuga corticoizi

TABELUL 8.XXIV

TRATAMENTUL ÎN ASTMUL PEDIATRIC ÎN FUNCŢIE DE TREPTELE DE SEVERITATE

Trepte de severitate	*Tratament pe termen lung*	*Tratament de scurtă durată „la nevoie"*
1. Astm intermitent	Cromone: nedocromil, cromoglicat pentru astmul de efort	β_2-agonist cu acţiune de scurtă durată, inhalator, „la nevoie"
2. Astm uşor persistent	Cromone: nedocromil, cromoglicat Corticoizi inhalatori: 200-400 µg β_2-agonist cu acţiune de lungă durată pentru simptome nocturne	β_2-agonist cu acţiune scurtă, inhalator, „la nevoie", maxim de 4 ori/zi
3. Astm moderat persistent	Corticoizi inhalatori: 400-600 µg Cromone β_2-agonist cu acţiune lungă Teofilină cu acţiune retard	β_2-agonist cu acţiune scurtă, inhalator sau oral Ipratropium bromid, de 3-4 ori/zi
4. Astm sever persistent	Corticoizi inhalatori, în doze mari Steroizi oral (doze mici) β_2-agonişti cu acţiune lungă Teofilină retard	β_2-agonişti cu acţiune scurtă, inhalator şi/sau oral Ipratropium bromid

TABELUL 8.XXV

CRITERII DE SEVERITATE A CRIZEI ASTMATICE LA COPIL

Parametri	*Uşoară*	*Medie*	*Severă*	*Insuficienţă respiratorie severă*
Dispnee	la mers	la vorbire; sugar: ţipăt scurt, refuzul alimentaţiei	în repaus; poziţie aplecată în faţă, refuzul alimentaţiei	
Vorbire	normal	fraze	cuvinte	
Comportament	poate fi agitat	agitat	agitat	somnolent, obnubilat
Frecvenţa respiratorie	crescută	crescută	1-5 ani: > 50/min 5-15 ani: > 40/min	
Musculatura accesorie	nu este folosită	folosită	folosită	mişcări paradoxale toracoabdominale
Wheezing	moderat, la sfârşitul expirului	zgomotos	intens, inspirator şi expirator	absent
Puls/min	sub 100	100-120	sub 5 ani: > 140/min peste 5 ani: > 120/min	bradicardie
Puls paradoxal	absent sau sub 10 mmHg	10-20 mmHg	20-40 mmHg	absent – sugerează oboseala musculaturii respiratorii
PEF	> 80% din prezis	60-80%	< 60%	nu se poate măsura
PaO_2	normal	>60 mmHg	<60 mmHg	
$PaCO_2$	<45 mmHg	<45 mmHg	>45 mmHg	
SaO_2	> 95%	90-95%	< 90%	

oral, dar este posibilă internarea în servicii de specialitate;

– dacă simptomele persistă şi chiar se agravează se creşte doza de corticoizi inhalatori, se adaugă corticoizi oral şi β_2-agonişti cu acţiune de lungă durată, dar este preferabilă internarea.

Nu se recomandă: sedative, medicaţie mucolitică, antibioterapie; aceasta se justifică numai în pneumonii sau alte infecţii bacteriene.

Tratamentul crizei astmatice în *spital:* se evaluează severitatea crizei după criterii clinice şi funcţionale (*PaO_2, SaO_2* şi, eventual, numai când condiţia clinică a pacientului permite, VEMS sau PEF); se începe tratamentul cu β_2-agonişti cu acţiune scurtă (obligatoriu cu spacer) şi oxigen, până se atinge valoarea SaO_2 > 95%, şi corticoizi sistemici dacă criza este severă. Se repetă evaluarea după o oră;

– dacă episodul este moderat ca severitate, se continuă terapia iniţiată încă 1-3 ore;

– dacă episodul este sever şi nu se constată nici o ameliorare, se menţin β_2-agoniştii cu acţiune scurtă, se pot introduce anticolinergice inhalator, se administrează oxigen, se introduc corticoizi sistemici i.v. şi β_2-agonişti i.m. sau i.v.

Se repetă evaluarea răspunsului la tratament:

– dacă răspunsul este considerat satisfăcător (examen fizic normal, PEF > 70%, SaO_2 > 95%), pacientul se externează, continuă β_2-agoniştii inhalatori şi, eventual, corticosteroizii inhalatori;

– dacă răspunsul este incomplet, se menţin internarea şi terapia cu β_2-agonişti şi anticolinergice

inhalator, corticoizi sistemici, eventual aminofilin i.v. şi se monitorizează PaO_2, SaO_2, pulsul;

– dacă răspunsul este slab şi simptomele persistă sau chiar se agravează (PaO_2 <60 mmHg, $PaCO_2$ > 45 mmHg), copilul se internează în serviciul de terapie intensivă unde, pe lângă tratamentul energic menţionat anterior, la care se adaugă administrarea i.v. a corticoizilor şi a bronhodilatatoarelor, se poate trece la intubaţie şi ventilaţie mecanică.

Imunoterapia specifică direcţionată spre tratamentul alergiilor la praful de casă, părul de animale, polen, poate fi luată în considerare numai dacă nu este posibilă evitarea alergenilor sau administrarea medicaţiei convenţionale care controlează astmul. Imunoterapia specifică are deci indicaţii foarte restrânse, poate fi eventual aplicată în astmul uşor asociat cu rinita alergică; nu este recomandată dacă valoarea VEMS este mai mică de 70% din cauza riscului instalării unui bronhospasm sever; se practică numai de către personal calificat şi în servicii de specialitate.

Un loc aparte, foarte important, care face parte din îngrijirea complexă a copilului astmatic, îl ocupă *educaţia pacientului* şi a părinţilor; aceştia trebuie să dispună de informaţii cât mai clare şi mai complexe asupra manifestărilor bolii, a necesităţii aplicării unui tratament corect, a sesizării precoce, obiective (prin măsurarea valorilor PEF la domiciliu) a unei posibile evoluţii nesatisfăcătoare, pentru a preveni, prin măsuri imediate, agravarea bolii.

Bibliografie selectivă

BAEHNER R.L.: Immunity, allergy and diseases of inflammation. In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 14-a. Saunders, 1992.

BARNES P.J., GODFREY S.: Asthma therapy, 1998.

BARNES P.J., HOLGATE S.T., LAITINEN L.A., POWLES R.: Asthma mechanism, determinants of severity and treatment: the role of nedocromil sodium. Clin. Exp. Allergy 1995; 25(8):771-787.

BÂSCĂ NICOLETA: Explorarea funcţională pulmonară la copil. In Şt. Duţu (red.): Explorarea funcţională pulmonară. Edit. Medicală, 1997.

BÂSCĂ NICOLETA (sub red.): Asistenţa copilului astmatic – ghid practic. 1998.

CIOFU E., CIOFU CARMEN: Esenţialul în Pediatrie. Edit. Medicală Amaltea, 1997.

CLARK T., REES J.: Practical management of asthma. M. Dunitz, 1996.

HOLGATE S.: Is asthma un inflammatory disease? Eur. Resp. Rev. 1994; 4:388-91.

MARTINEZ F.: Do we understand childhood asthma? Asthma begins în childhood. Astra, 1997.

SILVERMAN M.: Asthma in Childhood. Current Medical Literature, 1987.

TINKELMAN D.G., FALLIERS C.J., NASPITZ C.K.: Childhood asthma. M. Dekker, 1987.

***: Strategia globală pentru asistenţa şi prevenirea astmului (Global initiative for asthma – GINA). Raport al Institutului Naţional de Sănătate Bethesda, Maryland (NHLBI/WHO), 1995.

***: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH publication 1997 (apr.): 97-4051.

ASTMUL SUGARULUI

Ioan Cernătescu

Entitate individualizată la începutul anilor '80, astmul sugarului continuă să fie şi astăzi subdiagnosticat şi tratat inadecvat. Unii pediatri cred (nejustificat) că sugarii nu pot face astm deoarece se crede că astmul este o boală care se instalează în timp.

În prezent este demonstrat că modificările imunopatologice apărute în astm, sub vârsta de 5 ani sunt similare cu cele din astmul de la adult. Astfel, la sugarii cu astm inflamaţia este de tip bronşită eozinofilică (similară cu cea a adultului), cu creşterea proteinei cationice eozinofilice serice (PCE, ECP); consecinţele acestui tip de inflamaţie sunt reprezentate de hiperreactivitatea bronşică şi de principalele manifestări clinice – tusea şi wheezingul recurent. Cel puţin 1/3 din sugari au episoade de wheezing asociate cu infecţii virale respiratorii şi se pune întrebarea: câţi dintre ei au de fapt astm? Dacă sugarul are numai wheezing, şansa de a dezvolta astm atopic este de 20%, adică cu puţin peste prevalenţa astmului la copilul şcolar. Dacă sugarul este născut din părinţi atopici, riscul creşte la 40% şi la 50-60% când se asociază cu dermatita atopică. Riscul este de 90% în cazul unei combinaţii de istoric familial de atopie, testul Prick pozitiv (test alergologic cutanat), creşterea IgE şi a receptorilor interleukine (vezi fig 8.32)

Definiţia astmului la sugar nu este foarte precisă. Grupul de Consens Internaţional al Astmului Pediatric a elaborat următoarea definiţie la sugar: o boală caracterizată prin tuse recurentă şi/sau wheez-

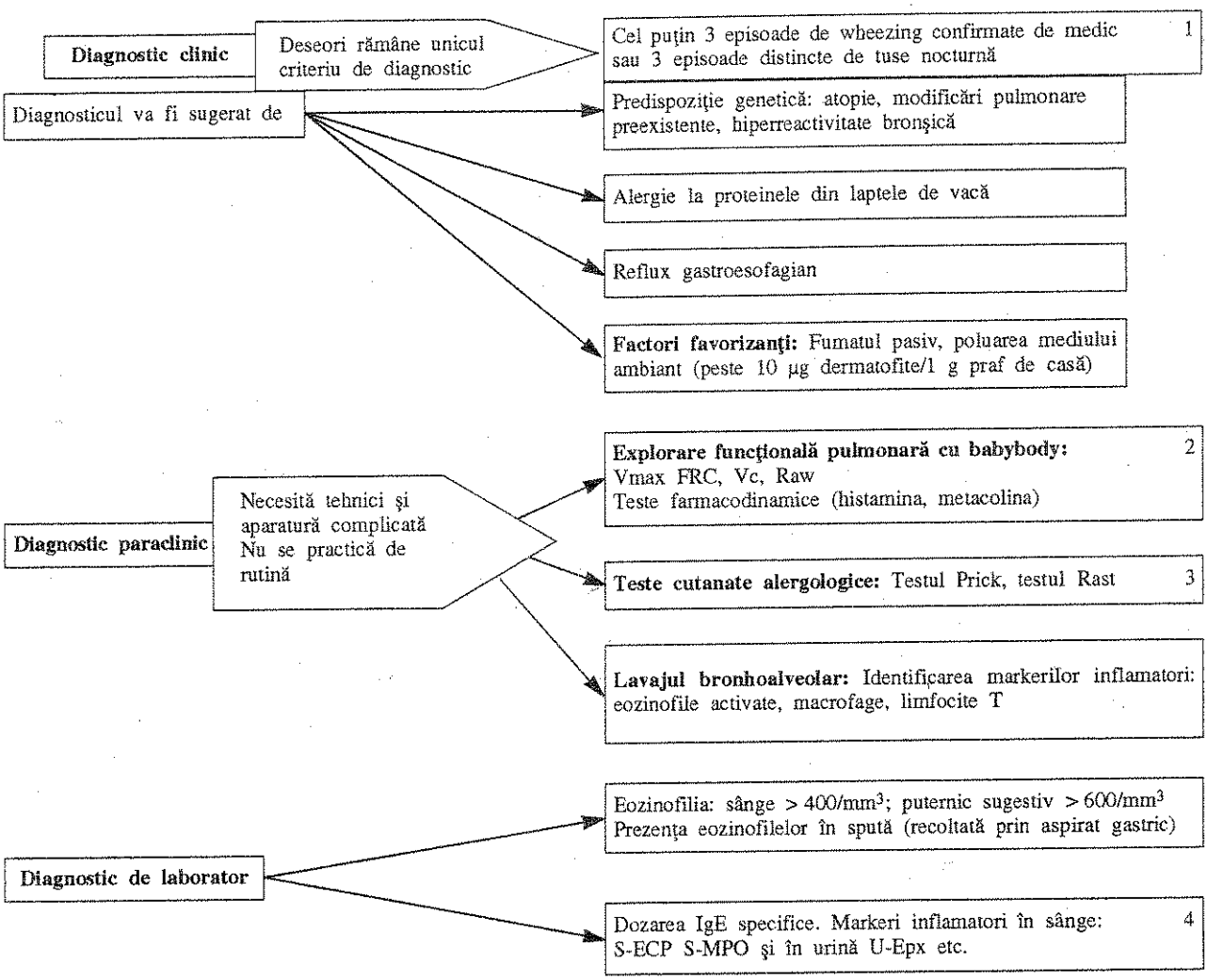


Fig. 8.32 – Diagnosticul astmului la sugar.
1. Se vor exclude alte cauze de wheezing recurent la sugar. 2. Vmax FRC, capacitate reziduală funcţională la debit maxim. Vc, volum curent; se determină prin Tmc/Te: timpul de creştere a debitului expirator maxim/timpul total expirator. Raw, rezistenţa la flux; se măsoară prin expiraţie pasivă la sfârşitul expirului. 3. Indicaţii: alergii ale proteinelor din laptele de vacă, pneumoalergeni. La sugar tehnicile sunt inadecvate şi pot apărea accidente. (testul Prick = test alergologic cutanat, RAST = radioimmunosorbent test). 4. S-ECP = proteina cationică eozinofilică în sânge, S-MPO = mieloperoxidaza sanguină, U-Epx = endoperoxidaza urinară.

ing, care are drept cauză astmul, după ce au fost excluse alte diagnostice alternative[1]. La copiii care au anamneză de atopie (dermatită atopică) diagnosticul de astm este mai precis. Studiile clinice ETAC[2] formulează diagnosticul de astm atunci când un sugar cu dermatită atopică are *3 episoade dis-*

[1] Displazie bronhopulmonară, fibroză chistică, corp străin intrabronşic, compresiune intrinsecă/extrinsecă, cardiopatii, imunodeficienţă, reflux gastroesofagian.

[2] Studiile ETAC (Early Treatment of Atopic Child = tratamentul precoce al copilului atopic) au debutat în 1994 pe un lot de copii (12-24 luni) cu dermatită atopică, care au fost trataţi cu citerizină timp de 18 luni cu scopul de a opri evoluţia dermatitei atopice spre astm sau cel puţin a reduce intensitatea simptomelor dacă astmul nu a putut fi prevenit.

tincte de wheezing separate de o perioadă de cel puţin 7 zile şi/sau 3 episoade distincte de tuse persistentă nocturnă, fiecare episod cu o durată de cel puţin 3 zile.

Această definiţie poate fi dezvoltată pe măsură ce sunt furnizate date noi privind lavajul bronhoalveolar şi biopsia bronşică prelevată de la sugarul cu wheezing.

Există deja un subgrup de sugari cu wheezing, la care s-a evidenţiat o hiperreactivitate bronşică, nivele crescute de ECP şi eliberară de leucotriene.

De asemenea, biopsia bronşică arată deosebiri între numărul eozinofilelor activate şi grosimea laminei reticularis la cei care vor dezvolta astm faţă de cei cu wheezing nonastmatici. Bazat pe aceste studii se poate afirma că, în viitor, se va putea diagnostica un subgrup de sugari cu wheezing, ca astmatici, în funcţie de imunopatologia specifică observată. Oricum, aceasta va fi posibil numai dacă se vor perfecţiona tehnicile neinvazive. Până atunci însă, diagnosticul de astm la sugar şi copilul mic se bazează în special pe criterii clinice.

Etiologia astmului la sugar şi copilul mic este multifactorială, intervenind un complex de factori genetici, imunologici, infecţioşi şi endocrini. Predispoziţia genetică este foarte importantă. Au fost descoperite genele responsabile pentru răspunsul IgE şi atopie, iar la ora actuală se fac eforturi pentru a investiga influenţa genetică asupra inflamaţiei, calibrului şi receptorilor căilor aeriene, precum şi a structurilor musculaturii netede. Există 3 fenotipuri independente: atopia, modificările funcţionale pulmonare şi hiperreactivitatea bronşică. Rolul atopiei în astm este demonstrat de nivelele crescute de IgE. Funcţia pulmonară anormală depistată la vârsta de 1 lună la unii sugari este determinată genetic şi se va menţine modificată până la 6 ani. Hiperreactivitatea bronşică depistată la vârsta de 1 lună constituie un factor favorizant al astmului la vârsta de 6 ani.

Formele clinice de astm la sugar şi copilul mic sunt redate în tabelul 8.XXVI.

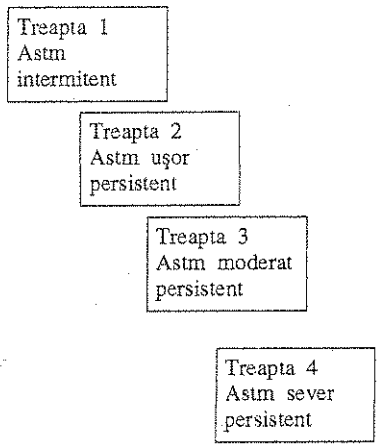
Particularităţi în tratamentul astmului la sugar şi copilul mic (fig. 8.33).

- Se preferă terapia inhalatorie administrată cu ajutorul dispozitivelor standardizate pentru aerosoli (nebulizări); se pot folosi (cu rezultate similare) aerosoli cu MDI administraţi cu spacer şi mască facială.
- Terapia hiposensibilizantă pentru diverşi pneumoalergeni este indicată după vârsta de 4-5 ani (colaborarea pediatru-alergolog fiind necesară).
- Dozele de beta$_2$-adrenergice sunt mai mari comparativ cu alte vârste, din cauza particularităţilor morfofuncţionale existente la sugar; exemplu: salbutamolul se administrează în aerosoli în doză de 0,1 mg/kg-0,15 mg/kg/doză, de 3-4 ori/24 ore, la sugarul peste 6 luni.
- Bromura de ipratropium este utilizată foarte frecvent la sugar, datorită ponderii sistemului colinergic, dar şi a efectelor secundare reduse.
- La sugar teofilina are un ritm de eliminare mai rapid. (Nu avem experienţă cu privire la administrarea teofilinei retard.)
- Corticoterapia inhalatorie folosită este budesonidul şi dipropionatul de beclometazonă.
- Corticoterapia sistemică este rezervată cazurilor severe, la care gravitatea obstrucţiei şi absenţa reversibilităţii bronhospasmului fac inutilă administrarea corticoizilor inhalatori.
- Antileucotrienele nu au fost încă experimentate sub 6 ani.
- Cromoglicatul disodic poate fi folosit ca medicaţie de lungă durată.
- Nedocromilul nu a fost experimentat la sugar.
- Ketotifenul este indicat în formele uşoare de astm.

TABELUL 8.XXVI

FORME CLINICE DE ASTM LA SUGAR ŞI COPILUL MIC: CRITERII DE ESTIMARE A SEVERITĂŢII

Simptome/ semne	*Uşoară*	*Medie*	*Severă*
Număr respiraţii	Cu 30% > normal	Cu 30-50% > normal	Cu 50% > normal
Tiraj	Intercostal	Intercostal/ Subcostal	Balans toraco-abdominal
Wheezing	Sfârşitul expirului	Pe toată durata expirului	Inspir/Expir
Coloraţia tegumentelor	Normală	Normală	Cianoză
Auscultaţie	Expir prelungit	Expir prelungit	Murmur vezicular diminuat
Pulsoximetrie	> 95%	90-95%	< 90%
$PaCO_2$	35-40 mmHg	40 mmHg	> 40 mmHg



Medicaţie cu acţiune rapidă	*Medicaţie de lungă durată*
$Beta_2$ cu acţiune de scurtă durată, de 2-3 ori/săpt., oral sau inhalaţii Ipratropium de 2-3 ori/săpt., prin inhalaţii	Nu este necesar
$Beta_2$ cu acţiune de scurtă durată, de 2-3 ori/zi, pe toată perioada simptomatică Ipratropium în aceleaşi condiţii	Corticoizi inhalatori 200 µg/24 ore pe toată perioada simptomatică Cromoglicat pe o perioadă nedeterminată
$Beta_2$ cu acţiune de scurtă durată, de 2-3 ori/zi, pe toată perioada simptomatică Inhalaţii cu ipratropium Teofilină oral	Corticoizi inhalatori 200-400 µg/24 ore încă 2 săptămâni după perioada simptomatică Cromoglicat
$Beta_2$ cu acţiune de scurtă durată Ipratropium Teofilină i.v.pe perioada simptomatică	Corticoizi inhalatori 400 µg/24 ore, 4 săptămâni Prednison oral, cu doza cea mai mică posibilă

Fig. 8.33 – Terapia în trepte a astmului la sugar şi copilul mic.

Bibliografie

CERNĂTESCU I.: Astmul bronşic la sugar – o entitate mult timp contestată. Med. modernă 1997; 4(8):421-426.
CERNĂTESCU I.: Astmul bronşic la sugar. In N. Bîscă (sub red.): Asistenţa copilului astmatic – Ghid practic. Boehringer Ing. repr. Romania, 1998, p. 8-10.
MARTINEZ F.: The many faces of asthma during childhood. In: Asthma begins in childhood. Salzburg Proceedings, 1997, p. 10-15.
WARNER J.O.: Definition of asthma in infants. ETAC Virtual Symposium, 1998, p. 5-8.

DISCHINEZIA CILIARĂ PRIMARĂ (DCP)

Ioan Cernătescu

Dischinezia ciliară primară, cunoscută iniţial sub denumirea de sindromul cililor imobili este o boală cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată prin infecţii cronice ale tractului respirator (inferior şi/sau superior), care în 50% din cazuri se însoţeşte de imaginea în oglindă a organelor sau situs inversus. Evoluţia cronică a bolii poate conduce la bronşiectazie şi/sau anomalii pulmonare de tip obstructiv.

Asociaţia dintre situs inversus, bronşiectazie şi sinuzită a fost menţionată de Kartagener (1933) şi cunoscută mult timp drept sindromul (triada) Kartagener.

Ulterior s-a constatat că acest sindrom apare în context familial, s-au evidenţiat anomalii în structura ciliară şi astfel s-a ajuns la denumirea actuală de DCP.

Prevalenţa bolii este subestimată (chiar şi în ţările dezvoltate). Incidenţa este de 1:15 000 (1:20 000), ceea ce o situează pe locul al 3-lea în cadrul bolilor genetice cu expresie pulmonară, după fibroza chistică şi imunodeficienţe. (În ţara noastră nu există date privind incidenţa bolii.)

Fiziopatologie. Anomaliile ciliare (absenţa mobilităţii, mişcări ciliare dezordonate şi dezorientate) pot fi localizate la diverse organe. La nivelul epiteliului bronşic, această disfuncţionalitate ciliară afectează clearance-ul mucociliar. Retenţia de mucus şi scăderea clearance-ului explică recurenţa infecţiilor respiratorii, cu modificarea treptată a structurilor arborelui bronşic, rezultând în final bronşiectazie, dar şi otită şi/sau sinuzită (în funcţie de vârstă).

Anomaliile ciliare produc situs inversus (50%), deoarece rotaţia normală a viscerelor depinde de mişcarea celulelor intestinale ciliate (proces embrionar precoce). Absenţa motilităţii ciliare conduce la o rotaţie aleatorie.

Un cil normal are o ultrastructură (fig. 8.34) formată din 9 dublete microtubulare periferice şi 2 microtuburi centrale, care sunt menţinute în poziţie axială prin 3 tipuri de legături: braţele dineinice (ATP-aza specific ciliară), legăturile nexinice şi legăturile radiale. Anomaliile axiale apar în urma dere-

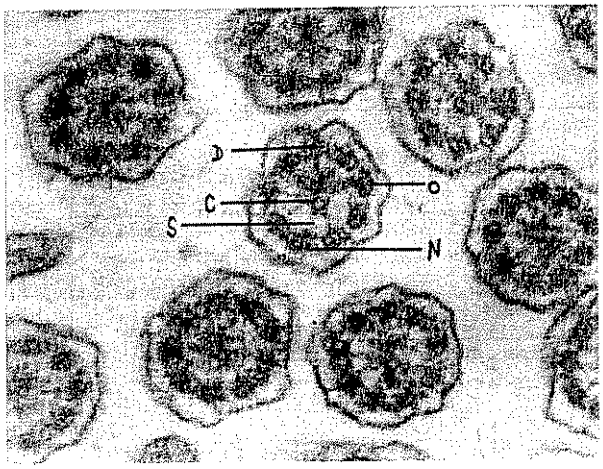


Fig. 8.34 – Ultrastructură ciliară normală (secţiune transversală). Microscopie electronică 60 000x, efectuată la Institutul „V. Babeş", de Dr. Mihaela Gherghiceanu. C, dublet microtubular central; O, dublet microtubular periferic; D, braţ dineinic; S, legătură radială; N, legătură nexinică.

glărilor (mutaţii genetice) ale unora dintre aceste tipuri de legături.

Astfel, absenţa dineinei conduce la imobilitate ciliară, care poate fi şi consecinţa modificărilor legăturilor radiale. În funcţie de mutaţiile genetice, expresia clinică poate fi mai mult sau mai puţin evidentă.

Tablou clinic. Pentru *nou-născut* sunt sugestive următoarele simptome: tahipnee neexpectată sau pneumonie, rinită, dextrocardie şi/sau situs inversus, cardiopatii congenitale complexe (mai frecvent şunturi), atrezie esofagiană şi tulburări funcţionale, atrezie biliară, hidrocefalie, toate într-un context familial pozitiv:

La *sugar* şi *copil*, DCP poate fi suspectată dacă bolnavul are un astm atipic, care nu răspunde la tratament, sau o tuse umedă cronică. Tusea cu expectoraţie (atunci când este posibilă) este unul dintre cele mai importante simptome. Se mai pot observa: reflux gastroesofagian, bronşiectazie, rinosinuzită (rareori cu polipoză), otită medie cronică. *Adultul* are o simptomatologie asemănătoare, notându-se în plus sarcini ectopice la femei şi infertilitate la bărbaţi.

Sunt câteva situaţii specifice care sugerează diagnosticul de DCP:

1. Nou-născut cu detresă respiratorie în absenţa oricărui context epidemiologic sau alţi factori de risc.

2. Copil cu bronşiectazie de etiologie neprecizată. În prima etapă se vor face următoarele investigaţii: testul sudorii, imunogramă (inclusiv IgE şi subclase IgG), titruri de anticorpi pentru adenovirusuri şi mycoplasme, factor reumatoid, anticorpi antinucleari, alfa$_1$-antitripsină. Dacă aceste determinări sunt negative se trece la etapa a II-a, care presupune: bronhoscopia fibrooptică, monitorizarea pH-ului esofagian, testul la zaharină (la copilul mare şi adult), raclajul de mucoasă nazală pentru studii ciliare, teste pentru fagocitoză (NBT: Nitro Blau Tetrazolium) şi pentru limfocitele T.

3. Copil cu astm atipic, care nu răspunde la doze mari de corticosteroizi.

4. Copil cu boli de căi aeriene superioare: polipoza nazală cu/fără sinuzită, la care testul sudorii a fost negativ, otita medie seroasă persistentă.

5. Infertilitate la adult.

Criterii de diagnostic de laborator (fig. 8.35):

Testul la zaharină este un test screening pentru măsurarea clearance-ului mucociliar. Se practică la

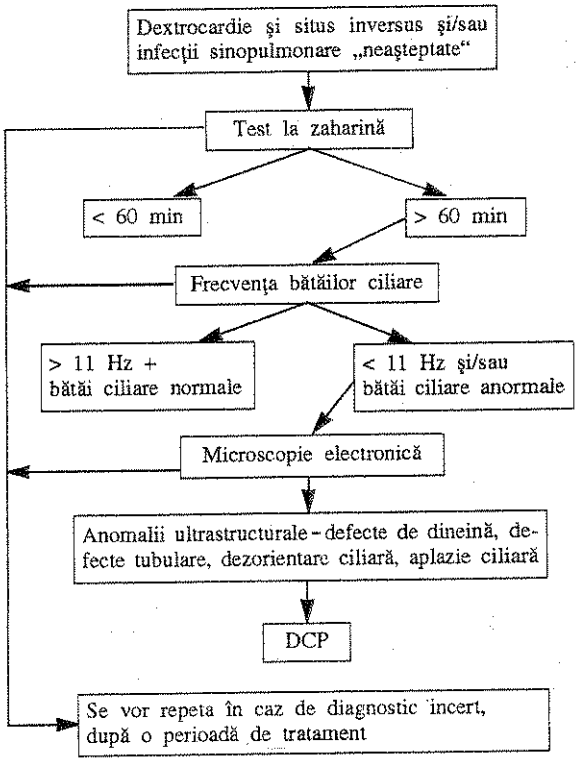


Fig. 8.35 – Algoritmul diagnosticului în dischinezia ciliară primară [după Eur. Respir. J. 1998; 12 : 4 (parţial modificat)].

copilul mare, care poate sta liniştit 1 oră (fără să tuşească, să bea sau să mănânce). Se aplică 1 mm de particule de zaharină în meatul inferior nazal. Testul este pozitiv dacă după 1 oră nu apare gustul de zaharină.

Prelevarea de ţesut ciliar (raclaj de mucoasă nazală) se practică dacă clearance-ul mucociliar nazal este > 60 min, în situaţiile în care pacientul nu are gust la zaharină şi la copilul care nu cooperează. Epiteliul va fi examinat după 2 ore (se poate şi la 24 ore) pentru a se aprecia frecvenţa bătăilor ciliare (FBC) prin metode fotometrice. Rata normală este de 11-16 Hz.

Microscopia electronică (tabelul 8.XXVII) este indicată dacă: FBC <11 Hz, FBC este normală, dar bătăile sunt dischinetice şi în situaţiile în care tabloul clinic este foarte sugestiv.

TABELUL 8.XXVII

ANOMALII ULTRASTRUCTURALE ALE CILILOR ÎN DCP (Bush A., 1998)

Anomalia	*Ce produce?*
Defecte de dineină	Absenţa sau reducerea numărului de braţe
Defecte tubulare	Transpoziţie, extramicrotubule
Legături radiale	Absente (cili imobili)
„Dezorientare" ciliară	Deviaţie medie standard la un unghi de 20 grade
Aplazie ciliară	

Măsurarea oxidului de azot nazal şi exhalat a arătat valori foarte scăzute la pacienţii cu DCP. Această observaţie nu are o explicaţie plauzibilă şi este prematur de a fi interpretată ca un test screening. Valori foarte scăzute ale oxidului de azot, la pacienţi cu astm necontrolat sau cu bronşiectazie constituie un test sugestiv pentru diagnosticul de DCP.

Tratament. Monitorizarea respiratorie include efectuarea repetată a pulsoximetriei şi a spirometriei. Doze mari de antibiotice oral vor fi administrate la primele semne de boală respiratorie sau de modificări funcţionale pulmonare. Infecţiile bacteriene sunt în principal produse de: Haemofilus influenzae, stafilococ auriu, Streptococcus peumoniae, Pseudomonas. În situaţii de agravare, antibioticele vor fi administrate i.v.

Fizioterapia zilnică este esenţială pentru a împiedica progresia către o boală pulmonară cronică obstructivă. Se practică de 2 ori/zi câte 20 minute (cu durata mai mare în exacerbări) şi constă în tapotaj, controlul respiraţiei, tehnici de expiraţie forţată. Fizioterapia va fi precedată de exerciţii, care s-au dovedit a fi mai puternic bronhodilatatoare decât administrarea de beta$_2$-adrenergice.

Monitorizare ORL: tratamentul otitei medii seroase se poate face cu gentamicină (picături) + hidrocortizon. Se practică audiometrie urmată de tratamentul hipoacuziei (la nevoie).

Tratamentul sinuzitei se face prin spălături nazale alcaline, corticoizi topici şi antibiotice pe cale sistemică. Se recomandă de asemenea imunizarea activă în epidemii: vaccinare antigripală, antirujeolică, vaccinuri pneumococice.

Prognostic. Este în general bun, cu speranţa de viaţă apreciabilă. Morbiditatea este evident mai mare, complicaţiile iatrogene mai frecvente.

Bibliografie

BUSH A., COLE P., HARIRI M., MACKAI I., PHILLIPS G., CALLAGAN C.O., WILSON R., WARNER J.O.: Primary ciliary diskinesia: diagnostic and standards of care. Eur. Resp. J. 1998; 12(4):982-988.

BOAT F.T.: Primary ciliary Dyskinezia. In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co., 1996, cap. 364, p. 1251.

PHILLIPS G.E., THOMAS S., HEATHER S., BUSH A.: Airway response of children with primary ciliary dyskinesia to exercise and beta$_2$-agonist challenge. Eur. Resp. J. 1998; 11(6):1389-1391.

WILSON COX D., TALAMO R.C.: Genetic Aspects of Pediatric Lung Disease. Pediatr. Clin. North Am. 1979; 26(3):470-474.

FIBROZE PULMONARE

Ioan Muntean, Oana Mărgineanu

Generalităţi. În eventualitatea unei injurii tisulare, fibroza este un proces de reparaţie normală, cu condiţia ca injuria să fie limitată în timp. O serie de pneumopatii infiltrative difuze (infiltratul fiind aici termen radiologic) sunt afecţiuni ale interstiţiului pulmonar care au comun evoluţia spre fibroză pulmonară difuză (de aici denumirea de pneumopatii interstiţiale difuze fibrozante). Dacă tendinţa la fibroză este de regulă legată de evoluţia

cronică a bolii (tuberculoză, SIDA, colagenoze, noxe ş.a.) în majoritatea cazurilor etiologia fibrozei rămâne necunoscută (60-70%), fiind vorba de formele idiopatice.

Astfel, fibroza pulmonară idiopatică se defineşte ca o boală de etiologie necunoscută a interstiţiului pulmonar, caracterizată prin inflamaţia cronică difuză a tractului respirator („alveolită"), cu evoluţia progresivă către fibroză mutilantă a parenchimului pulmonar şi insuficienţă pulmonară severă, de regulă letală.

Patogenetic, alveolita (cu îngroşarea celulară a pereţilor alveolari) este manifestarea iniţială, iar fibroza interstiţială este constant prezentă, dar în grade variate, la început cu predominanţă celulară (fibroblaşti mari), iar în final cu predominanţa fibrelor de colagen (fibroză). Se ajunge morfopatologic la dispariţia arhitecturii pulmonare şi transformarea ei fibrochistică („fagure de miere").

Existenţa de complexe imune în lavajul bronhoalveolar, contribuţia în proces a mucofagelor activate au dus la supoziţia că procesul de fibrozare s-ar întreţine prin mecanisme autoimune.

Nu este deloc exclusă intervenţia unui factor genetic, care ar determina un răspuns imun particular cu favorizarea fibrozei.

Fibroza difuză interstiţială idiopatică (sindromul Hamman-Rich)

Etiologia este necunoscută. S-au observat unele cazuri familiale, iar altele au apărut pe un teren particular (rahitism grav, cardiopatii congenitale, deformaţii toracice).

Manifestări clinice şi diagnostic:

a) *Debutul* este insidios prin dispnee (care rămâne simptomul principal) apoi apare tusea. Aceasta, seacă iniţial, devine productivă. Cu timpul apar cianoza, insuficienţa creşterii, degete hipocratice şi simptomele insuficienţei cardiace.

Evoluţia fibrozei este subacută, cu pusee evolutive (când pot apărea subfebrilitate sau febră). După mai mulţi ani se ajunge la insuficienţă respiratorie cronică şi deces (mai frecvent decesul se produce în 6-12 luni).

b) *Examenul radiologic* arată iniţial o accentuare a desenului interstiţial, apoi un aspect de „reţea" („plasă") cu ochiuri fine. În puseele acute apar mici opacităţi pe această „reţea". Cu timpul, apar zone emfizematoase, alternând cu zone opace. Există o hipertrofie cardiacă dreaptă. Tomografia computerizată este o metodă mai sensibilă decât radiografia.

c) *Probele funcţionale respiratorii* pun în evidenţă o insuficienţă respiratorie de tip restrictiv (capacitatea vitală 80%, iar indicele Tiffeneau normal).

d) *Diagnosticul de certitudine* se pune prin puncţie pulmonară (fibroză pulmonară difuză).

Tratament: nu există un tratament eficient. În fazele acute se administrează oxigen şi antibiotice. Corticosteroizii (în doze mari), aplicaţi timp îndelungat, au efect paliativ, nereuşind să îmbunătăţească funcţiile respiratorii şi nici prognosticul bolii.

Instalarea cordului pulmonar va necesita tratamentul insuficienţei cardiace prin repaus, dietă hiposau desodată, digitalice şi diuretice.

Boala pulmonară cronică (BPC) a prematurului

Eugen Pascal Ciofu

Se descrie sub această denumire o entitate relativ bine individualizată ale cărei criterii de diagnostic secvenţial (precoce şi tardiv) sunt în curs de îmbunătăţire şi care cuprinde ceea ce în cărţile vechi de pediatrie era cunoscut sub numele de displazie bronhopulmonară.

Definiţie. Sindrom clinicoradiologic care se întâlneşte la foştii prematuri de gradul III, născuţi după o gestaţie de < 32 săptămâni şi care la vârsta de 28 zile mai necesită suplimentare de oxigen pentru a menţine oxigenarea adecvată a ţesuturilor şi prezintă modificări radiologice sugestive pentru diagnostic (scorul radiologic Weinstein). În altă definiţie se vorbeşte despre necesitatea suplimentării cu oxigen a copiilor care au vârsta postconcepţională de 36 săptămâni (referirea făcându-se în funcţie de data ultimei menstruaţii).

Se admite că 63% dintre foştii prematuri cu greutate la naştere < 1 500 g au risc să dezvolte simptomatologie respiratorie cronică pe termen lung. Necesitatea suplimentării oxigenului la 36 săptămâni (vârsta postconcepţională) este predictivă pentru afectarea de durată a funcţiei pulmonare.

Patogenie. În concepţia „clasică" se consideră că barotrauma (realizată de presiunea utilizată pentru

ventilarea asistată) şi hiperoxia (realizată de expunerea prelungită la oxigen a foştilor prematuri) se află la originea acestei entităţi. Azi se consideră că patogenia este mult mai complexă. Injuria celulară şi interstiţială rezultă din eliberarea mediatorilor chimici (citokine inflamatorii), care produc modificări secundare în permeabilitatea alveolară şi mobilizarea celulelor inflamatorii în spaţiile interstiţiale. Enzimele proteolitice eliberate de către celule şi inflamaţia interferă dezvoltarea alveolară şi produc modificări emfizematoase, hiperreactivitatea căilor respiratorii. Aceste „evenimente" care se desfăşoară „în cascadă" încetinesc potenţialul de creştere pulmonară postnatală şi capacitatea de a genera noi alveole, proprie sugarului mic. În faza cronică, injuria pulmonară interstiţială este dominată de procese de fibroză şi hiperplazie celulară, care rezultă din eliberarea excesivă de factori de creştere şi mediatori. Clearance-ul fluidului interstiţial este încetinit, ceea ce conduce la retenţia de lichid pulmonar. Se realizează scăderea complianţei pulmonare, creşterea rezistenţei căilor aeriene la flux, tulburarea schimburilor gazoase, alterarea funcţiei ventilaţie/perfuzie şi hiperinflaţie.

Factorii care contribuie la instalarea BPC a prematurilor pot fi rezumaţi astfel:

1. Enzime antioxidante în cantitate inadecvată (superoxid dismutaza, catalaza, glutation peroxidaza), deficit de radicali liberi, lipsa unei protecţii adecvate antiprotează.

2. Administrarea unor cantităţi excesive de fluide, supraîncărcarea vasculară pulmonară prin persistenţa şuntului stânga-dreapta prin canal arterial simptomatic.

3. Hiperreactivitatea bronşică (familială).

4. Infecţii perinatale cu Ureaplasma urealiticum, Chlamydia trachomatis şi virus citomegalic, infecţii care favorizează dezvoltarea pneumoniilor.

Tablou clinic. Este dominat de semne de insuficienţă respiratorie cronică: tahipnee, tiraj, raluri umede, wheezing, expir prelungit.

Examene paraclinice. Acestea certifică hipoxemia, hipercarbia, acidoza respiratorie.

Radiografia pulmonară prezintă modificări considerate obligatorii pentru susţinerea diagnosticului. Stadiul I este superpozabil peste modificările descrise în sindromul detresei respiratorii neonatale (vezi capitolul 7, „Bolile nou-născutului"). În stadiul II se adaugă un desen interstiţial accentuat, pentru ca în stadiul III să întâlnim hiperdensităţi liniare, asociate cu zone de hiperinflaţie cu aspect bulos. În stadiul IV aceleaşi modificări mai accentuate se permanentizează şi uneori pot fi regăsite până la adolescenţă. Există un scor radiologic pentru BPC, descris de Weinstein. Un scor > 20 permite încadrarea bolnavului în BPC a prematurului.

Criterii de diagnostic precoce:

1. Necesitatea de a utiliza suplimentarea de oxigen la 30 zile de viaţă.

2. Încadrarea în criteriile de severitate ale bolii (BPD – severy score: bronchopulmonary dysplasia severity score) – cuprinde un punctaj 0-100.

3. Scorul radiologic Weinstein > 20.

Criterii de diagnostic tardiv: Necesitatea de a utiliza bronhodilatatoare şi steroizi în aerosoli la 2 săptămâni după externare sau până după vârsta de 1 an.

Dintre toate aceste criterii, criteriul radiologic are cea mai mare valoare predictivă.

Evoluţie şi prognostic. Mortalitatea prematurilor de gradul III, care au supravieţuit perioadei neonatale cu BPC este de 10-20% în primul an de viaţă, fiind direct proporţională cu durata suportului respirator şi a expunerii la oxigen. Cauza mortalităţii este de fapt infecţia pulmonară. Evoluţia pe termen lung subliniază o prevalenţă ridicată a afecţiunilor respiratorii (>20%) care constau în tahipnee, tuse trenantă, wheezing recurent, funcţie pulmonară anormală şi modificări radiologice care pot fi surprinse şi la adolescenţă. Tulburări de creştere evidente la 2 ani şi la vârsta şcolară sunt greu de atribuit BPC, deşi unii copii pot dezvolta cord pulmonar cronic (hipoxia cronică conduce la vasoconstricţie pulmonară hipoxică).

S-a crezut că după utilizarea pe scară largă a surfactantului (profilactic şi curativ) va scădea incidenţa BPC. S-a constatat că aceasta nu s-a produs şi oricum > 45% dintre prematurii cu factori de risc dezvoltă această simptomatologie, dovadă că patogenic este multifactorială şi incomplet înţeleasă.

Tratament. Are ca scop minimalizarea injuriei pulmonare şi asigurarea unei oxigenări adecvate.

1. *Ventilaţia mecanică* – va fi păstrată pentru a menţine $PaCO_2$ la 45-55 mmHg, pH > 7,25 şi o saturaţie de oxigen de 90-95%.

2. *Suplimentarea de oxigen* este necesară pentru menţinerea PaO_2 > 55 mmHg. Fluxul de oxigen se scade la cel mai mic debit care poate asigura oxigenarea adecvată.

3. *Surfactant:* utilizarea surfactantului nu a condus la scăderea incidenţei BPC.

4. Tratamentul adecvat al persistenţei canalului arterial (PCA) simptomatic (farmacologic sau chirurgical).

5. Administrarea de lichide se va calcula la nivele minime.

6. Retenţia pulmonară de lichide va fi tratată cu *diuretice,* care scad indirect rezistenţa pulmonară. Efectul maxim se constată după o săptămână de tratament. Se poate recomanda furosemid în zile alternative. În zilele de „pauză" se poate administra cu clorotiazidă 20-40 mg/kg/zi oral sau spironolactonă 2,5 mg/ml.

7. *Medicaţia bronhodilatatoare* este impusă de existenţa bronhospasmului. Este nevoie de administrare prelungită uneori după vârsta de 1-2 ani. Tipul medicamentelor şi dozele se suprapun peste recomandările din astmul sugarului (inclusiv cromolin, ipratropium).

8. *Glucocorticoizii topici* sau pe cale sistemică sunt cei mai utilizaţi, chiar din primele săptămâni de viaţă fiind reputaţi a influenţa favorabil şi întârzia instalarea BPC.

Aerosolii cu beclovent, utilizaţi după o cură de 3 zile de dexametazonă i.v. 0,5 mg/kg/zi, par să scadă nevoia administrării de oxigen. Se contează pe rolul antiinflamator al glucocorticoizilor, care ar influenţa favorabil instalarea procesului de fibroză. O cură totală de 4-6 săptămâni de budesonid a fost raportată ca benefică. Se va administra cu spacer sau în aerosoli. În funcţie de evoluţie şi severitatea sindromului bronhoobstructiv, durata terapiei cu glucocorticoizi topici este prelungită uneori chiar după vârsta de 1 an. Într-un studiu foarte recent (1999) autorii nu remarcă diferenţe privind frecvenţa BPC la 28 zile la grupul de copii care au primit precoce beclovent (aerosoli) faţă de cei care au primit placebo. În acest studiu au fost trataţi prematuri cu risc (< 33 săptămâni de gestaţie, < 1 250 g greutate la naştere). Totuşi, un număr mai mic dintre copiii aceştia (17%) în comparaţie cu grupul placebo (30%) au necesitat glucocorticoizi sistemici la vârsta de 28 zile şi un număr semnificativ de copii necesitau ventilaţie asistată la 28 zile de viaţă la grupul placebo.

Creşterea numărului de supravieţuitori dintre prematurii cu greutate foarte mică la naştere permite să se estimeze o creştere în viitor a numărului de copii cu BPC şi probleme respiratorii.

Bibliografie

COLE C.H., COLTON T., BHAVESH L.S., SORAYA-ABBASI: Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia. New Engl. J. Med. 1999; 340:1005-1010.

MARTIN R.J., WALSH-SUKYS M.C.: Bronchopulmonary dysplasia, no simple solution. New Engl. J. Med. 1999; 340(13): 1036-1039.

PALTA M., SADEC M., BARNET J., EVANS M.: Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very low birth weight infants. J. Pediatr. 1998; 132(1):57-63.

PARAD R.B., BERGER T.M.: Chronic Lung Disease. In Cloherty J.P., Stark A.R. (eds.): Manual of Neonatal Care. Lippincott-Raven, 1998, p. 378-388.

ROJAS M.A., GONZALEZ A., BANCALARI E., CLAURE N.: Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. J. Pediatr. 1995; 126(4):605-610.

Hemosideroza pulmonară (HP)

Eugen Pascal Ciofu

HP descrie un grup de boli pulmonare cronice, rar întâlnite în patologia copilului, caracterizate prin *acumulare anormală de hemosiderină în plămâni,* ca urmare a unor episoade recurente de hemoragie alveolară, *anemie feriprivă cronică,* care nu răspunde la tratamentul cu fier şi *dezvoltarea fibrozei pulmonare.*

Hemosideroza pulmonară poate apărea ca boală pulmonară *primitivă sau secundară* altor afecţiuni.

HP primitivă la copil este mai frecventă decât cea secundară.

Au fost individualizate 4 forme de *HP primitivă:* 1) forma idiopatică (HPI); 2) forma asociată cu hipersensibilitate la proteinele laptelui de vacă (sindrom Heiner); 3) forma asociată cu miocardită şi 4) forma asociată cu glomerulonefrită acută rapid progresivă (sindromul Goodpasture).

Sunt recunoscute 3 forme de *HP secundară:* 1) HP care însoţeşte insuficienţa ventriculară stângă de orice cauză (congestie venoasă pulmonară cronică), în special stenoză mitrală; 2) HP asociată bolilor de colagen, la copil mai frecvent asociată cu poliarterita nodoasă şi artrita reumatoidă; 3) HP asociată unor boli hemoragice cum sunt purpura reumatoidă sau purpura trombocitopenică.

Hemosideroza pulmonară idiopatică (HPI)

Boala a fost descrisă pentru prima oară de Virchow şi de 100 ani etiologia ei rămâne obscură. Raportări de cazuri cu incidenţă familială (rare) sugerează, pentru unele cazuri, o posibilă bază genetică. În alte cazuri au fost aduse în discuţie cauze toxice (insecticide), forme toxice ale unor fungi (mucegaiuri) ca Stachybotrus atra aflate în atmosfera camerelor cu igrasie, hipersensibilitate la unele proteine animale sau/şi vegetale, dar mai cu seamă cauze imunologice cu afectarea membranei bazale a capilarelor pulmonare perialveolare, dar nici una dintre acestea nu a putut fi susţinută ca general valabilă, nedepăşind rangul de factor favorizant sau de risc.

Patogenie şi anatomie patologică. Sângerarea pulmonară (alveolară) recurentă are ca efect depunerea de hemosiderină la nivelul structurilor pulmonare, alveole, interstiţii pulmonare. Aceasta este depozitată în macrofagele alveolare care sunt încărcate cu hemosiderină (siderinofage). Se asociază descuamare şi hiperplazie a celulelor epiteliului alveolar, dilatare a capilarelor alveolare şi scleroza unor arteriole mici. În evoluţie se dezvoltă fibroza pulmonară cu reducere progresivă, de tip restrictiv, a volumelor pulmonare. Afectarea miocardică, totdeauna asociată este diagnosticată mult mai frecvent necroptic decât în timpul vieţii.

Tablou clinic. HPI este o boală pulmonară cronică care evoluează cu pusee de acutizare şi remisiuni. Boala debutează insidios prin pneumopatii repetate şi anemie mai cu seamă la copil şi adolescent, dar primele manifestări pot apărea şi în perioada de sugar.

Manifestările clinice sunt determinate de hemoragiile alveolare şi de efectele pierderii cronice de sânge.

Paloarea este caracteristică şi este determinată de anemia hipocromă cronică refractară la tratament cu fier. Anemia poate domina debutul bolii, iar simptomele pulmonare caracteristice pot apărea mult mai târziu.

Manifestările respiratorii includ tuse, dispnee, wheezing şi hemoptizii recurente. În timpul episoadelor de sângerare pulmonară acută, care durează de obicei 2-4 zile, se pot adăuga febră, tahicardie, tahipnee, semne de insuficienţă respiratorie acută cu cianoză. Tusea are caracter productiv, cu spută sanguinolentă sau hemoptizie masivă. Episoadele de acutizare pot fi însoţite şi de leucocitoză, sugerând diagnosticul de pneumonie bacteriană, la un bolnav la care diagnosticul de HPI nu este precizat.

Examenul clinic evidenţiază raluri crepitante şi subcrepitante, mai ales în puseele acute ale bolii. Ocazional pot apărea icter intermitent şi hepatosplenomegalie moderată. În evoluţie apar degete hipocratice, iar copilul are hipotrofie ponderală accentuată.

Examene paraclinice. Evidenţiază constant anemie hipocromă microcitară. Concentraţia fierului seric este scăzută. Uneori sunt prezente reticulocitoză, hemaglutinine cu test pozitiv la antiglobulină, moderată creştere a bilirubinei indirecte şi urobilinogenului.

Pot fi demonstrate sângerări oculte în materiile fecale.

Celulele macrofage încărcate cu hemosiderină (siderinofage) sunt găsite în frotiurile din spută, aspiratul traheal sau lichidul de spălătură gastrică.

Examenul radiologic pulmonar evidenţiază un spectru larg de modificări, de la infiltrate microsau macromodulare difuze, asemănătoare celor din tuberculoză sau pneumonia lobulară, la afectare pulmonară masivă, cu atelectazii secundare, emfizem, fibroză pulmonară interstiţială, adenopatii hilare (fig. 8.36 A şi B).

Modificările radiologice pulmonare sunt mai accentuate în episoadele acute, când se pot schimba semnificativ de la zi la zi. Computer-tomografia cu înaltă rezoluţie este utilă pentru precizarea localizării şi întinderii leziunilor pulmonare (fig. 8.37).

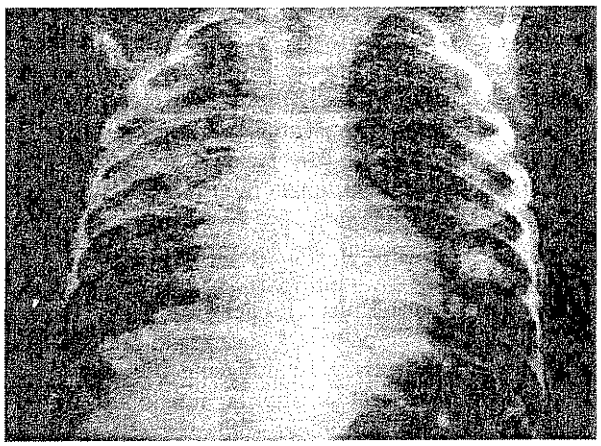
Rareori, biopsia pulmonară prin toracotomie poate fi necesară pentru diagnosticul histologic, numai dacă nu au putut fi evidenţiate celulele siderinofage în spută sau aspiratul traheal. Biopsia pulmonară pe ac a fost urmată de serioase complicaţii, de aceea este contraindicată.

Evoluţie. Este gravă, jumătate din bolnavi mor între 1 şi 5 ani, de obicei prin hemoragie pulmonară acută sau insuficienţă respiratorie progresivă.

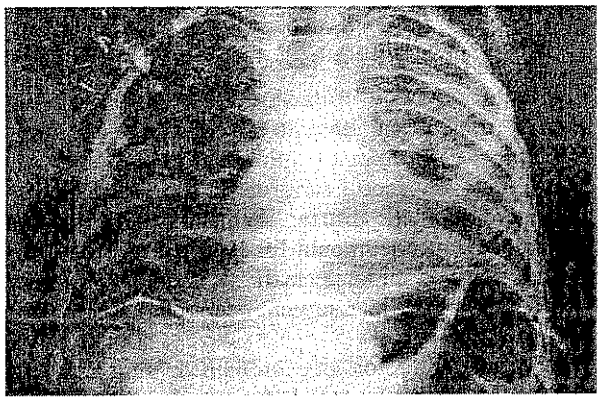
Tratament. HPI nu are tratament specific.

Este indicată excluderea laptelui din alimentaţia bolnavilor cu precipitine serice prezente pentru proteinele din lapte.

Tratamentul cu *corticosteroizi* administraţi pe cale intravenoasă (dexametazon) sau pe cale orală (prednison) în doză de 1-2 mg/kg/zi poate avea efect favorabil în perioadele de acutizare ale bolii, indu-



A



B

Fig. 8.36 – A, B: Hemosideroză pulmonară, aspect radiologic. Diminuarea transparenței pulmonare bilateral prin prezența a numeroase opacități cu dimensiuni diferite, intensitate mare, contur neregulat, estompat, unele confluențe situate la nivelul câmpului pulmonar stâng și jumătatea inferioară a câmpului pulmonar drept. Sinusuri costodiafragmatice și cardiofrenice transparente. Modificarea aspectului radiologic în cursul unui puseu acut, la interval de două zile. (Colecția Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, București.)

când remisiune. Eficiența corticoterapiei „de întreținere" este discutabilă.

Tratamentul cu *medicamente imunosupresive* (azatioprina sau ciclofosfamida) a dat rezultate neconcludente, ca și tratamentul cu *chelatori de fier* (deferioxamina) care nu a fost încă suficient evaluat. Unii autori recomandă totuși Desferal în doză de 20 mg/kg intramuscular ca administrație inițială, urmată de administrarea a jumătate din doza inițială la interval de 4 ore, apoi la 12 ore, fără a se depăși 5 g/zi! Alți autori recomandă administrarea de lungă durată (luni de zile) a dozei de 20 mg/kg/zi intramuscular.

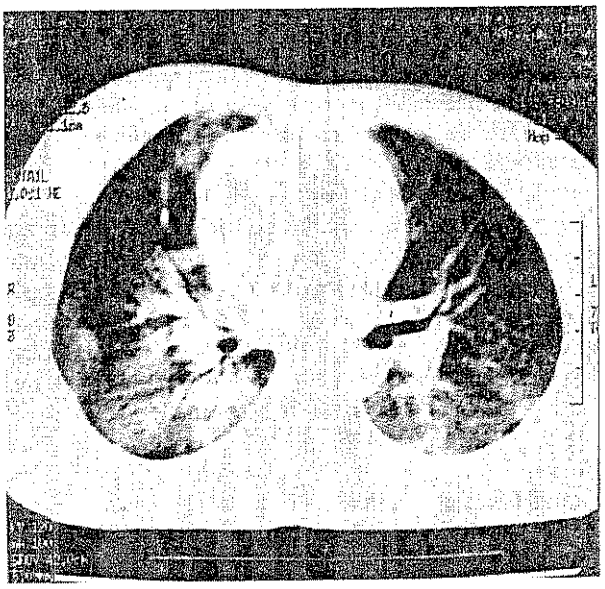


Fig. 8.37 – Hemosideroză pulmonară în puseu de hemoragii alveolare. Aspect computer-tomografic toracal. (Același caz ca în imaginile anterioare.)

Bolnavii în serul cărora se evidențiază complexe imune circulante pot fi supuși la *plasmaferează* pentru îndepărtarea acestora, chiar dacă nu există nici o evidență a rolului complexelor imune în patogenia bolii.

Tratamentul simptomatic cu oxigenoterapie și transfuzii de sânge este indicat în puseele acute ale bolii.

Hemosideroza pulmonară primitivă cu hipersensibilitate la laptele de vacă (sindromul Heiner)

Sindromul a fost descris în anul 1962 la sugari, în special la cei de sex masculin. Copiii afectați asociază tabloul tipic de HPI cu manifestări gastrointestinale (anorexie, dificultăți de deglutiție, vărsături, diaree), întârzierea creșterii, eczemă, rinită cronică, otită medie recurentă.

Examenele paraclinice evidențiază în serul bolnavilor prezența precipitinelor la multipli constituenți ai laptelui de vacă, în titru foarte crescut. Testele cutanate la diferite proteine ale laptelui de vacă sunt pozitive.

Simptomatologia se ameliorează când se suprimă laptele de vacă din alimentație și reapare când acesta se reintroduce.

Unii dintre bolnavii cu titruri înalte de precipitine serice la laptele de vacă şi hemosideroză pulmonară dezvoltă cord pulmonar secundar hipertrofiei ţesutului limfatic nazofaringian. La aceştia este indicată adenoamigdalectomia.

În general, bolnavii de hemosideroză pulmonară şi precipitine serice la laptele de vacă au prognostic mai bun decât cei cu alte forme de boală.

Tratamentul cu corticosteroizi este util cel puţin în timpul episoadelor acute de sângerare pulmonară.

Hemosideroza pulmonară primitivă asociată cu miocardită

Unii bolnavi cu hemosideroză pulmonară asociază grade variate de inflamaţie miocardică.

Tabloul clinic este asemănător cu cel al HPI la care se adaugă cardiomegalie şi semne ECG compatibile cu miocardita.

Hemosideroza pulmonară primitivă asociată cu glomerulonefrită acută (sindromul Goodpasture)

Sindromul Goodpasture a fost descris în anul 1919 la adulţii tineri şi este foarte rar întâlnit la copil.

Aspectul iniţial al bolii poate fi similar cu cel al HPI (anemie feriprivă cronică şi hemoptizii recurente), dar în evoluţie apare boala renală progresivă cu hipertensiune arterială, insuficienţă renală şi moarte.

Examenul histologic al rinichilor evidenţiază glomerulonefrită proliferativă sau membranoasă. Examenul microscopic cu imunofluorescenţă evidenţiază anticorpi antimembrană bazală glomerulară cu depozite capilare liniare de IgG şi C3, iar în alveolele pulmonare au fost demonstrate depozite de complexe imune, care lipsesc în HPI.

Prognosticul este mai grav decât în HPI.

Tratamentul cu corticosteroizi este ineficient.

Poate fi încercată plasmafereza.

Bibliografie

AGATA H., KONDO N., FUKUTOMI O., TAKEMURA M., TASHITA H., KOBAYASHI Y., SHINODA S., NSHIDA T., SHINBARA M., ORII T.: Pulmonary hemosiderosis with hipersensitivity to buckwheat. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1997 (feb.); 78(2):233-7.

DEARBORN D.G.: Pulmonary haemorrhage in infants and children. Curr. Opin. Pediatr. 1997 (iun.); 9(3):219-24.

ETZEL R.A., MONTANA E., SORENSON W.G., KULLMAN G.J., ALLAN T.A., DERBORN D.G.: Acute pulmonary-haemorrhage in infants associated with exposure to Stachybotrus atra and other fungi. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1998 (aug.); 152(8):757-62.

FIORUCCI F., DI MICHELE L., ANATRA F., CICCO M., MATTIA P., BOGGI C., SCHMID G.: Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Clinical and radiological assessment af reexacerbation. Recenti Prog. Med. 1996 (may); 87(5):223-6.

MONTANA E., ETZEL R.A., ALLAN T., HORGAN T. E., DEBORN D.G.: Environmental risk factors associated with pediatric idiopatic pulmonary haemorrhage and hemosiderosis in a Cleveland Community. Pediatrics 1997 (ian.); 99(1):E5.

SIMPSON H., RUSSELL G., FORFAR J.O.: Pulmonary Haemosiderosis. In Forfar J.O., Arneil G.C.: Textbook of Paediatrics, ed. a 3-a. Vol. I. Churchill Livingstone, 1990, p. 577-8.

STERN R.C.: Pulmonary Hemosiderosis. In Behrman R.E., Vanghan V.C., Nelson W.E. (eds.): Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co., 1995, p. 911-12.

Capitolul 9

BOLILE APARATULUI CARDIOVASCULAR

DEZVOLTAREA PRENATALĂ A SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

Carmen Ciofu

Morfogeneză

Prima săptămână din viaţa intrauterină a fiinţei umane, zigotogeneza, urmează imediat fecundării, segmentării şi formării discului embrionar monolaminar. Embriogeneza durează până la sfârşitul primelor două luni şi este caracterizată prin formarea embrionului şi a primordiilor de organe, dintre care şi cordul. În perioada fetală (3-9 luni i.u.) prin morfogeneză şi histogeneză primordiile de organe evoluează spre aparate şi sisteme, aproape desăvârşite funcţional la nou-născut.

A doua săptămână de viaţă i.u. se termină prin implantaţie (sau nidaţie) şi formarea discului embrionar bilaminar. Săptămâna a treia a dezvoltării (gastrulaţia) are loc între a 14-a–a 19-a zi i.u. şi se caracterizează printr-o creştere rapidă, la sfârşitul căreia discul embrionar devine trilaminar (prin apariţia mezodermului).

În a 18-a zi de viaţă apar şanţul şi apoi tubul neural, care va da naştere sistemului nervos şi apoi măduvei spinării. Mezodermul din vecinătatea tubului neural începe să se segmenteze din a 20-a zi în sens transversal din direcţie craniocaudală, dând naştere somitelor, care se înmulţesc rapid, în ritm de circa 3/zi, astfel că între a 20-a zi şi sfârşitul săptămânii a 5-a i.u. se diferenţiază un număr de 42-44 somite, situate de o parte şi de alta a liniei mediane, din care vor lua naştere scheletul trunchiului şi capului, precum şi dermul. Paralel cu dezvoltarea somitelor începe şi dezvoltarea aparatului cardiovascular, care este primul aparat funcţional al embrionului, la sfârşitul celei de a 3-a săptămâni de viaţă i.u.

Între a 13-a – a 15-a zi din mezodermul embrionar începe angiogeneza şi după a 17-a zi începe şi angiogeneza intraembrionară. La sfârşitul celei de a 3-a săptămâni (concomitent cu diferenţierea holoprozencefalului) în mezenchimul plăcii cardiogene apar iniţial doi tubi cardiaci endocardici care fuzionează într-un tub endocardic unic ce capătă conexiuni cu vasele intra- şi extraembrionare în jurul celei de-a 21-a zi. În ziua a 24-a se schiţează curbura craniocaudală a embrionului, iar schiţa viitorului cord este împinsă ventral.

Tubul cardiac este identificabil la finele perioadei S3. În S5 cordul embrionar este asemănător cu cel al peştilor, iar în S7 are înfăţişarea exterioară a cordului mamiferelor, fiind situat cranial între membrana orofaringiană şi caudal se limitează la septul transvers. Tubul cardiac endotelial este înconjurat de o masă de ţesut mezenchimatos gelatinos, din care se vor diferenţia miocardul şi epicardul.

Tubul cardiac primitiv, aproape reciliniu, are un pol cranial (arterial) şi un pol caudal (venos). I se pot identifica succesiv următoarele segmente în sens craniocaudal (fig. 9.1): bulbul cordului care continuă cu trunchiul arterial, ventriculul primitiv, atriul primitiv, sinusul venos, cu cele două coarne ale sinusului venos. În această fază embrionul îşi procură hrana de la nivelul veziculei ombilicale, prin circulaţia vitelină sau omfalomezenterică. În coarnele sinusului venos se varsă venele viteline (sosite dinspre vezicula ombilicală) şi venele cardinale comune (de la embrion). Segmentele enumerate sunt porţiuni uşor dilatate, comunicarea dintre ele făcându-se prin segmente mai îngustate datorită existenţei unor „perniţe endocardice". Comunicarea dintre atriul şi ventriculul primitiv se face prin canalul atrioventricular, iar dintre ventricul şi bulbul arterial prin strâmtoarea Haller. Tubul cardiac primitiv pluteşte „liber" în cavitatea pericardică.

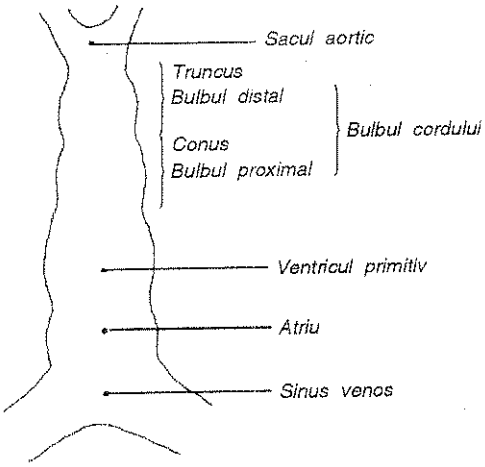


Fig. 9.1 – Tubul cardiac primitiv (reprezentare grafică).

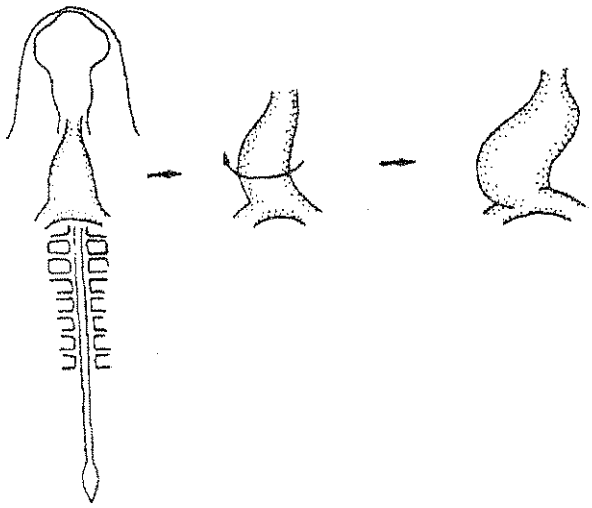


Fig. 9.2 – Ansa bulboventriculară care rezultă din încurbarea tubului cardiac primitiv la embrionul de 23 zile (reprezentare schematică).

Situat într-un spaţiu limitat, dar având un ritm accelerat de creştere, tubul cardiac primitiv se încurbează, făcând o ansă de forma unui S culcat, la vârsta de 23 zile (fig. 9.2 şi 9.3), ansa bulboventriculară. În urma acestei plieri, extremitatea venoasă (sinusul venos şi atriul) se situează cranial şi dorsal, iar extremitatea arterială (ventriculul şi bulbul) se situează caudal şi ventral. Atriul primitiv (situat dorsal) are anterior bulbul arterial şi dorsal sinusul venos (fig. 9.4). Din el se vor dezvolta lateral două evaginaţii mari, viitoarele atrii definitive. În stadiul S4-S5 se petrece şi septarea cavităţilor cordului, cu încorporarea unor segmente ale tubului cardiac primitiv în peretele atriului şi ventriculului. Astfel, cea mai mare parte a bulbului cordului este înglobată în peretele ventriculului primitiv, unde va da naştere ventriculului drept (fig. 9.5). La nivelul atriilor are loc încorporarea sinusului venos în atriul drept şi a venelor pulmonare în atriul stâng. Prin proliferarea a două „perniţe" endocardice, canalul atrioventricular este septat într-un orificiu drept şi stâng. Cornul stâng al sinusului venos va deveni sinus coronar, iar cornul drept va primi venele cave. În stadiul S6 (embrion de 12 mm) cordul are aspectul exterior definitiv. În această fază, datorită creşterii accelerate, dimensiunile cordului sunt de 9 ori mai mari decât ale adultului, raportat la dimensiunile embrionului.

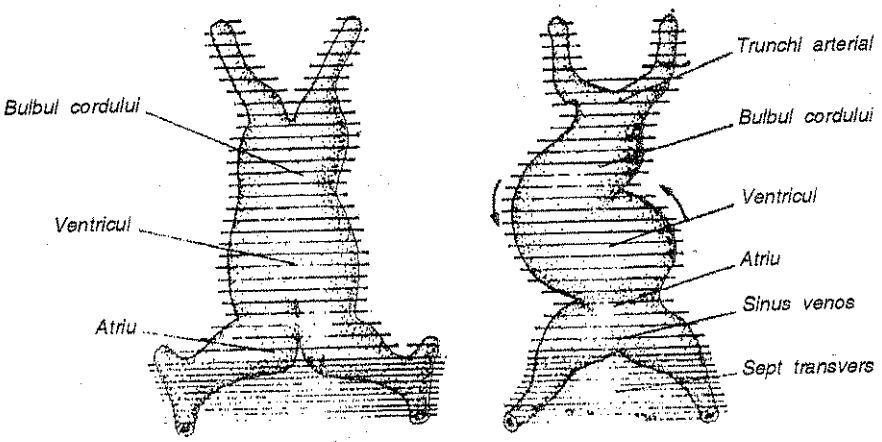


Fig. 9.3 – Încurbarea tubului cardiac primitiv (după Andronescu A., 1987).

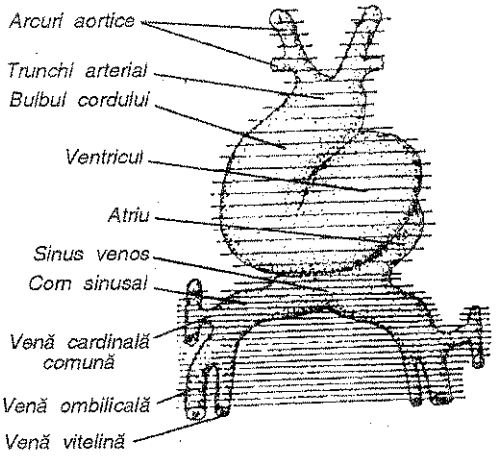


Fig. 9.4 – Repoziționarea segmentelor tubului cardiac primitiv după încurbare și originea viitoarelor compartimente ale cordului (după Andronescu A., 1987).

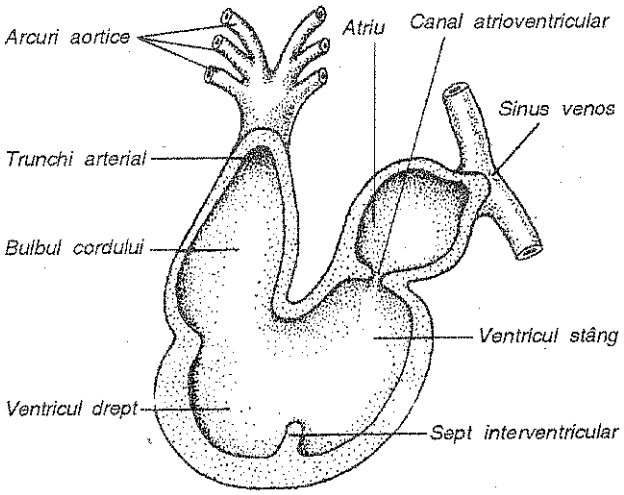


Fig. 9.5 – Secțiune prin tubul cardiac primitiv, după încurbare se observă originea viitoarelor cavități ale cordului (după Andronescu A., 1987).

Paralel, primordiul cordului aflat în regiunea cervicală coboară odată cu septul transvers și suferă concomitent un proces de rotație.

Embriologia septului interatrial. Septul interatrial se formează prin apoziția a două septuri, care nu sunt complet paralele în plan sagital. Septum primum se naște cranial, coboară caudal spre canalul atrioventricular lăsând inferior un orificiu, *ostium primum*. Într-un moment ulterior, la dreapta septum primum se naște o nouă structură septală, *septum secundum* care este dirijat postero-inferior (fig. 9.6). Când septarea interatrială este deja desăvârșită, sep-

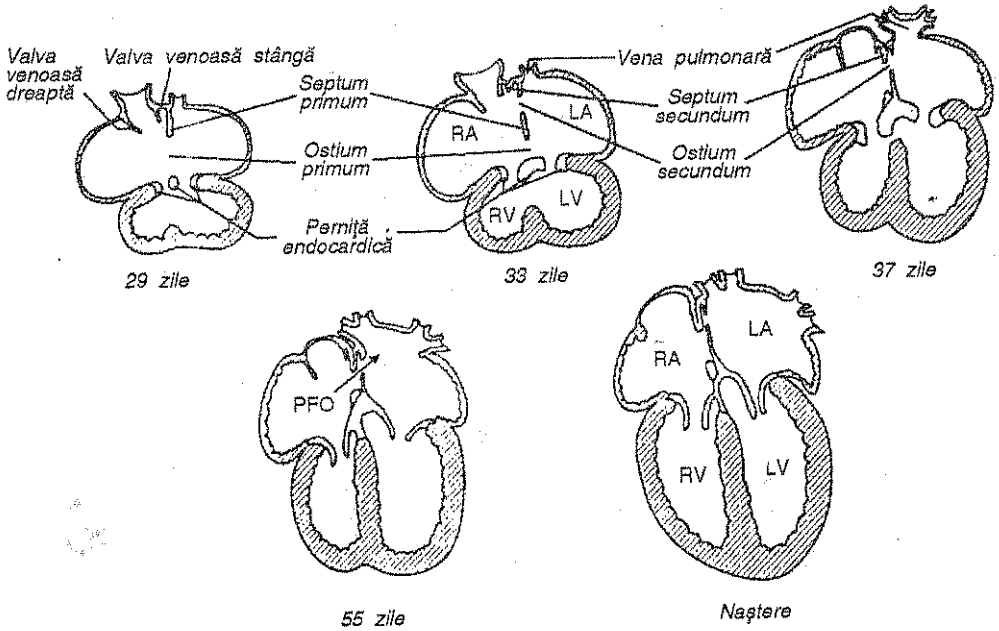


Fig. 9.6 – Secvențele embriologice ale septării interatriale (pentru detalii vezi textul). Septum primum, septum secundum, ostium primum, ostium secundum. RA, atriul drept; LA, atriul stâng; RV, ventricul drept; LV, ventricul stâng; PFO, persistența foramen ovale (reprezentare schematică după van Mierop).

tum secundum formează bulbul fosei ovale, iar septum primum formează valva fosei ovale. La nivelul septului interatrial în porţiunea medie se formează foramen ovale (sau ostium secundum) prin care sângele din atriul drept trece în atriul stâng în timpul vieţii fetale. Foramen ovale este înconjurat de limbul fosei ovale şi valva fosei ovale. În mod normal foramen ovale se închide după naştere.

Embriologia canalului atrioventricular. Presupune două procese care se desfăşoară paralel. Se produce septarea canalului atrioventricular comun în două orificii (mitral şi tricuspid), precum şi închiderea orificiului inferior al septului interatrial, *ostium primum*, şi a foramenului interventricular secundar (porţiunea superioară a septului interventricular); aceste „închideri" anatomice se realizează prin proliferarea perniţelor endocardice. În aceste structuri se infiltrează miocite şi fibroblaşti din care se vor naşte foiţele vavulare (fig. 9.7).

Embriologia septului interventricular. Septarea ventriculului primitiv are loc după septarea atriilor. O parte din trabeculele situate pe linia mediană fuzionează începând din regiunea apexului, formând un sept muscular incomplet, care se îndreaptă cranial abia la sfârşitul perioadei S8. Orificiul va fi obliterat prin fuzionarea septului muscular cu septul trunchiului arterei pulmonare şi prelungirea caudală a septului intermediar. Acest segment va prezenta porţiunea membranoasă a septului interventricular definitiv.

Embriologia trunchiului arterial. Septul aorticopulmonar are o poziţie spirală (fig. 9.8). Modul de separare al aortei de artera pulmonară explică dezvoltarea valvelor semilunare: aorta are două valve ventrale şi una dorsală, iar artera pulmonară are o valvă ventrală şi două dorsale. Septul aorticopulmonar începe cranial şi coboară spre ventriculul primitiv până la nivelul septului interventricular cu care fuzionează. Aorta va lua naştere din ventriculul stâng, iar artera pulmonară din ventriculul drept. Defectul de încorporare al bulbului la peretele ventriculului drept este la originea stenozelor valvulare pulmonare congenitale.

În final cordul va avea configuraţia cunoscută din cărţile de anatomie. *Atriul drept* (AD) este format din trei porţiuni: atriul primitiv drept care va deveni urechiuşa dreaptă, jumătatea dreaptă a canalului

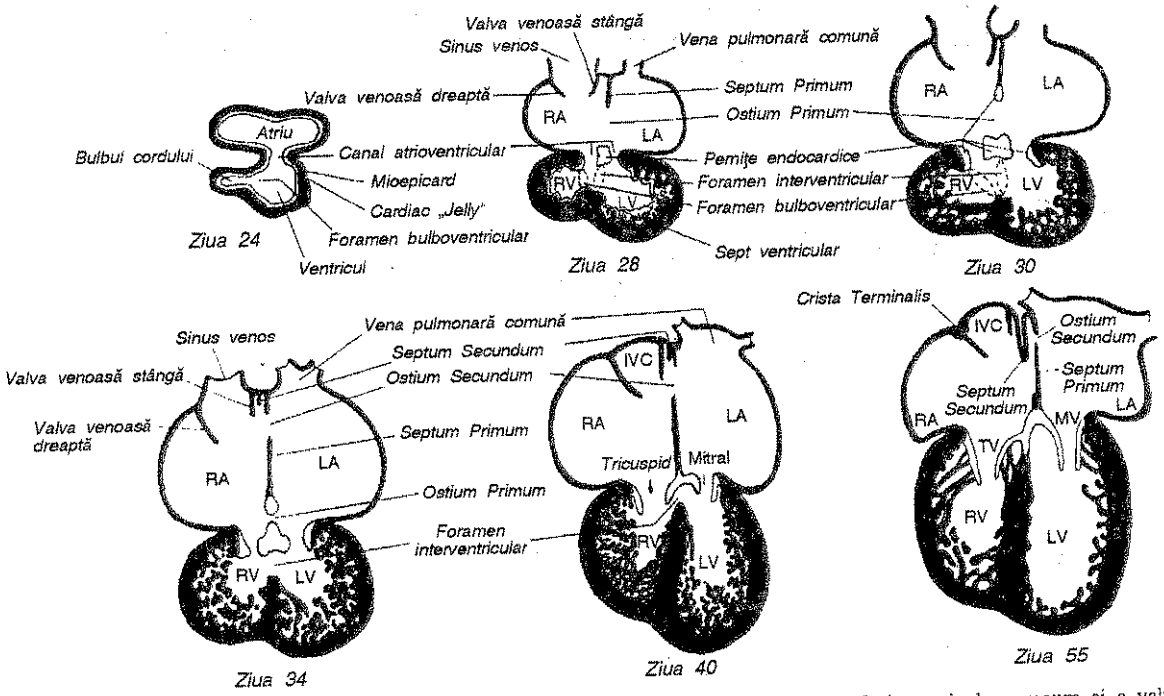


Fig. 9.7 – Diagrama rolului embriologic al bureletelor endocardiace în dezvoltarea septului atrial şi ventricular, precum şi a valvelor mitrale şi tricuspide. L, stânga; LA, atriu stâng; MV, valvă mitrală; LV, ventricul stâng; R, dreapta; RA, atriu drept; RV, ventricul drept; TV, valvă tricuspidă (reprezentare schematică citată de Emmanouilides G.C., 1995).

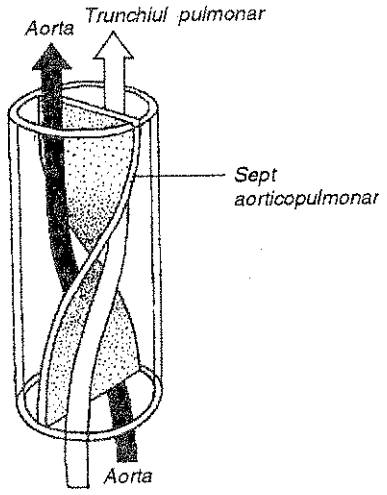


Fig. 9.8 – Formarea septului aorticopulmonar din trunchiul arterial (reprezentare schematică după Andronescu A., 1987).

atrioventricular şi sinusul venos. *Atriul stâng* (AS) provine de asemenea din 3 structuri primitive, şi anume: atriul primitiv stâng, ce a devenit urechiuşa stângă, jumătatea stângă a canalului atrioventricular şi vestibulul, care ia naştere prin înglobarea porţiunii comune a venelor pulmonare. *Ventriculul stâng* (VS) provine din ventriculul primitiv, iar *ventriculul drept* (VD) are în alcătuire porţiunea caudală a bulbului aortic, căruia îi formează regiunea cornului arterial.

Dezvoltarea sistemului de conducere intracardiac

Iniţierea impulsului electric cardiac şi conducerea acestui impuls prin căi de conducere speciale este esenţa unei funcţii cardiace normale. Contracţii ritmice ale tubului cardiac primitiv au fost sesizate la embrionul de 17 zile, primul pacemaker primitiv fiind situat în porţiunea bulboventriculară, urmând ca sediul său să se atrializeze în cursul dezvoltării. Curbura trunchiului arterial primitiv este un proces esenţial în dezvoltarea pacemaker-ului sinoatrial. Imediat după formarea ansei bulboventriculare, nodul sinoatrial devine identificabil la embrionul uman, fiind situat la joncţiunea dintre vena cavă superioară şi atriul drept, morfologic distinct de miocitele atriului drept. De aici, impulsul este condus către restul cavităţilor pe căi anatomice, cu viteză de conducere preferenţială şi care au fost demonstrate prin studiile de electrofiziologie. Morfogeneza cordului uman continuă şi postnatal. Sistemul de conducere al excitaţiei intracardiace, identificabil încă din perioada embrionară suferă modificări morfologice imediat după naştere, fie că este vorba de un nou-născut la termen, fie că este vorba de prematuri. Aspectul histopatologic şi electronooptic al nodului sinusal la naştere păstrează încă trăsături fetale, caracterizându-se morfologic prin prezenţa unor celule P (mici, rotunjite) care dispun de capacitatea intrinsecă de excitabilitate, precum şi a unor celule alungite, cunoscute sub numele de celule de tranziţie, situate răzleţ, dispersat într-o masă de colagen – maturarea nodului sinusal survine în primele 1-2 săptămâni după naştere, când se desăvârşeşte aspectul de tip „adult", când miocitele, înalt specializate, având o formă geometrică caracteristică, care au suferit o maturare fiziologică şi biochimică sunt inclavate într-o masă densă de colagen. Mecanismul acestei metamorfoze are loc prin posibila intervenţie a apoptozei. Procesul de „maturare" atât la nivelul nodului sinoatrial, cât şi la nivelul nodului atrioventricular se face prin dispariţia unui număr de celule, de aceea s-a sugerat posibilul rol al apoptozei. În cursul acestui proces, care a primit numele de *degenerare resorbtivă*, dispar şi căile de conducere accesorii dintre atrii şi ventricule, care nu traversează nodul atrioventricular. Persistenţa anormală a fasciculelor accesorii este la originea sindroamelor de preexcitaţie (WPW). În sens invers, dacă procesul de resorbţie a fost excesiv (over-dose), se instalează blocul atrioventricular congenital complet. Se ştie că atât blocul atrioventricular complet, cât şi multe din sindroamele de preexcitaţie au caracter familial cu determinări genetice. Se oscilează încă în înţelegerea acestor fenomene, în a accepta că apoptoza (moartea celulară condiţionată genetic) reprezintă primum movens sau că „agresiunea" matricei de colagen înconjurătoare ar putea avea un rol activ în delimitarea şi „fibrozarea" postnatală a nodului sinusal şi a celui atrioventricular (James T.N.).

Gene de morfogeneză şi factori de creştere ai cordului embrionar

Dezvoltarea ontogenetică a aparatului cardiovascular este dirijată de gene morforeglatoare, într-o cascadă temporospaţială de ţesuturi şi celule în interacţiune, având ca rezultat final dezvoltarea cordului. Cu toate progresele remarcabile ale geneticii se consideră că înţelegerea fiziopatologiei malforma-

ţiilor congenitale de cord este cunoscută la nivel rudimentar. Se admite însă că ele sunt probabil rezultatul tulburării mecanismului de dezvoltare ontogenetică a cordului. Un număr relativ mic de malformaţii poate fi atribuit unor anomalii cromozomiale, cele mai notorii exemple fiind trisomia 21, trisomiile 13,18 şi CATCH 22 (malformaţie cardiacă, facies anormal, hipoplazia timică, despicătura palatină şi hipocalcemie), toate aceste asocieri fiind întâlnite în deleţia braţului lung al cromozomului 22. Este afectată o genă de transcripţie care are expresie în migrarea celulelor crestei neurale. Sindromul Turner (XO) asociază în 40% din cazuri coarctaţie de aortă.

Segmentarea iniţială a embrionului (în somite) este reglată de genele Hox (*homeobox genes*) situate de-a lungul crestei neurale. Genele pasc (*paired box genes*) reglează dezvoltarea normală a tubului neural şi formarea cordului (care, aşa cum a putut fi remarcat în subcapitolul de morfogeneză, are loc aproape concomitent). Evidenţa segmentării primitive îşi are demonstraţia în structura tubului cardiac primitiv.

În afara genelor de morfogeneză intervin şi gene care controlează creşterea miocardului embrionar, tulburarea controlului creşterii miocardice în cursul vieţii embrionare putând conduce la malformaţii sau miocardopatie. Efectul acestor gene de creştere este mediat probabil printr-o cascadă de protooncogene şi factori de transducţie. Protooncogenele sunt active în timpul proceselor de remodelare, care presupun în afară de creştere celulară şi moarte celulară programată, adică apoptoză. Se admite că şi apoptoza este o secvenţă normală în cursul vieţii embrionare şi fetale şi intervine probabil şi postnatal.

Există 4 clase (categorii) de factori de creştere în cursul dezvoltării ontogenetice a cordului şi expresia lor temporospaţială are un rol fundamental în reglarea creşterii intrauterine. Acestea sunt următoarele:

TGFβ – (transforming growth factor β). Este vorba despre un grup de gene foarte potente care induc transformarea endocardului primitiv în celule mezenchimale şi comandă apariţia perniţelor endocardice;

FGF – (acid and basic fibroblast growth factor);

PDGF – (platelet-derived growth factor) este localizat în miocard şi iniţiază apariţia miocitelor;

IGF – (insulin-like growth factor).

Dezvoltarea ontogenetică a cordului este un proces biomecanic reglat genetic, un exemplu biologic foarte elegant privind interrelaţia funcţie-formă.

Circulaţia fetală

Placenta este cel mai important organ fetal cu rol esenţial în menţinerea homeostaziilor fetale. În cursul perioadei fetale schimbul de gaze şi substanţe nutritive are loc la nivelul placentei, care este irigată pe versantul matern de către arterele uterine. Plămânul fetal, nefuncţional primeşte doar 7% din debitul cardiac, volum care îi asigură doar necesităţile de creştere.

Circulaţia fetală constă din două artere ombilicale, care conduc *sângele neoxigenat* al fătului către placentă şi o singură venă ombilicală, care conduce *sângele oxigenat* de la nivelul placentei către făt. Arterele ombilicale sunt ramuri ale arterei iliace interne, iar vena ombilicală drenează sângele în sinusul portal, de unde prin ductul venos ajunge în vena cavă inferioară. Ajuns la nivelul atriului drept, majoritatea sângelui scurt-circuitează plămânul (nefuncţional în cursul vieţii fetale) şi prin foramen ovale ajunge în atriul stâng sau prin canalul arterial în aortă. Trebuie remarcată existenţa a trei şunturi caracteristice exclusiv circulaţiei fetale, care se închid funcţional postnatal, şi anume: ductus venosus, care scurt-circuitează circulaţia hepatică, foarmen ovale şi canalul arterial, care scurt-circuitează circulaţia pulmonară. Pentru a putea realiza această deviere de circulaţie, rezistenţa vasculară pulmonară este foarte crescută în timpul vieţii fetale.

Circulaţia postnatală

Imediat după expulzie, cu ocazia primei respiraţii începe ventilaţia pulmonară şi plămânul devine un organ funcţional, unde au loc schimburile gazoase. În mod brusc, rezistenţa vasculară pulmonară scade, în timp ce fluxul sanguin prin artera pulmonară creşte de 8-10 ori. Paralel creşte întoarcerea venoasă pulmonară la nivelul atriului stâng, se schimbă raportul presiunilor între circulaţia sistemică şi cea pulmonară şi, ca urmare, se închid întâi funcţional (primele 10-15 ore de viaţă) şi apoi anatomic (5-7 zile) atât foramen ovale, cât şi canalul arterial. Foarte curând după naştere nu mai există nici un fel de comunicare între circulaţia sistemică şi cea pulmonară.

Există câteva circumstanţe clinice care favorizează persistenţa postnatală a acestor structuri fetale. Astfel, asfixia la naştere şi hipoxia postnatală favorizează persistenţa canalului arterial la prematurii cu

greutate foarte mică la naştere. Condiţiile care interferă o oxigenare normală sau o expansiune pulmonară optimă după naştere întârzie scăderea fiziologică a rezistenţei vasculare pulmonare, ceea ce conduce la hipoxie şi cianoză. Expunerea fătului la inhibitori ai prostaglandin sintetazei (aspirina, indometacina) conduce la închiderea in utero a canalului arterial şi persistenţa postnatală a hipertensiunii pulmonare prin rezistenţă vasculară crescută.

Bibliografie

ANDRONESCU A.: Anatomia dezvoltării omului (Embriologie medicală). Edit. Medicală, Bucureşti. 1987, p. 11-45 şi 125-138.

ARENDS M.J., WYLLIE A.H.: Apoptosis: Mechanisms and roles in pathology. Academic press, international review of experimental pathology, 1991, p. 223-254.

CIOFU CARMEN: Apoptoza şi cordul: între morfogeneză şi patogeneză. Med. modernă 1997; 4(1): 31-34.

EMMANOUILIDES G.C., ALLEN H.D., RIEMENSCHNEIDER T.A., GUTGESELL H.P.: Moss and Adams heart disease in infants, children and adolescents including the fetus. Williams & Wilkins, 1995, p. 1-59, 687, 746.

JAMES T.N.: Normal and abnormal consequences of apoptosis in human heart. From postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias. Circulation 1994; 90 (1): 556-569.

KAJSTURA J., NANSUKHAIM M., CHENG W., REISS K., KRAJEWSKI S., REED J.C.: Programmed cell death and expression of the protooncogene bcl. 2 in myocytes during postnatal maturation of the heart. Exp. Cell. Res. 1995; 219: 110-921.

LEVENE M.I., TUDEHOPE D., THEARLE J.: Essentials of neonatal medicine. Blackwell Scientific Publication, 1987, p. 6-16, 217-233.

VAN MIEROP: Morphological development of the heart. In Berne R.M. (ed.): Handbook of phisiology. Bethesda, Maryland, 1979, p. 1-28.

MALFORMAŢII CONGENITALE DE CORD

Carmen Ciofu

Epidemiologia malformaţiilor congenitale de cord

Epidemiologie bolilor neinfecţioase stabileşte prevalenţa, asocierea cu alte boli şi factori implicaţi în etiologie şi patogenie. Informaţiile astfel obţinute constituie argumente pentru măsuri de supraveghere a stării de sănătate a populaţiei şi a programelor naţionale de sănătate publică. În ţările dezvoltate bolile congenitale de cord (BCC) reprezintă o problemă prioritară pentru sănătatea publică (25% din totalul malformaţiilor). Progresele rapide ale tehnicilor de diagnostic şi tratament au schimbat dramatic destinul bolnavilor şi al familiilor acestora în ultimii 50 ani. Au apărut probleme noi, cum ar fi durata şi calitatea vieţii la adult, a copiilor trataţi chirurgical pentru BCC, încadrarea lor socială (oportunitatea sarcinilor, riscul recurenţei bolii), problema asigurărilor medicale etc.

Majoritatea malformaţiilor congenitale de cord îşi au originea în morfogeneza anormală a tubului cardiac primitiv din primele 50 zile ale vieţii embrionare.

Cardiologia pediatrică îşi concentrează atenţia asupra acelor malformaţii care ar putea scurta durata de viaţă a pacientului. Cardiologul de adult este confruntat cu alte probleme ale aceluiaşi capitol de patologie. Istoria naturală a BCC face ca un număr mic de bolnavi netrataţi în copilărie să atingă vârsta adultă; apar în schimb complicaţiile pe termen lung ale foştilor operaţi pe cord. Există un punct de vedere diferit al impactului BCC asupra timpului pe care îl afectează acestei probleme pediatrul cardiolog sau cardiologul de adult. Ţările cu experienţă în domeniu au ajuns la concluzia că registrul de BCC nu aduce date suficiente privind prevalenţa malformaţiilor congenitale. Unele cazuri subclinice rămân nediagnosticate (bicuspidia valvelor aortice, de exemplu), altele rămân neînregistrate (malformaţiile grave care au determinat moartea intrauterină a fătului). Diagnosticul prenatal a condus la întreruperea sarcinilor cu feţi suferind de BCC cu rezultate terapeutice incerte (sindromul de cord stâng hipoplazic, de exemplu). Cu toţi aceşti factori care influenţează prevalenţa BCC, indiferent de locul unde s-a cercetat, aceasta pare să fie de 5-8/1 000 naşteri.

Sexul copilului influenţează puţin incidenţa BCC, deşi este demonstrată o predominanţă a sexului masculin pentru transpoziţia de vase mari (TGA) şi stenoza aortică valvulară.

Factorii genetici sunt incriminaţi cel mai des în apariţia BCC. În mod clasic se acceptă că ei intervin *multifactorial* în sensul unui complex de interacţiuni între factorii genetici (intrinseci) şi factorii de mediu (greu de cuantificat uneori). Este remarca-

tă o incidenţă familială crescută a defectelor obstructive ale cordului stâng. Ultimele decenii au subliniat incidenţa ridicată a asocierii BCC cu sindroame genetice cunoscute (27% după unele statistici). Aproximativ 9% dintre copiii cu malformaţii congenitale de cord sunt purtătorii unui sindrom Down. Asocieri recunoscute sunt semnalate în sindroamele Noonan, Turner, Williams, Marfan sau Holt Oram. În schimb, în peste 90% din cazuri TGA apare ca o malformaţie cardiacă izolată.

Asocierea BCC cu sindroame cromozomiale a fost raportată la 15% dintre nou-născuţi şi 35% dintre feţi, *dar nici un tip de malformaţie cardică nu este patognomonică pentru un anumit sindrom cromozomial.* Identificarea unei BCC impune cercetarea anomaliilor asociate şi eventual evaluare citogenetică. Incidenţa crescută (40%) a canalului atrioventricular (CAV) în sindromul Down şi a leziunilor obstructive ale cordului stâng în sindromul Turner este bine cunoscută.

Transmiterea mendeliană este demonstrată în 3% din BCC. Transmiterea autozomal dominantă este exemplificată de sindroamele Marfan, Williams şi Holt Oram, iar transmiterea autozomal recesivă de sindromul Ellis van Creveld.

Determinismul multifactorial al BCC explică un risc de recurenţă în fratrie de 5%, ceea ce este un risc majorat faţă de populaţia generală. Riscul recurenţei este mai mare pentru leziunile comune. Există şi o „concordanţă anatomică", ceea ce înseamnă că acelaşi tip de leziune, de exemplu leziune obstructivă a cordului stâng, se întâlneşte la mai mulţi indivizi din familie cu grade diferite de severitate.

Factorii teratogeni sunt răspunzători doar de o minoritate din BCC (sub 5%). Se pot incrimina următorii (medicamente, toxice sau infecţii): tratamentul femeii gravide cu litiu, amfetamine, anticonvulsivante sau tranchilizante, consumul de alcool (creşte incidenţa defectului septal), diabetul matern (risc majorat pentru tetrada Fallot sau trunchi arterial comun). Sindromul rubeolei congenitale (sindrom Gregg) exemplifică tradiţional intervenţia unei infecţii virale în apariţia malformaţiilor cardiace.

Toate aceste cunoştinţe nu permit însă o prevenire eficientă a BCC atât timp cât factorii genetici (cei mai implicaţi), chiar dacă sunt cunoscuţi nu pot fi deocamdată influenţaţi. Prevenirea malformaţiilor congenitale rămâne un deziderat.

Varietatea extremă a malformaţiilor congenitale de cord amplificată de un număr mare de posibile asociaţii de leziuni şi grade variate de gravitate (au fost identificate peste 195 variante anatomice) fac clasificarea lor dificilă. Utilizarea criteriului anatomic sau etiologic nu este suficient de informativă. Cea mai sofisticată şi mai pretenţioasă propunere de clasificare a BCC a fost făcută de R. van Praagh în 1964 şi ea rămâne general acceptată în ciuda complexităţii ei. Autorul utilizează relaţia între poziţia cordului şi situsul visceral (denumind situs solitus poziţia comună a atriului drept în dreapta, de aceeaşi parte cu ficatul) şi introduce noţiunea concordanţă atrioventriculară şi ventriculoarterială atunci când analizează conexiunea etajului atrial cu cel ventricular şi conexiunea marilor vase la ventricule. În cele ce urmează am adoptat o clasificare patogenică a BCC sugerată de ediţia din 1996 a reputatului volum de cardiologie pediatrică Moss şi Adams.

A. Comunicare anormală între circulaţia sistemică şi pulmonară.

B. Anomalii ale tractului de ieşire din ventriculul stâng.

C. Anomalii ale tractului de ieşire din ventriculul drept.

D. Anomalii ale valvelor atrioventriculare.

E. Originea anormală a marilor vase şi a arterelor coronare.

F. Anomalia de întoarcere a circulaţiei venoase pulmonare.

G. Malpoziţia cordului şi situsul visceral.

A. Comunicarea anormală între circulaţia sistemică şi cea pulmonară (şunt stânga-dreapta)

Defectul septal atrial (DSA)

Definiţie: comunicare anormală între cele două atrii.

Incidenţa DSA reprezintă 6-10% din totalul BCC, fiind întâlnit cu o incidenţă de 1/1 500 naşteri. Incidenţa este aparent mai mare dacă raportarea se face la adult, la care BCC complexe sau greu de tolerat hemodinamic nu mai sunt întâlnite. S-a notat asociere frecventă între DSA şi sindromul Holt Oram sau sindromul Poland.

Variante anatomice: *foramen ovale* este o structură fetală care permite comunicarea interatrială în timpul vieţii intrauterine şi scurt-circuitatrea circulaţiei pulmonare. Acest orificiu se închide funcţional şi apoi anatomic curând după naştere, formându-se un perete fibros care acoperă fosa ovală. DSA poate avea 4 sedii la nivelul septului interatrial. Clasificarea defectului se face în raport de poziţia orificiului faţă de *fosa ovală*. Astfel, forma cea mai comună este situată central (median), chiar la nivelul fosei ovale şi pentru criterii embriologice este denumită *DSA tip ostium secundum*. În ordinea descrescândă a incidenţei se situează *DSA tip ostium primum* – aflat în porţiunea caudală a septului interatrial, în apropierea inserţiei valvei atrioventriculare bicuspide. Orificiul este situat anterior de fosa ovală. DSA situate posterior sunt fie de tip *sinus venos* (posterior de fosa ovală) sau de tip *sinus coronar* (inferior şi anterior de fosa ovală). Ultimele două variante (cele mai rar întâlnite) sunt relativ frecvent asociate cu anomalie parţială de întoarcere venoasă pulmonară.

Hemodinamică: DSA permite un şunt stânga-dreapta care conduce la suprasolicitarea (eventual dilatarea) cavităţilor drepte prin încărcarea volumetrică a acestora şi apoi prin debit pulmonar crescut. Doar 10% din purtătorii acestui defect dezvoltă în a 3-a – a 4-a decadă de viaţă hipertensiune pulmonară ireversibilă prin boală vasculară pulmonară secundară. Defectul anatomic este de mici dimensiuni, debitul şuntului fiind determinat de complianţa relativă a celor două ventricule.

Simptomatologie: tabloul clinic poate fi extrem de variabil, de la bolnav total asimptomatic, la existenţa unui suflu sistolic de gradul II-III, cu maximum de intensitate la baza cordului şi un zgomot II întărit sau dedublat. Dacă diagnosticul se pune în perioada de sugar, hiperdebitul pulmonar se poate întovărăşi de infecţii respiratorii repetate. Copilul mai mare dezvoltă moderată dispnee de efort.

Explorări paraclinice:

Radiografia poate da relaţii normale sau se poate constata moderată cardiomegalie cu proeminenţa arcului arterei pulmonare şi circulaţie pulmonară mai evidentă.

ECG evidenţiază ritm sinusal (comun la copil), pe când la adult se pot întâlni ritm joncţional şi crize de tahicardie supraventriculară. Undele P pot fi înalte (semn de supraîncărcare ventriculară dreaptă) cu unde P negative în DII-DIII.

Echocardiografia 2D stabileşte prezenţa defectului şi dimensiunile lui (greu de apreciat în defectele de fosă ovală) (fig. 9.9, 9.10). Pentru adult se consideră că echografia transesofagiană (TEE) este

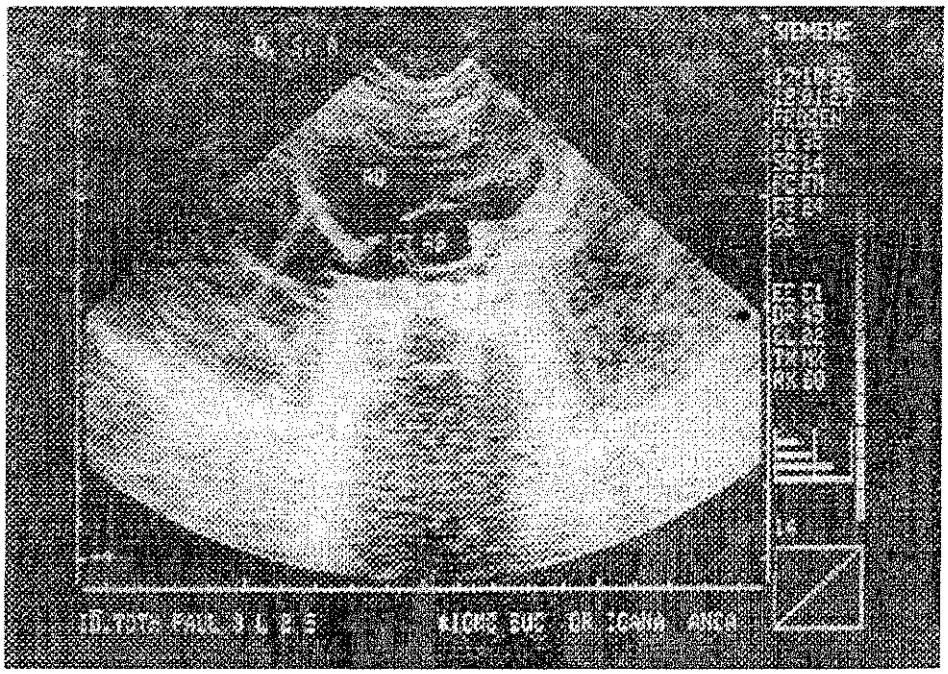


Fig. 9.9 – Defect septal atrial tip ostium secundum la un sugar în vârstă de 3 luni, aspect echografic 2D (colecţia IOMC, Dr. Ioana Anca).

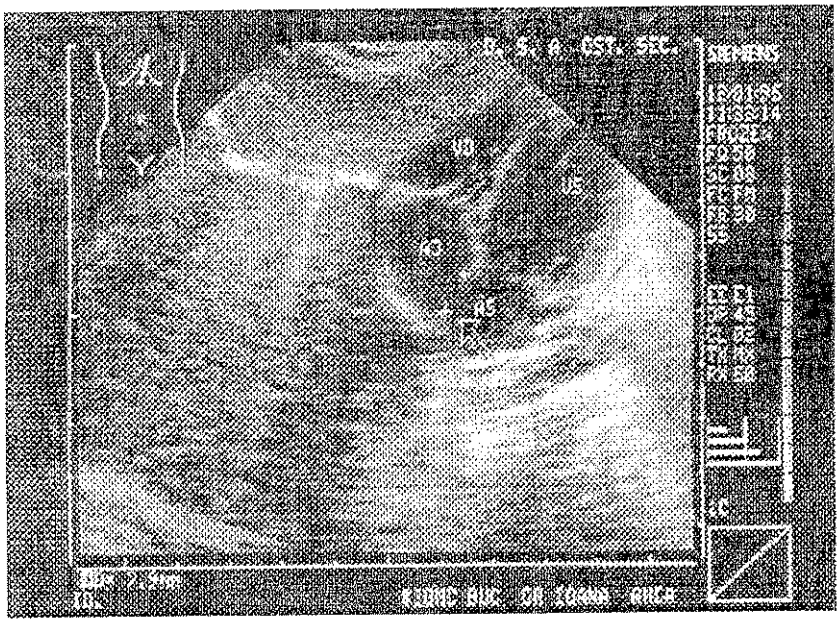


Fig. 9.10 – Defect septal atrial larg, tip ostium secundum, aspect echografic 2D. (Colecţia IOMC, Dr. Ioana Anca.)

metoda optimă de diagnostic al celor 4 variante anatomice a DSA.

Echo Doppler vizualizează un flux interatrial cu viteză crescută mediosistolic. Volumul şuntului se apreciază făcând raportul dintre debitul pulmonar (QP) şi debitul sistemic (QS): QP/QS. Doppler color obiectivează direcţia şuntului şi eventual întoarcere venoasă anormală. Există serioase controverse privind utilitatea explorării sistematice hemodinamice şi angiocardiografice preoperatorii.

Istorie naturală: debitul mic prin DSA face ca în mod obişnuit această leziune să fie bine tolerată. S-au semnalat cazuri de închidere spontană a orificiului de comunicare (14-60%) la copilul cu vârsta cuprinsă între 2-8 ani, dar mecanismul nu este bine înţeles. Momentul şi frecvenţa închiderii sunt invers proporţionale cu dimensiunea defectului şi debitul şuntului. DSA conduce la hipertensiune pulmonară fixă şi se poate complica cu insuficienţă cardiacă în a 3-a – a 4-a decadă de viaţă, când şi frecvenţa tulburărilor de ritm (flutter atrial) este mai ridicată. 5-10% din pacienţii de sex masculin dezvoltă boală vasculară obstructivă pulmonară după vârsta de 20 ani. DSA se complică rar cu endocardită bacteriană.

Tratament:

1. Închiderea DSA prin plasarea unui ocluder pe cale endovenoasă prin tehnica Rashkind constituie modalitatea cea mai frecventă de abordare terapeutică. Ocluder-ul are forma unei umbrele care se deschide în atriul stâng şi „se prinde" de peretele orificiului. Defectele cu dimensiuni sub 4 mm sau peste 22 mm diametru nu beneficiază de această metodă. Pentru DSA cu diametrul între 18-22 mm s-a preconizat metoda dublei umbrele.

2. Tratamentul chirurgical este indicat dacă raportul QP/QS are o valoare > 1,5/1 sau mai exact este 2/1. Respectând criteriile de selecţie, vârsta optimă pentru intervenţie este 4-5 ani cu rezultate postoperatorii foarte bune. Rezultatele sunt mai puţin satisfăcătoare dacă operaţia are loc după vârsta de 24 ani şi dacă presiunea arterială în circulaţia pulmonară depăşeşte 40 mmHg. Tulburările de ritm semnalate postoperator aduc în discuţie preexistenţa unor anomalii sinusale.

Defectul septal ventricular (DSV)

Definiţie: comunicare anormală între cele două ventricule la nivelul septului interventricular.

Incidenţă: DSV este cea mai frecventă BCC (20%), fiind depăşit procentual doar de bicuspidia aortei. Se întâlneşte cu o prevalenţă de 1,5-3,5/1000 naşteri. Numărul cazurilor întâlnite la adult este mai

mic, deoarece există cazuri de închidere spontană a defectului. 5% din cazuri se asociază unor anomalii cromozomiale (trisomie 21, trisomie 18).

Variante anatomice: 80% din cazurile de DSV prezintă comunicare la nivelul septului membranos în porţiunea superioară a septului interventricular, în apropierea valvelor aortice şi a tractului de ieşire din ventriculul stâng. În 5-8% din cazuri DSV este infundibular, lângă valva pulmonară, în apropierea tractului de ieşire a ventriculului drept. În 5-8% cazuri defectul este muscular, situat în apropierea joncţiunii septului muscular cu peretele ventricular.

Hemodinamică: DSV exemplifică perfect tipul şuntului stânga-dreapta. Modificările hemodinamice depind de dimensiunile anatomice ale defectului şi rezistenţa întâmpinată de fluxul de sânge cu direcţie stânga-dreapta. Asocierea stenozei pulmonare (SP) limitează valoarea şuntului, protejând plămânul de supraîncărcare circulatorie. Magnitudinea şuntului depinde remarcabil de rezistenţa vasculară pulmonară. Se utilizează termenul de *DSV-restrictiv* pentru un şunt cu debit mic, care nu permite egalizarea presiunilor între cele două ventricule, totdeauna presiunea din ventriculul stâng (VS) rămânând superioară. *DSV-nerestrictiv* denumeşte hemodinamic un şunt mare, care permite egalizarea presiunilor celor două ventricule. În acest moment şuntul devine facultativ. Rezistenţa vasculară pulmonară crescută la nou-născut explică absenţa suflului la naştere şi apariţia lui mai tardivă, pe măsură ce rezistenţa pulmonară scade cu vârsta (primele luni de viaţă).

Debitul pulmonar crescut conduce la întoarcere venoasă crescută, suprasolicitarea şi hipertrofia ventriculului stâng.

Răspunsul circulaţiei pulmonare la supraîncărcare (de debit!) este foarte variabil (intervine un factor individual de natură genetică). Păstrarea nemodificată a rezistenţei pulmonare condiţionează un şunt stânga-dreapta cu debit constant. Creşterea presiunii pulmonare (prin boala vasculară obstructivă) face ca valorile presiunii din circulaţia pulmonară să depăşească pe cele sistemice şi şuntul se inversează la nivelul DSV. Asistăm la dezvoltarea *complexului Eisenmenger*. Hipertensiunea pulmonară fixă se instalează după vârsta de 2-3 ani, chiar în DSV cu debit foarte mare. Deoarece regimul de solicitare al ventriculului drept (VD) depinde de debitul şuntului şi rezistenţa vasculară pulmonară, se recunosc cel puţin trei situaţii, raportat la modificările hemodinamice:

a) debit mic – rezistenţă vasculară pulmonară redusă. Şuntul stânga-dreapta este permanent bine tolerat, nu se dezvoltă hipertensiune pulmonară;

b) debit mare – rezistenţă vasculară pulmonară moderat crescută. DSV este etichetat ca larg dacă orificiul de comunicare are dimensiunile aortei. Debitul pulmonar crescut conduce la suprasolicitarea VS care se poate decompensa, dar răspunde bine la terapie medicală. Sugarii obosesc la supt şi au o stare de nutriţie deficitară;

c) debit mare – rezistenţă pulmonară crescută. În sistolă direcţia şuntului este stânga-dreapta, dar în diastolă este posibilă inversarea lui. Hipertensiunea pulmonară de debit este de aşteptat *după vârsta de 6-12 luni* şi se manifestă prin tahipnee, transpiraţii abundente, oboseală la supt. Diagnosticul diferenţial cu o infecţie pulmonară supraadăugată este foarte dificil la sugari.

Simptomatologie: absenţa suflului în perioada neonatală nu este excepţională. Simptomatologia stetacustică a DSV se caracterizează printr-un suflu sistolic intens, rugos, de gradul III-IV, cu maximum de auscultaţie în spaţiul IV intercostal stâng, cu iradiere „în spiţă de roată", însoţit de freamăt catar şi eventual bombarea regiunii precordiale. Şunturile largi se însoţesc de dificultate de alimentaţie şi deficit nutriţional. Semnele de încărcare circulatorie pulmonară constau în tahipnee, tiraj, raluri de edem pulmonar.

Examene paraclinice:

Radiografia pulmonară reflectă impactul modificărilor hemodinamice. În şunturile mici, aspectul este normal. În defectele medii există cardiomegalie moderată şi accentuarea desenului vascular pulmonar (fig. 9.11, 9.12). Întoarcerea venoasă crescută conduce la hipertrofia VS. După vârsta de 2 ani, în şunturile largi, hipertensiunea pulmonară realizează aspecte caracteristice ale siluetei cardiace, cu bombarea arcului mijlociu stâng şi discrepanţă între periferia pulmonară clară şi aspectul vascular perihilar accentuat.

ECG este nemodificat în şunturile mici. În şunturile largi se înregistrează semne de suprasolicitare VS şi P pulmonar, când s-a instalat hipertensiunea pulmonară.

Echocardiografia 2D este metoda optimă de obiectivare a defectului anatomic. Dimensiunile DSV se compară cu orificiul aortei. Dacă DSV are un

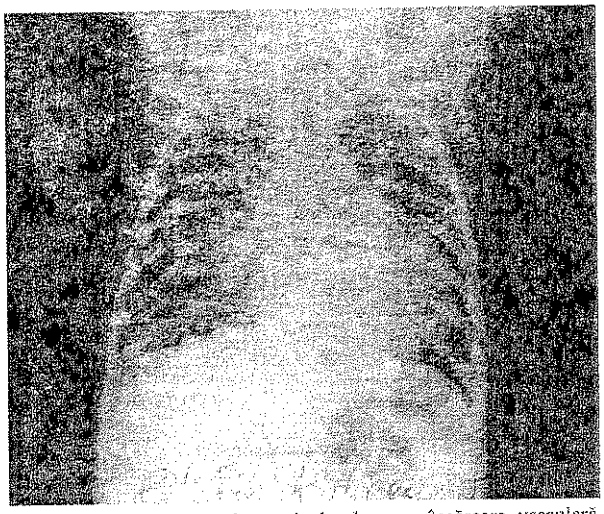


Fig. 9.11 – Defect septal ventricular larg cu încărcare vasculară pulmonară la un sugar de 5 luni, aspect radiologic.

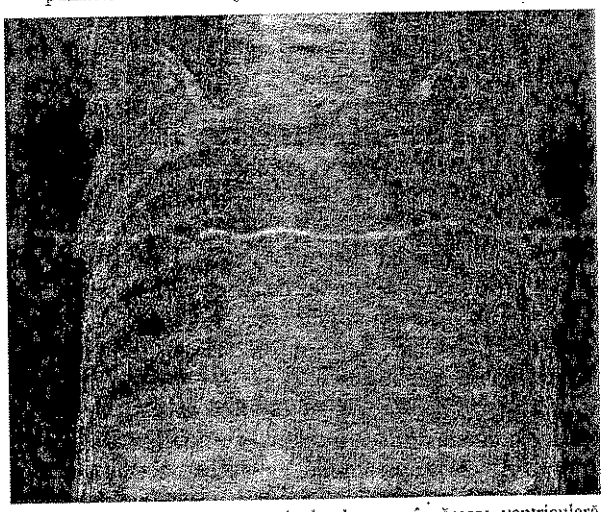


Fig. 9.12 – Defect septal ventricular larg cu încărcare ventriculară pulmonară la un băiat de 2 ani şi 9 luni, aspect radiologic.

diametru de 1/3 din orificiul aortei defectul este etichetat ca „mic". El este „mediu" dacă reprezintă 1/2 sau 2/3 din acest diametru şi „larg" dacă are dimensiuni egale (fig. 9.13, 9.14).

Echo Doppler poate calcula gradientul de presiune interventricular şi raportul QP/QS (> 2 constituie indicaţie de intervenţie chirurgicală).

Cateterismul cardiac nu mai este considerat obligatoriu nici preoperator, deşi este singura metodă care permite măsurarea exactă a debitului şuntului şi a rezistenţei pulmonare, precum şi valorile presiunii în artera pulmonară.

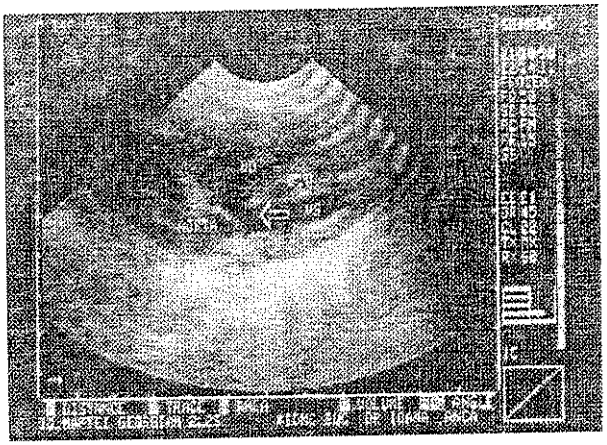


Fig. 9.13 – Defect septal ventricular la nivelul septului membranos; sugar în vârstă de 2 luni şi jumătate, aspect echografic 2D. (Colecţia IOMC, Dr. Ioana Anca.)

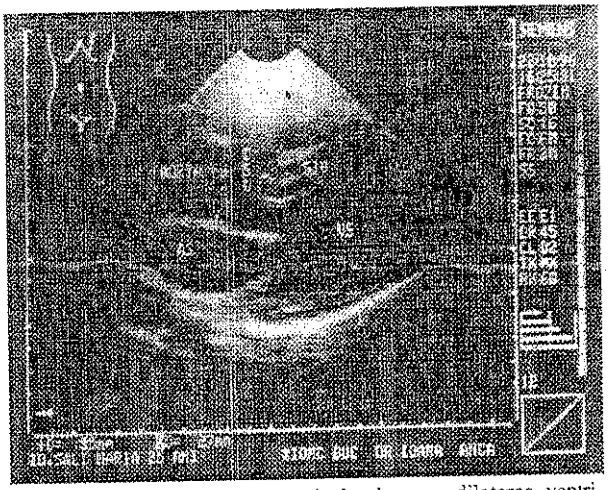


Fig. 9.14 – Defect septal, entricular larg cu dilatarea ventriculului stâng, aspect echogra ic 2D. (Colecţia IOMC, Dr. Ioana Anca.)

Angiocardiografia aduce precizări privind eventuale defecte asociate, d mare valoare pentru chirurg.

Istoria naturală depinde mult de dimensiunile DSV şi rezistenţa p lmonară. Un defect mic este bine tolerat şi un p ocent de 70-80% dintre acestea se închid sponta , sub vârsta de 2 ani cu preţul unui anevrism de s pt interventricular fără consecinţe clinice. DSV cu debit mare conduce la insuficienţă cardiacă în primele 6 luni de viaţă, dar răspunde favorabil la terapie medicală. DSV larg dezvoltă după 6-12 luni hipertensiune pulmonară de debit. Apare morbiditate pulmonară mare în primul an de viaţă. În aceste cazuri indicaţia operatorie se

pune chiar sub vârsta de 1 an, deşi la vârstele mici mortalitatea postoperatorie este mai ridicată. După vârsta de 2 ani şunturile largi dezvoltă boală vasculară pulmonară obstructivă. Orice DSV, indiferent de mărime, se poate închide spontan, dar este mai probabilă această evoluţie în DSV restrictive. Pericolul endocarditei bacteriene este mare în DSV, vegetaţiile situându-se de obicei pe marginea orificiului, în cavităţile ventriculare drepte, pe valva septală a tricuspidei.

Tratament: DSV cu debit mic nu necesită intervenţie chirurgicală. Probabilitatea endocarditei bacteriene nu constituie indicaţie operatorie.

Apariţia hipertensiunii pulmonare în primul an de viaţă impune cateterism cardiac. Dacă QP/QS < 2/1, iar presiunea în artera pulmonară şi rezistenţa pulmonară sunt normale nu sunt indicaţii de tratament chirurgical. Defectele mari nerestrictive necesită corecţie chirurgicală totală între 1-2 ani. Indicaţia de intervenţie chirurgicală este reprezentată de următoarele date: raport QP/QS > 1,5 şi rezistenţa arteriolară pulmonară > 7 U/m^2.

Tratamentul preoperator al insuficienţei cardiace se face cu furosemid (scăderea presarcinii) şi captopril (scăderea postsarcinii). Utilitatea tratamentului cu digoxin este discutabilă în accepţia unor autori.

Intervenţia chirurgicală se execută cu CEC (circulaţie extracorporală), reparaţia se face cu petec de dacron. Postoperator se pot constata şunturi reziduale (care impun uneori reintervenţia), disfuncţie ventriculară, bloc de ramură dreaptă, bloc AV sau aritmii ventriculare, mai puţin frecvente ca în operaţia corectoare din tetrada Fallot. Tehnicile paliative, cum ar fi banding-ul arterei pulmonare, sunt dezavuate de standardele actuale de eficienţă, deoarece limitează posibilităţile unei corecţii totale ulterioare. Endocardita bacteriană se poate instala dacă există şunt rezidual.

Canalul atrioventricular (CAV) (defectul septal atrioventricular)

Definiţie: comunicare anormală interatrială şi interventriculară (zona centrală a cordului) asociată cu anomalia valvelor atrioventriculare (în cazurile complete există o valvă atrioventriculară unică).

Incidenţă: reprezintă 4-5% din toate bolile congenitale de cord având o prevalenţă de 0,19/1000 naşteri. Forma completă este cea mai comună şi însoţeşte 40% din cazurile de sindrom Down.

Anomalii anatomice: comunicarea interatrială are loc în porţiunea inferioară a septului (*DSA – ostium primum*), iar comunicarea interventriculară în porţiunea superioară a septului sub inserţia valvelor atrioventriculare. Acestea au modificări de structură. Valva mitrală are de obicei 3 foiţe, dintre care două mediane, iar valva tricuspidă, mai puţin afectată, prezintă subdezvoltarea valvei septale. În formele parţiale există doar o despicătură (cleft) a valvei mitrale anterioare, care permite regurgitarea sistolică. Ambele valve atrioventriculare (AV) se inseră pe sept la acelaşi nivel şi se poate vorbi de o valvă AV unică, având 5 elemente valvulare. Dacă există orificii mitrale şi tricuspide *distincte* se poate vorbi de canal AV parţial.

Hemodinamică: leziunea complexă are ca rezultat un şunt stânga-dreapta, care are debit mare şi conduce rapid la *supraîncărcare pulmonară*, agravat de regurgitaţia sistolică prin valva AV. Debitul şuntului este influenţat de rezistenţa arteriolară pulmonară. Există un *şunt obligatoriu*, neinfluenţat de starea circulaţiei pulmonare, permanent, între ventriculul stâng şi atriul drept. Defectul realizează o comunicare largă în zona centrală a cordului. Comunicarea are loc atât în plan sagital (DSA, DSV), cât şi într-un plan perpendicular la nivelul valvelor AV. Debitul pulmonar crescut favorizează apariţia precoce a bolii vasculare pulmonare obstructive.

Simptomatologie: existenţa unui şunt larg între circulaţia sistemică şi pulmonară conduce la apariţia precoce a simptomatologiei clinice, înaintea vârstei de 3 luni în 30% din cazuri şi sub vârsta de 1 an în toate cazurile. Manifestarea clinică este dominată de insuficienţa cardiacă globală sau de infecţii pulmonare repetate, dificultăţi de alimentaţie, ritm de creştere nesatisfăcător. Auscultator se percepe un suflu holosistolic, foarte aspru, de gradul III-IV sugerând DSV, dar în apariţia căruia intervine şi regurgitaţia mitrală.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică evidenţiază cardiomegalie cu proeminenţa atriului drept şi stâng. Desenul vascular pulmonar este foarte accentuat prin supraîncărcare circulatorie în cadrul dublului şunt stânga-dreapta.

ECG evidenţiază PR prelungit (bloc AV), supraîncărcare biatrială, deviere la stânga a axului QRS, supraîncărcare biventriculară.

Echocardiografia 2D evidenţiază defectele anatomice descrise (*DSA tip ostium primum*, DSV de tip superior, valvă AV unică) (fig. 9.15, 9.16).

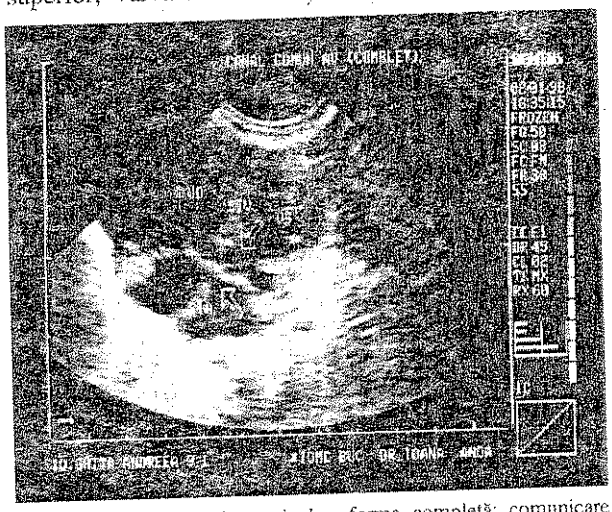


Fig. 9.15 – Canal atrioventricular, forma completă; comunicare interventriculară la nivelul septului membranos, comunicare interatrială tip ostium primum, aparat valvular atrioventricular unic, aspect echografic 2D la un sugar cu sindrom Down. (Colecţia IOMC, Dr. Ioana Anca.)

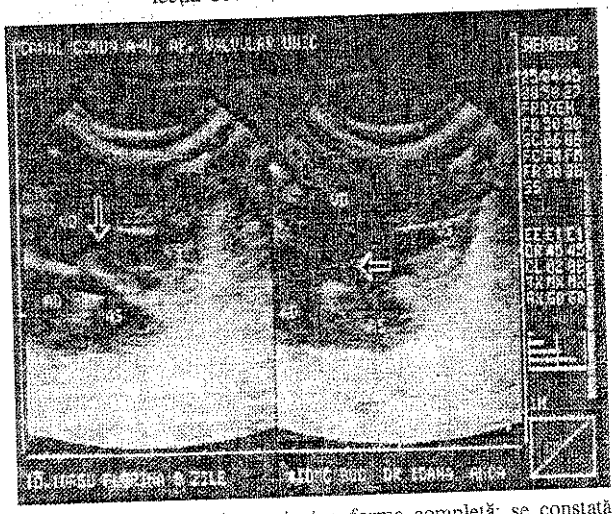


Fig. 9.16 – Canal atrioventricular, forma completă; se constată un orificiu larg în zona „centrală" a cordului, aspect echografic la un nou-născut de 8 zile. (Colecţia IOMC, Dr. Ioana Anca.)

Cateterismul cardiac confirmă leziunile anatomice descrise, iar angiocardiografia demonstrează amestecul liber al sângelui celor 4 camere în zona centrală a cordului. Debitul pulmonar crescut condiţionează întoarcere pulmonară crescută care suprasolicită VS.

Istorie naturală: leziunea este dificil de tolerat şi fără corecţie chirurgicală formele complete nu supravieţuiesc vârstei de 15 ani. Boala vasculară obstructivă pulmonară se instalează precoce, în special în sindromul Down. Repetatele infecţii respiratorii şi episoadele de decompensare ventriculară stângă (mai uşor de tratat medical) impun corecţie totală precoce.

Tratamentul chirurgical este singura soluţie recomandabilă. Banding-ul arterei pulmonare se practică la sugari dacă nu este posibilă corecţia totală. În mod corect se operează între vârsta de 6-12 luni prin tehnica Rastelli, cu un singur patch, care include DSA şi DSV. Mult mai dificilă este reconstituirea celor două valve AV competente. În centrele de chirurgie cu mare experienţă mortalitatea operatorie este de 10-15%.

Persistenţa canalului arterial (PCA)

Definiţie: comunicare anormală între circulaţia sistemică şi pulmonară la nivelul canalului arterial persistent, situat între artera pulmonară şi aorta toracică, unde pătrunde la 5-10 mm, distal de emergenţa arterei subclaviculare stângi.

Canalul arterial este un rest al celui de-al 6-lea arc aortic identificat încă din a 6-a săptămână de gestaţie, având rol important în timpul circulaţiei embriofetale, fiind sediul scurt-circuitării pasive a circulaţiei pulmonare. Sângele este astfel drenat într-un teritoriu cu rezistenţă vasculară redusă (circulaţia placentară). Această formaţiune anatomică, caracteristică vieţii fetale se închide funcţional în primele 12 ore de viaţă şi anatomic în primele 3 săptămâni, printr-un proces de fibroză. Cordonul fibros restant este cunoscut sub numele de *ligamentum arteriosus*. Pentru închiderea canalului arterial intervine efectul constrictiv al creşterii cantităţii de oxigen din sânge, imediat postnatal. Acest efect este direct proporţional cu vârsta gestaţiei, fiind puţin evident la prematurul mai mare de 1000 g. Dacă se doreşte menţinerea deschisă a canalului arterial imediat postnatal, se poate interveni cu perfuzii cu prostaglandină.

Hemodinamică: debitul sângelui prin PCA depinde de diametrul şi lungimea canalului arterial, diferenţa de presiune între aortă şi artera pulmonară, rezistenţa circulaţei sistemice, respectiv rezistenţa vasculară pulmonară, vârsta gestaţiei. Dacă dimensiunile canalului sunt mici (lungime, diametru) rezistenţa pulmonară relativ ridicată face ca şuntul să

fie mic. Dacă este vorba de un canal de mari dimensiuni direcţia şi volumul şuntului sunt dictate de raportul presiunilor aortă/arteră pulmonară. Debitul mare printr-un şunt larg realizează supraîncărcarea circulaţiei pulmonare, creşterea rezistenţelor. PCA are consecinţe clinice şi modalităţi evolutive şi terapeutice diferite dacă ne referim la prematur sau nou-născut la termen.

• **Persistenţa canalului arterial la prematur.** Prematurul cu greutate mică la naştere (sub 1 500 g) are particularităţi hemodinamice legate de vârstă. Foarte caracteristic este sistemul de redistribuţie a sângelui la prematur, constând dintr-un flux sanguin mai redus spre tractul gastrointestinal şi rinichi (explică enterocolita ulceronecrotică, de exemplu) şi un flux sanguin crescut spre regiunea cefalică (explică incidenţa ridicată a hemoragiilor craniene) şi spre plămân, la nivelul PCA, ceea ce conduce la supraîncărcarea circulatorie a plămânilor. Prematurul nu este capabil să limiteze şuntul printr-o rezistenţă vasculară crescută, de aceea „encombrarea" plămânilor este frecventă, plămânul prematurilor fiind supus presiunilor sistemice prin existenţa şuntului stânga-dreapta de la nivelul PCA. Scăderea drenajului limfatic pulmonar de după naştere favorizează edem alveolar sesizat şi de creşterea presiunilor necesare ventilaţiei asistate. Răspunsul PCA la acţiunea vasoconstrictoare a oxigenului este în directă legătură cu durata gestaţiei, deci insuficient, şi PCA rămâne deschis.

PCA la prematurul peste 1500 g şi fără detresă respiratorie (care a primit surfactant profilactic sau a cărui mamă a primit steroizi) se manifestă clinic prin insuficienţă ventriculară stângă (întoarcere venoasă pulmonară crescută), manifestată prin tahipnee, tahicardie şi raluri (edem alveolar). Echocardiografic se poate evidenţia PCA. Tratamentul medical al insuficienţei cardiace şi închiderea farmacologică a PCA constituie recomandarea comună. În practică închiderea farmacologică a PCA la prematur se încearcă *înaintea vârstei de 10 zile* cu indometacin în doză de 0,2 mg/kg i.v. în 3 doze succesive, administrate i.v. cu pompa de perfuzie, la interval de 12-24 ore. Este necesară o diureză bună şi valori ale creatininei care să nu depăşească 1,6 mg/dl. Se estimează că PCA se închide spontan spre vârsta de 2-3 luni, dacă manipularea farmacologică nu a reuşit.

PCA la prematurul sub 1000 g, cu detresă respiratorie severă în primele zile de viaţă: administrarea de surfactant favorizează vindecarea pulmonară, dar pe măsură ce boala pulmonară se vindecă scade rezistenţa vasculară pulmonară, creşte debitul sângelui prin PCA, identificat >80% din cazuri. Ventilaţia mecanică impune presiuni de ventilaţie tot mai mari pentru a învinge rezistenţa pulmonară; debitul sângelui prin PCA poate fi atât de mare încât suflul să nu mai fie audibil. Paralel cu supraîncărcarea pulmonară se realizează scăderea irigaţiei altor organe (în timpul diastolei scade nedorit presiunea diastolică în aortă). În aceste cazuri s-a demonstrat că *închiderea chirurgicală a PCA* înaintea vârstei de 10 zile are efect benefic, scăzând durata şi presiunea necesară pentru ventilaţie asistată. În practică, chiar fără complicaţii hemodinamice majore, se încearcă închiderea farmacologică a PCA la orice prematur sub 1000 g, în a 3-a zi de viaţă. Numai dacă după 72 ore de adminstrare de indometacin insuficienţa ventriculară stângă nu este controlată, se va avea în vedere ligatura chirurgicală a canalului arterial.

• **Persistenţa canalului arterial la nou-născutul la termen:**

Incidenţă: PCA reprezintă 5-10% din BCC, fiind întâlnită cu o frecvenţă de 1/2 000 naşteri. Pentru neînchiderea PCA la alte vârste decât la prematuri (unde există circumstanţe hemodinamice speciale) s-au avansat mai multe ipoteze etiologice, dintre care una incriminează virusul rubeolei, care se pare că interferează formarea unui ţesut elastic arterial normal.

Hemodinamică: toate şunturile stânga-dreapta, inclusiv şuntul prin PCA, depind de dimensiunile canalului şi rezistenţa vasculară pulmonară. Printr-un canal arterial scurt, cu diametrul redus, rezistenţa pulmonară crescută din perioada neonatală limitează cantitatea de sânge care ajunge la plămân. Cu excepţia unui suflu sistolic de gradul I-II (rareori componenta diastolică este percepută), nu se pot identifica alte semne clinice şi paraclinice. PCA de dimensiuni mai mari conduce la încărcare vasculară pulmonară (fig. 9.17), manifestată prin tahipnee, iritabilitate, creştere deficitară, întoarcere venoasă crescută, hipertrofie compensatorie a ventriculului stâng. Precordium hiperdinamic, asociat unui suflu sistolodiastolic (în care domină componenta sistolică) cu zgomot II întărit la bază constituie semnele clinice caracteristice ale PCA. În timp, se instalează boala vasculară pulmonară obstructivă precedată de hipertensiune pulmonară (de debit). Magnitudinea reală a debitului prin şunt este greu de cuantificat chiar prin metode invazive (cateterism cardiac, angiocardiografie) care permit în schimb măsurători obiective privind valoarea presiunii în artera pulmonară şi a rezistenţei arteriolare.

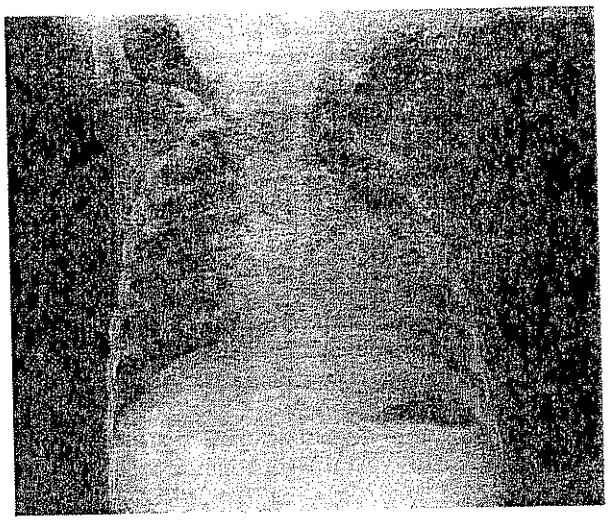


Fig. 9.17 – Persistența canalului arterial (PCA) cu șunt larg stânga-dreapta și încărcare vasculară pulmonară, aspect radiologic la un sugar în vârstă de 6 luni; operat la 7 luni, evoluția postoperatorie bună.

Tratament:

1. Manipularea farmacologică a PCA este posibilă *exclusiv la prematuri;* ea este inoperantă la nounăscutul la termen sau la alte vârste și nu vor fi făcute tentative în acest sens.

2. Închiderea PCA prin ocluder a devenit o practică curentă în centrele cu experiență în cardiologia pediatrică intervențională (fig. 9.18 A și B). Introducerea ocluder-ului se face pe cale *arterială,* existând discuții privind momentul optim, tipul de ocluder, eficiența în timp.

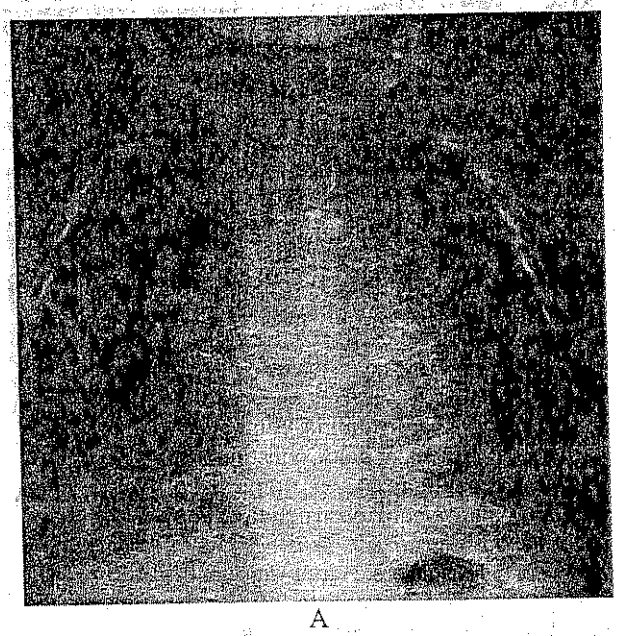
3. Tratamentul chirurgical se face printr-o tehnică mai simplă decât în alte șunturi stânga-dreapta, nefiind necesară CEC. Se preconizează *secțiunea* și nu ligatura PCA, existând situații de recanalizare după ligatura simplă. Singura contraindicație este reprezentată de hipertensiunea pulmonară fixă. Coarctația de aortă asociată PCA complică tehnica chirurgicală.

B. Anomalii ale tractului de ieșire din ventriculul stâng

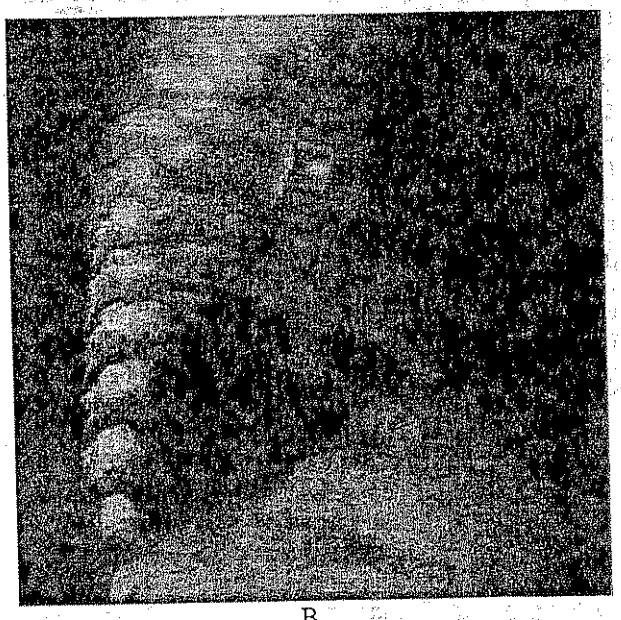
Stenoza aortică valvulară (SA)

Definiție: tulburare de ejecție sistolică a ventriculului stâng consecutivă strâmtării orificiului aortic valvular.

Incidență: cea mai frecventă BCC este *bicuspidia aortică,* care este însă asimptomatică în copilă-



A



B

Fig. 9.18 – Persistența canalului arterial. A: Aspect radiologic, proiecție antero-posterioară, după închiderea canalului arterial prin ocluder Amplatzer; se vizualizează ocluder-ul care este radioopac. B: Același caz, imaginea radiologică de profil. (Colecția Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, București.)

rie, dar devine stenotică la adult. SA valvulară reprezintă 3-6% din BCC, fiind de trei ori mai frecventă la sexul masculin. În 20% din cazuri se asociază cu alte anomalii.

Anomalii anatomice: valvulele aortice semilunare sunt îngroşate, rigide, unite prin marginile lor libere, alcătuind un „dôme", cu convexitatea spre lumenul aortei, având un orificiu central stenotic. Inelul valvular aortic este şi el subdezvoltat. În mod secundar se dezvoltă hipertrofia VS şi uneori dilataţia poststenotică a aortei ascendente.

Hemodinamică: anomalia hemodinamică esenţială constă în gradientul de presiune între VS şi aortă în timpul perioadei de ejecţie sistolică. Gravitatea SA ca şi consecinţele hemodinamice se judecă în funcţie de gradientul sistolic (forma gravă > 60 mmHg) şi suprafaţa valvulară (formă gravă < 0,5 cm^2/m^2 suprafaţă corporală). Aria efectivă în sistolă se calculează după formula Gorlin. Un gradient de 45 mmHg se însoţeşte de o scădere a fracţiei de ejecţie de 40%! În condiţii de repaus debitul VS rămâne adecvat, dar în timpul efortului creşte mult gradientul de presiune. Iniţial VS se hipertrofiază pentru a face faţă acestei sarcini, dar în timp se instalează insuficienţa VS şi stază retrogradă. Aprovizionarea cu sânge a miocardului poate fi compromisă prin reducerea fluxului diastolic în arterele coronare.

Simptomatologie: în formele *comune* copilul este asimptomatic sau poate avea un suflu sistolic descoperit la un examen clinic de rutină.

În SA strânsă (orificiul valvular < 0,5 cm^2/m^2 suprafaţă corporală, gradient > 60 mmHg), se înregistrează semne clinice ca fatigabilitate la efort, dureri anginoase, dureri abdominale, transpiraţii profuze, sincope (debitul cardiac nu poate asigura un flux cerebral adecvat). Moartea subită poate surveni în 19% din cazuri, mai ales cu ocazia unui efort fizic. Examenul obiectiv detectează un suflu sistolic de ejecţie, de gradul III-IV, care iradiază pe traiectul arterelor carotide, având maximum de auscultaţie la baza cordului. Suflul este mai puţin audibil în formele severe de boală iar dispariţia suflului este egală cu progresia SA. În 20% din cazuri se poate percepe un suflu de regurgitaţie aortică, care devine mai evident cu ocazia endocarditei bacteriene supraadăugate.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică arată în mod obişnuit un cord de dimensiuni normale, eventual cu vârful rotunjit (hipertrofie ventriculară stângă concentrică). Mărirea de volum a VS nu exprimă de obicei gradul stenozei. Este posibilă vizualizarea aortei dilatate (poststenotică) sau stază retrogradă pulmonară (supraîncărcare vasculară pulmonară).

ECG poate fi normală, chiar în unele SA strânse. HVS şi subdenivelarea ST însoţită de inversarea undei T în derivaţiile precordiale sugerează SA severă. Magnitudinea undelor R şi Q în V6 este predictibilă pentru severitatea stenozei.

Testul la efort face parte dintre investigaţiile recomandate, deşi poate fi normal chiar într-o SA strânsă la copil. Depresiunea segmentului ST cu 1 mm la efort este sugestivă pentru un gradient transsistolic > 50 mmHg. Aceeaşi semnificaţie o are şi scăderea TA la proba de efort.

Echocardiografia 2D evidenţiază stenoză aortică valvulară, hipertrofia VS, dimensiunea cavităţii VS la sfârşitul diastolei (fig. 9.19, 9.20 şi 9.21). Echo Doppler permite evidenţierea velocităţii fluxului sanguin prin zona stenozată şi calculul gradientului de presiune transvalvulară. Calculul ariei valvulare reprezintă un important element de prognostic şi totodată criteriu obiectiv pentru măsuri terapeutice.

Cateterismul şi angiocardiografia nu sunt absolut necesare înainte de efectuarea valvuloplastiei.

Tratament:

1. *Valvuloplastia cu balon* reprezintă indicaţia terapeutică de primă alegere în orice SA cu gradient transstenotic > 60 mmHg, cu o suprafaţă < 0,5 cm^2/m^2

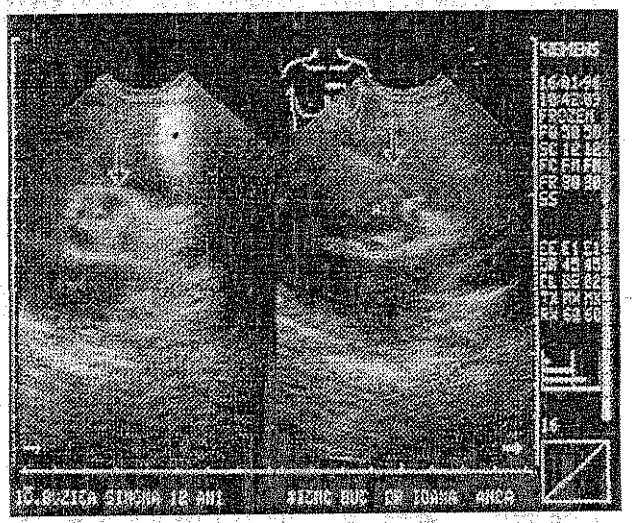


Fig. 9.19 – Stenoză aortică valvulară la o fetiţă de 12 ani; valva sigmoidă aortică mult îngroşată, hiperechogenă, cu deschidere redusă în timpul sistolei, aspect echografic 2D. (Colecţia IOMC, Dr. Ioana Anca.)

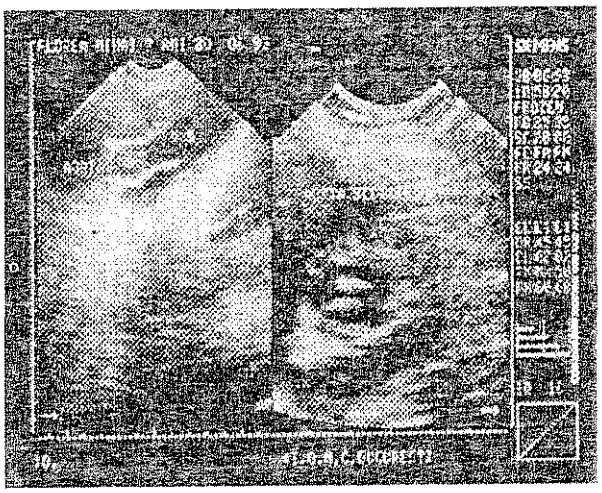


Fig. 9.20 – Stenoză aortică valvulară la un băiat în vârstă de 7 ani. Valva aortică îngroşată, intens hiperechogenă, aspect echografic 2D. (Colecţia IOMC, Dr. Ioana Anca.)

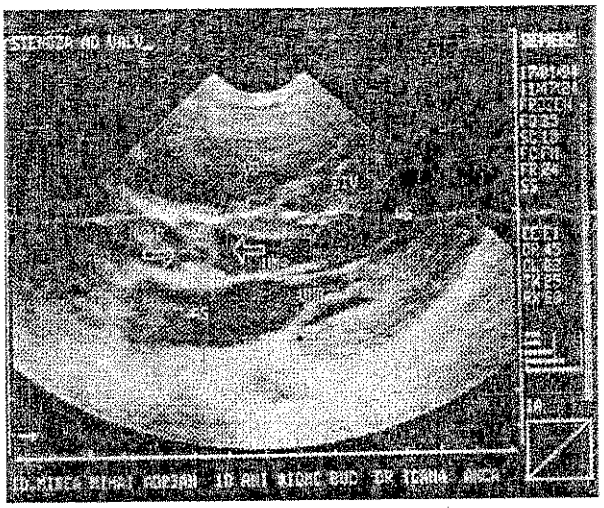


Fig. 9.21 – Stenoză aortică valvulară la un băiat în vârstă de 10 ani; valva sigmoidă aortică mult îngroşată, hiperechogenă, cu aspect „en dôme". Hipertrofie concentrică ventriculară stângă, aspect echografic 2D. (Colecţia IOMC, Dr. Ioana Anca.)

suprafaţă corporală. Valvuloplastia se soldează şi cu un grad de regurgitare aortică medie, sesizabilă în aproape toate cazurile.

2. *Valvulotomia* (chirurgicală) are acelaşi efect secundar (regurgitare aortică). Restenozarea postoperatorie este posibilă prin calcificarea valvelor restante.

3. *Înlocuirea valvei aortice cu o valvă prostetică* reprezintă o opţiune mai nouă. Se utilizează grefă de aortă sau grefă de arteră pulmonară plasată în poziţia aortei. Succesul postoperator depinde în mare măsură de experienţa echipei chirurgicale.

• **Stenoza aortică critică la nou-născut şi sugar.** SA cu manifestări clinice precoce constituie o urgenţă terapeutică. Sugarul se prezintă cu semne clinice de insuficienţă cardiacă (cardiomegalie, tahicardie, congestie pulmonară), suflu sistolic apical. Aşa cum este de presupus, efectul terapiei medicale este modest. Severitatea tabloului clinic impune atenţie privind leziunile obstructive etajate la nivelul cordului stâng (sindrom Shone), mult mai greu de tratat. Asocierea fibroelastozei contribuie la scăderea performanţelor VS. Se încearcă valvuloplastie cu balon, deşi unele centre de tratament consideră că *valvulotomia* (chirurgicală) s-ar solda cu rezultate superioare.

Stenoza aortică supravalvulară (SASV) şi sindromul Williams

Definiţie: îngustare congenitală a aortei ascendente, care cuprinde o zonă variată (difuz sau localizat) situată deasupra emergenţei arterelor coronare. Afecţiunea se transmite autozomal dominant.

Anatomic, este vorba de hipoplazia aortei ascendente, realizată prin îngroşarea şi dezorganizarea mediei aortei. Deşi arterele coronare se nasc înaintea zonei de stenoză, ele suferă foarte precoce un proces de ateroscleroză. Caracterul genetic al acestei anomalii a fost relativ recent individualizat. În 1993 s-a identificat gena pentru stenoza aortică supravalvulară situată pe aceeaşi subunitate cromozomială cu elastina, la nivelul braţului lung al cromozomului 7.

Incidenţa SASV este 1/25 000 nou-născuţi – anomalia vasculară tipică poate fi întâlnită izolat (ca trăsătură autozomal dominantă) sau ca manifestare aortică în cadrul sindromului Williams, afecţiune multisistemică cu debut în prima copilărie, caracterizată prin facies particular („elfin") (fig. 9.22), hipercalcemie şi boală vasculară multiorganică (SASV, leziuni coronariene, renale etc.) (fig. 9.23, 9.24 şi 9.25). Media aortei indivizilor afectaţi evidenţiază un aranjament bizar al fibrelor elastice (fig. 9.26, 9.27), colagen în cantitate excesivă, în mare contrast cu aspectul mediei aortice normale, alcătuită din straturi paralele de ţesut elastic. Mutaţia genei pentru elastină (braţul lung al cromozomului 7) alterează structura şi funcţionalitatea aortei, vas al cărui perete are în structură o mare cantitate de ţesut elas-

Fig. 9.22 – Facies tipic în sindromul Williams (facies elfin).

Fig. 9.23 – Stenoză aortică supravalvulară, cu impregnare calcară a peretelui arterial evidentă pe întreaga lungime a aortei, bifurcaţie şi arterele iliace comune (aspect anatomopatologic macroscopic).

tic. Aspectul fenotipic din sindromul Williams are expresie clinică foarte variabilă, unii purtători de genă fiind asimptomatici. În afara identificării genei, echocardiografia Doppler oferă criterii obiective de încadrare, existând posibilitatea de a cuantifica apropierea pereţilor aortei la nivelul joncţiunii sinotubulare.

Simptomatologia cardiacă seamănă cu cea din SA, existând risc de insuficienţă cardiacă (la sugari), infarct precoce sau moarte subită în copilărie.

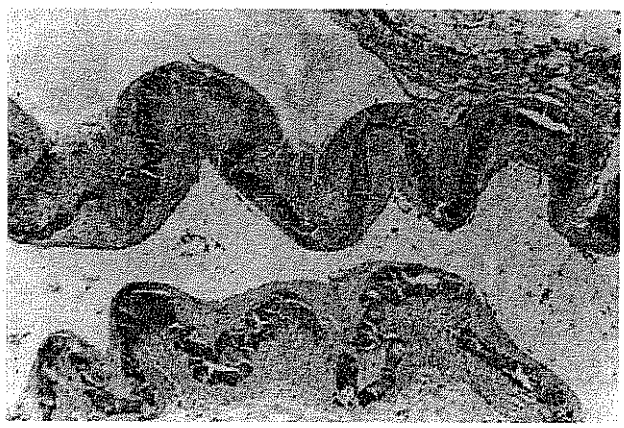


Fig. 9.24 – Aspect histopatologic în cazul din fig. 9.23. Artera gastrică cu calcificare şi îngroşare a limitantei elastice interne; proliferarea intimei.

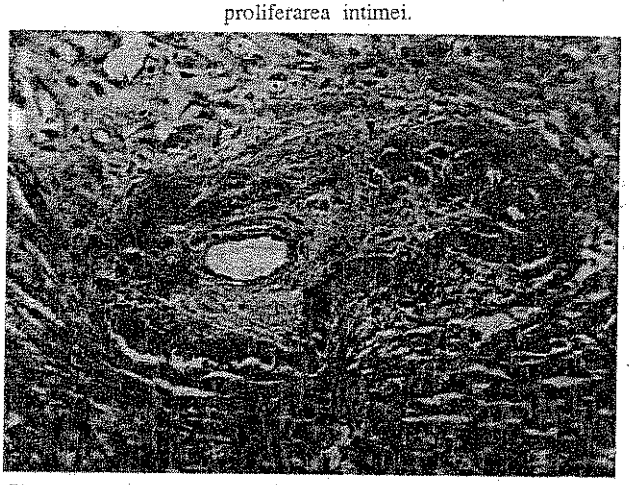


Fig. 9.25 – Acelaşi caz ca în fig. 9.23, aspect histopatologic al unui vas arterial la nivelul miocardului; proliferarea intimei, calcificarea limitantei elastice interne.

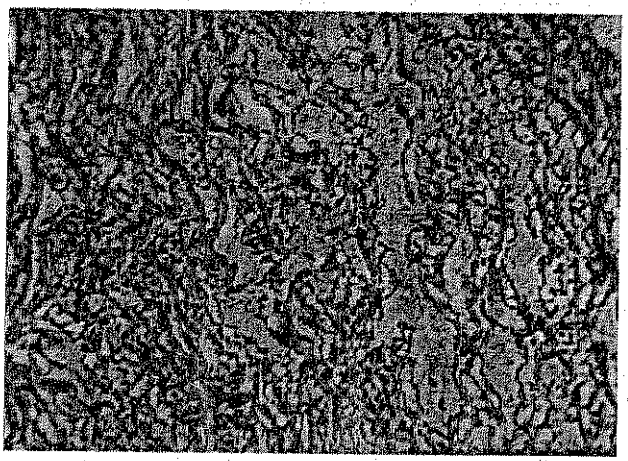


Fig. 9.26 – Sindrom Williams, aspect histopatologic. Structura anormală a ţesutului elastic al peretelui arterial.

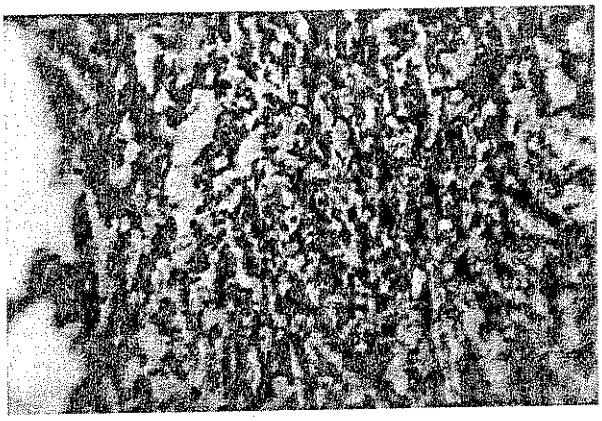


Fig. 9.27 – Sindrom Williams, aspect microscopic al peretelui aortei; structura anormală a stratului elastic al peretelui vascular.

Explorări paraclinice: ECG demonstrează hipertrofia VS şi semne de ischemie miocardică. *Echo 2D* sugerează strâmtorarea aortei ascendente.

Tratamentul formelor severe este decepţionant. Insuccesul valvuloplastiei şi valvulotomiei a făcut să se considere că înlocuirea aortei hipoplastice cu grefă prostetică este soluţia de ales, cu toate marile dificultăţi tehnice şi financiare pe care le presupune.

Coarctaţia de aortă (CoA)

Definiţie: zonă de îngustare a lumenului arterial situată obişnuit la joncţiunea între arcul aortic şi aorta descendentă (toracică) la locul de inserţie al ligamentului arterial (juxtaductal).

Incidenţă: CoA reprezintă 6-8% din BCC, fiind clasificată între leziunile obstructive ale cordului stâng. CoA se poate transmite autozomal dominant, ca un defect al mediei arteriale. Este cea mai frecventă leziune asociată sindromului Turner (35%).

Anomalii anatomice: lungimea zonei de coarctaţie, ca şi sediul îngustării, poate fi variabilă; există coarctaţia aortei abdominale la distanţă de canalul arterial. Se poate considera că originea malformaţiei este un defect al mediei aortei caracterizat prin dispariţia stratului de ţesut elastic de la acest nivel, asociată cu proliferarea intimei. Necroza elastică medială constituie substratul histologic pentru un posibil anevrism de aortă. CoA poate face parte dintr-un complex de leziuni obstructive ale cordului stâng: stenoza mitrală congenitală, bicuspidia aortei, stenoza aortică valvulară, stenoza aortică supravalvulară, coarctaţia de aortă. Toate aceste anomalii sunt elemente constitutive ale sindromului Shone.

Hemodinamica este dominată de hipertensiunea arterială (hiperTA), care se dezvoltă deasupra zonei de coarctaţie aortică, asociată cu hipotensiune arterială poststenotică, care are ca principală consecinţă hipoperfuzia jumătăţii inferioare a corpului. Această situaţie a condus la descrierea „clasică" a copilului cu CoA având aspect „atletic" şi pletoric, precum şi hipertensiune arterială la membrele superioare în contrast cu aspectul gracil al jumătăţii inferioare a corpului asociat cu hipotensiune arterială la membrele inferioare. Tulburările de irigaţie favorizează dezvoltarea circulaţiei colaterale, un adevărat bypass al zonei coarctate. HiperTA nu este numai de cauză mecanică ci poate interveni şi activarea mecanismului renină-angiotensină pus în funcţie de hipovascularizaţia renală. VS se hipertrofiază concentric pentru a-şi creşte debitul sistolic ca răspuns la postsarcina pe care o are de învins. Cele mai frecvente artere implicate în circulaţia colaterală sunt ramurile arterei subclaviculare stângi şi arterele intercostale, perechile a III-a şi a IV-a.

Simptomatologia diferă după gradul de severitate al coarctaţiei şi vârsta la care se face referire. Se descriu trei aspecte clinice majore:

a) Sugar cu insuficienţă cardiacă.
b) Copil cu hipertensiune arterială.
c) Copil cu suflu sistolic.

a) Sugar cu insuficienţă cardiacă. Debutul clinic precoce (la sugar) este semn sigur de gravitate a leziunii (CoA gravă). Simptomatologia devine evidentă după închiderea foramen ovale şi PCA, când debitul sistolic al VS este silit să traverseze zona de strâmtorare aortică. Funcţia ventriculară se menţine un timp normală, dar VS se hipertrofiază pentru a reuşi depăşirea gradientului. Creşte TA deasupra zonei de coarctaţie. Dacă zona de coarctaţie este foarte întinsă şi foarte îngustă, VS se decompensează hemodinamic (imediat postnatal) deoarece nu are timp să se hipertrofieze. Dacă se adaugă şi un şunt stânga-dreapta printr-un DSV asociat, semnele de insuficienţă cardiacă sunt catastrofale şi, netratată în primele 10-15 zile de viaţă, poate conduce la deces. Din cauza insuficienţei VS nu se poate demonstra hipertensiunea arterială, iar încărcarea circulatorie pulmonară (DSA, PCA) îndreaptă atenţia clinicianului spre şuntul stânga-dreapta. Diagnosticul de CoA la sugar şi nou-născut este dificil, chiar dacă se practică echocardiografia 2D.

b) CoA la copil. De obicei diagnosticul este evocat la un şcolar de vârstă mică la care se descoperă discrepanţa între valorile TA de la membrele superioare şi inferioare (atenţie: acest semn deosebit de important poate lipsi!). Pulsul femural absent sau slab bătut poate fi un semn evocator, dar şi el este inconstant, mai ales în insuficienţa cardiacă. Auscultator se evidenţiază un suflu sistolic de ejecţie cu maximum de auscultaţie apical sau pe marginea stângă a sternului, însoţit (sau nu) de freamăt catar în furculiţa sternală. Oricare din aceste semne poate fi discret (sau poate lipsi) deoarece CoA poate fi largă, insuficienţa VS scade valoarea TA sistolică, trunchiul brahiocefalic se poate naşte sub zona de coarctaţie a aortei, artera subclavie poate fi şi ea stenotică etc.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică evidenţiază la sugar un aspect nespecific constând din cardiomegalie şi încărcarea circulaţiei pulmonare. Copilul mai mare poate prezenta alungirea arcului inferior stâng al cordului, eroziunea marginii inferioare a coastelor (după vârsta de 5-6 ani) şi amprentă de esofag realizată de dilataţia postductală a aortei, după zona de coarctaţie.

ECG evidenţiază HVS (hipertrofia VS), cu atât mai sugestivă cu cât vârsta copilului este mai mică şi s-a exclus prin alte mijloace de diagnostic SA.

Echocardiografia 2D exclude alte cauze malformative asociate. Secţiunea suprasternală a axului lung evidenţiază coarctaţia aortei toracice superioare. Echo Doppler are mare valoare diagnostică, căci sesizează sediul obstrucţiei, severitatea consecinţelor hemodinamice ale CoA după viteza sângelui. Un gradient de 70-80 mmHg la nivelul coarctaţiei este considerat semn de gravitate, în schimb un gradient de numai 20 mmHg încadrează CoA într-o formă clinică uşoară. Gradientul nu exprimă totdeauna severitatea defectului, gradientul având valoare mică chiar în CoA strânsă prin disfuncţia VS (scăderea debitului cardiac), leziuni multiple obstructive ale cordului stâng (sindrom Shone) sau PCA larg, care permite scurt-circuitarea volumului de sânge obligat să străbată zona aortică îngustată.

MRI în proiecţie sagitală sau parasagitală este considerată cea mai fiabilă metodă imagistică pentru obiectivarea exactă a zonei CoA.

Cateterismul şi angiografia sunt metode valoroase pentru definirea exactă a anatomiei şi severităţii coarctaţiei. Pentru sugar, cateterismul arterial este dificil tehnic (cu posibile complicaţii), de aceea se practică cateterism venos cu abordarea anterogradă (transseptală) a VS. Se obţin date importante privind funcţia VS, starea rezistenţei pulmonare, canalul arterial persistent şi circulaţia colaterală. Se stabileşte cu precizie gradientul presiunii transstenotice. Cea mai precisă metodă de obiectivare a CoA prin metode invazive este aortograma ascendentă efectuată cu substanţe de contrast neionice, 2-3 ml/kg.

Istorie naturală: CoA care prezintă semne de insuficienţă cardiacă la sugar este o boală foarte gravă, cu mortalitate care ajunge la 84% în primul an de viaţă dacă nu se reuşeşte dilatarea zonei stenotice. CoA neoperată dar diagnosticată la vârsta de şcolar conduce la deces (durata medie de viaţă: 31-34 ani) prin insuficienţă cardiacă, anevrism sau ruptură de aortă, endocardită bacteriană sau hemoragie cerebrală (hiperTA permanentă). Aceasta favorizează şi leziuni arteriosclerotice precoce, nu numai la nivelul vaselor cerebrale, ci şi al celor coronare. Cel mai grav prognostic îl au pacienţii cu sindrom Shone.

Tratament: orice sugar sau nou-născut cu CoA şi insuficienţă cardiacă necesită tratament imediat pentru stabilizarea performanţelor VS cu diuretice şi digoxin, eventual vasodilatatoare (captopril). În primele zile de viaţă pare benefică menţinerea PCA deschis şi aceasta se realizează cu perfuzie continuă cu prostaglandină E (Prostin) în doză de 0,05 μg/kg/min (se poate creşte la 0,1-0,15 μg/kg/min).

Angioplastia percutanată cu balon se recomandă în formele uşoare sau la sugar, indicaţia majoră fiind CoA nativă. Mecanismul dilatării este reprezentat de rupturi de 1-3 mm ale mediei arteriale care se vindecă în circa 8 săptămâni. Dintre efectele tardive nedorite sunt de notat: stenozarea recurentă a CoA în următorii 2-8 ani (mai ales dacă angioplastia a fost utilizată la sugar), apariţia anevrismului de aortă (0-50%!) la 1-2 ani după procedură. Hipertensiunea paradoxală nu este semnalată după această manevră. Sugarul cumulează risc crescut pentru tromboza aortică, ce nu este depăşit de riscurile operatorii pentru vârstele mici.

Tratamentul chirurgical al CoA simptomatice se efectuează optim la vârsta de 3-5 ani. Se rezecă zona afectată, urmată de anastomoză terminoterminală, sau se practică angioplastie cu patch prostetic. Se mai utilizează by-pass între zona supra- şi cea substenotică. Deoarece tehnica chirurgicală presupune *clamparea aortei,* acest timp nu va depăşi 30-35 min

(s-au semnalat cazuri de paraplegie prin ischemie medulară). Este bine cunoscută apariţia postoperatorie a *sindromului postcoarctectomie,* care constă din apariţia între a 3-a – a 5-a zi după intervenţie a unor valori ridicate ale TA (se consideră că se datoresc activării sistemului nervos simpatic sau a sistemului renină-angiotensină prin stimularea baroreceptorilor). Tratarea acestui sindrom poate fi dificilă; se utilizează medicaţia antihipertensivă clasică şi medicamente beta-blocante. Uneori se notează sindrom dureros abdominal violent şi chiar infarct intestinal datorat aceloraşi tulburări vasomotorii în teritoriul digestiv. *Recoarctaţia postoperatorie* este posibilă. Este recomandabil să se încerce angioplastie transcutanată cu balon decât reintervenţie chirurgicală. 15% din operaţii necesită reintervenţie după 5 ani şi 30% după 10 ani. Indicaţia de reintervenţie chirurgicală este un gradient de > 40 mmHg.

Dintre incidentele postoperatorii mai sunt de semnalat *hipertensiunea arterială de efort* (exercise-hyperTA), anevrismul de aortă (25% dintre pacienţii operaţi cu patch prostetic), disecţia de aortă (favorizată de necroza chistică medială) şi endarterita bacteriană sau endocardita bacteriană grefată pe valva aortică bicuspidă.

Sindromul de cord stâng hipoplastic

Definiţie: grup de anomalii cardiace congenitale caracterizat prin subdezvoltarea aortei +/- coarctaţie de aortă, subdezvoltarea valvulelor aortice, a ventriculului stâng, a valvei mitrale (atretică +/- stenotică) şi a atriului stâng, reunite sub denumirea de cord stâng hipoplastic.

Incidenţă: sexul masculin este mai afectat (67%), prevalenţa fiind de 0,163/1000 naşteri. Asocierea cu anomalii cromozomiale a fost semnalată, deşi s-a sugerat şi o posibilă transmitere autozomal recesivă.

Anomalii anatomice: în afara celor subliniate în definiţie se constată dilatarea atriului drept, dilatarea şi regurgitarea la nivelul valvei tricuspide, dilatarea arterei pulmonare. Întreg cordul stâng şi aorta sunt hipoplazice. În 90% din cazuri există un tip de comunicare interatrială şi asocierea unor anomalii parţiale de întoarcere venoasă nu este excepţională. Fibroelastoza la nivelul VS nu este rară.

Hemodinamică: leziunile cordului stâng fac ca din punct de vedere hemodinamic acesta să se comporte ca în stenoza aortică. Atrezia aortei şi a valvei mitrale face obligatorie existenţa unui şunt stânga-dreapta la nivel atrial şi a unui şunt dreapta-stânga la nivelul PCA. Sistemul de presiuni din cordul drept este foarte ridicat. Oxigenarea sistemică este redusă, tendinţa la colaps şi hipotensiune arterială este comună.

Simptomatologia este dominată de cianoza care se instalează după primele ore de viaţă la un nounăscut la termen. 50% dintre copii au şi semne de colaps vascular, cu valori ale tensiunii arteriale sistemice de 40 mmHg, tendinţă la hipotermie. Insuficienţa cardiacă globală (tahicardie, tahipnee, hepatomegalie) este inevitabilă din primele zile de viaţă. Auscultator se poate identifica un mic suflu de ejecţie sau zgomote cardiace asurzite. Pulsul femural poate fi slab bătut.

Examene paraclinice:

Radiografia toracică poate fi necaracteristică, prezentând cord globulos în care domină cavităţile drepte. Absenţa umbrei aortei ascendente face să apară o angulaţie la joncţiunea opacităţii venei cave superioare cu umbra atriului stâng (aspectul a fost comparat cu al cifrei 5, imagine în oglindă!). Componenta pulmonară este variabilă, dar mai frecvent există hipervascularizaţie pulmonară.

ECG evidenţiază ritm sinusal cu hipertrofie dreaptă evidentă. Anomaliile ST-T reflectă insuficienţă coronariană.

Echocardiografia 2D evidenţiază anomaliile anatomice amintite. Dacă există atrezie mitrală şi aortică, VS este greu de vizualizat, AS are mici dimensiuni, în contrast cu cordul drept (AD, VD, AP). Investigaţiile invazive precizează gravele tulburări hemodinamice. Există o experienţă considerabilă pe plan mondial referitoare la diagnosticul prenatal (prin echocardiografie fetală) al sindromului de cord stâng hipoplastic. Numeroase considerente etice, medicale, profesionale şi familiale intră în discuţie atunci când după discuţii oneste se ia hotărârea întreruperii sarcinii, având în vedere viitorul incert al acestor copii. Prevalenţa la naştere a sindromului este influenţată remarcabil de aceste descoperiri ale echocardiologiei fetale.

Istorie naturală: malformaţie complexă, extrem de gravă, depistată din prima zi de viaţă, are o supravieţuire de scurtă durată (deces în procent de 95% în prima lună de viaţă). Considerată până de

curând deasupra oricăror resurse terapeutice, cunoaşte unele rezultate favorabile în centre foarte bine utilate şi cu mare experienţă în cardiologia pediatrică.

Tratamentul impune abordarea complexă multidisciplinară a cazului. Se începe cu PEV cu prostaglandină pentru menţinerea deschisă a PCA şi septostomie cu balon pentru crearea unui şunt interatrial, dacă acesta lipsea sau era insuficient. Se mai are în vedere tratamentul acidozei metabolice. În privinţa tehnicilor operatorii paliative s-a propus, succesiv, tehnica Norwood, (hemi-Fontan), ca stadiu intermediar înainte de operaţia Fontan-Baudet. Centrele foarte specializate propun transplantul de cord ca unică soluţie de viitor şi există oarecare experienţă în lume. Problema donatorilor şi a efectelor pe termen lung ale acestor terapii eroice rămâne a fi evaluată.

C. Anomalii ale tractului de ieşire din ventriculul drept

O mare varietate de leziuni anatomice se supun acestei definiţii, cum sunt: stenoza valvulară pulmonară, stenoza subvalvulară pulmonară, stenoza trunchiului arterei pulmonare (AP) sau a ramurilor ei. Aceste anomalii ale tractului de ieşire din VD pot fi inventariate izolat sau în asociere cu alte malformaţii, cum sunt DSV.

Stenoza pulmonară valvulară izolată (SP)

Incidenţă: reprezintă 8-10% din BCC.

Anomalii anatomice: valvele pulmonare sunt sudate parţial, având formă conică („en dôme"), centrate de un orificiu. Fuziunea valvulelor pulmonare este întovărăşită de îngroşarea acestora (aspect displazic). Originea malformaţiei este de fapt o anomalie a ţesutului conjunctiv care intră în structura valvelor. În mod tipic, SP cu valvă displastică este întâlnită la copii cu sindrom Noonan (40%). Fără a fi proporţională cu gradul stenozei, se notează dilataţia poststenotică a AP.

Hemodinamică: SP conduce la creşterea presiunilor în VD şi hipertrofia (fără hiperplazie) fibrelor miocardice, care tinde să menţină un debit sistolic ventricular drept normal. Scăderea aportului de sânge la plămân afectează oxigenarea şi în timp se instalează cianoza de efort, apoi ea se permanentizează.

Simptomatologie: pacientul poate fi asimptomatic şi doar sugarul cu SP critică devine simptomatic. Dispneea de efort şi oboseala apar doar dacă debitul cardiac este inadecvat. În SP strânse sau după eforturi fizice mari sunt posibile *sincope*. Examenul fizic al bolnavului poate evidenţia asimetrie toracică, suflu sistolic variabil cu respiraţia şi gradul de obstrucţie, audibil în focarul AP. Dacă SP este „critică" pe marginea stângă a sternului se mai poate auzi un suflu sistolic de regurgitaţie tricuspidiană. Zgomotul II este întărit în focarul pulmonarei, proporţional cu gradul stenozei.

Examinări paraclinice:

Radiografia toracică poate evidenţia o siluetă cardiacă uşor modificată prin proeminenţa arcului superior drept (atriul drept) sau a arcului AP (arcul mijlociu stâng) datorită dilataţiei poststenotice a AP. HVD (hipertrofia VD) poate conduce la ridicarea vârfului cordului deasupra diafragmului. Circulaţia pulmonară este săracă, datorită volumului mic de sânge supus hematozei.

ECG poate da relaţii normale sau evidenţiază semne de HVD. Undele P înalte, ascuţite, exprimă hipertrofia AD. S-a stabilit că există relaţie între undele R înalte în V4 - V5 şi presiunea sistolică crescută în VD.

Echocardiografia 2D evidenţiază cu exactitate leziunea. Valva pulmonară proemină în lumenul AP şi se poate evidenţia şi dilataţie poststenotică. În cazul unei SP displastice, inelul valvular pulmonar este hipoplastic, foiţele valvulare sunt groase şi mobile şi *nu există dilataţie poststenotică.*

Echo Doppler precizează gradientul de presiune prin valva pulmonară stenotică şi permite calcularea suprafeţei valvulare.

Cateterismul cardiac aduce precizări referitoare la severitatea şi localizarea stenozei. Un gradient de presiune transstenotic >10-15 mmHg şi o presiune în VD > 30-35 mmHg sunt considerate valori patologice. SP este moderată dacă suprafaţa valvei are 1-2 cm^2/m^2 suprafaţă corporală, pe când SP severă are o suprafaţă de numai 0,25 cm^2/m^2. Clasificarea SP în uşoare, medii şi severe se face pe criterii clinice şi hemodinamice (presiunea în VD şi suprafaţa valvulară). O presiune în VD sub 50 mmHg şi un gradient transstenotic de 35-40 mmHg corespund unei SP uşoare. În SP medie presiunea din VD este egală cu cea din VS. SP critică este definită de valorile presiunii VD care depăşesc valorile sistemice şi un gradient transstenotic de 80 mmHg.

Angiocardiografia obiectivează dilatația poststenotică, dar nu există nici o corelație între aceasta și gradul SP.

Istoria naturală a malformației depinde de severitatea stenozei, deși în mod aparent paradoxal nu există un paralelism net între severitatea simptomelor și gradul tulburărilor hemodinamice. Agravarea SP cu vârsta este o noțiune importantă și cunoscută. De fapt stenoza nu se agravează per se, ci doar raportul între gradul stenozei și suprafața corporală (invers proporțional). Simptome clinice detectate în jurul vârstei de 2 ani pot să exprime o SP severă. Gradientul de presiune transstenotică impune tipul de tratament. SP se poate complica cu endocardită bacteriană, atât înainte cât și *după* intervenție.

Tratament:

1. *Valvuloplastia transluminală percutanată* cu balon constituie modalitatea terapeutică de elecție pentru tratamentul intervențional al SP. După valvuloplastie gradientul scade vertiginos. Rezultatele sunt considerate excelente, dar ele sunt mai puțin spectaculoase în cazul SP displastice care, însoțite de inel valvular mic, constituie o contraindicație formală pentru valvuloplastie. Indicația se menține dacă inelul valvular are un diametru >75% din valorile predictibile pentru vârsta bolnavului. Prognosticul îndepărtat este excelent.

2. *Valvulotomia chirurgicală* presupune intervenție sub CEC, vizualizarea directă a AP, lărgirea inelului valvular cu un patch (gradient > 80 mmHg). Se obține de obicei o insuficiență valvulară pulmonară, mai bine tolerată hemodinamic decât SP critică.

Orice nou-născut sau sugar simptomatic necesită tratament imediat. În caz de insuficiență cardiacă indicația terapeutică nu este tratamentul digitalo-diuretic, ci valvuloplastia cu balon, precedată de perfuzie cu prostaglandină E. În orice SP manifestă la nou-născut este de dorit menținerea deschisă a PCA, manipulat farmacologic cu Prostin (prostaglandină E), în doză de 0,05 μg/kg/min. Dacă SP este relativ bine tolerată în prima copilărie, se poate amâna valvuloplastia cu balon până în jurul vârstei de 2-4 ani.

Stenoza ramurilor arterei pulmonare

Se prezintă ca o malformație vasculară izolată sau întovărășind alte defecte anatomice; poate fi unică sau multiplă, a unui ram arterial principal sau nu (stenoze etajate ale arterei pulmonare). Descrisă după introducerea angiografiei în practica clinică, se asociază cu sindrom Ehlers-Danlos sau Williams. S-a discutat posibilul efect teratogen al infecției fetale cu virus urlian, care ar interfera formarea țesutului elastic vascular. Sindromul Alagille este o arteriohepatopatie care asociază stenoze seriate ale arterelor pulmonare periferice cu colestază intrahepatică de diferite grade de severitate.

Hemodinamic, tulburările se suprapun pe cele din SP grave, gradul tulburărilor depinzând de gradul de stenoză, precum și de răsunetul acestora asupra funcției ventriculului drept.

Clinica este foarte variabilă, de la total asimptomatic la dispnee de efort. Uneori este posibilă evidențierea unui suflu sistolic în axilă sau dorsal, în apropierea zonei arterelor stenozate.

Cateterismul cardiac, dar mai ales *angiografia,* evidențiază sediile de stenoză arterială pulmonară, distribuția leziunilor, gradientul de presiune între zonele stenozate.

Istorie naturală: evoluția se suprapune peste cea a SP, cu deosebire că, fără tehnici invazive de diagnostic, rămâne necunoscută.

Tratamentul este dificil și necesită mult profesionalism din partea serviciilor de cardiologie intervențională. Formele ușoare sau medii, mai ales cele unilaterale nu necesită tratament. Se utilizează angioplastia cu balon, plasarea de stenturi metalice la nivelul zonelor stenozate (ambele metode presupun dificultăți tehnice) sau metode chirurgicale pentru stenozele ramurilor pulmonare mari sau bifurcate. Diametrul arterial poate fi lărgit cu patch-uri sau se fac by-pass-uri cu tuburi gore-tex pentru scurt-circuitarea zonelor stenozate.

Atrezia arterei pulmonare

Reprezintă una dintre cele mai puțin comune etiologii ale BCC (0,71%), fiind asociată cu o mare mortalitate. Prevalența este 0,083/1000 nașteri.

Anomalii anatomice: valva pulmonară este neperforată, astfel că fluxul sanguin pulmonar este asigurat prin PCA. Se mai asociază hipoplazia ventriculului drept (VD), anomalia valvei tricuspide (adesea displazii) și anomalii ale arterelor coronare. Pentru asigurarea funcționalității inimii există comunicare

interatrială (DSA), atriul drept (AD) având dimensiuni neobişnuite. *Anomaliile arterelor coronare* au un important impact asupra algoritmului terapeutic. Circulaţia în arterele coronare depinde de valoarea presiunii diastolice din aortă. Dacă există leziuni coronare obstructive, presiunea aortică diastolică nu poate asigura un flux coronarian continuu şi se instalează un flux sanguin retrograd, cu originea în VD.

Simptomatologia este dominată de cianoză aparentă imediat după naştere, la un nou-născut la termen. Cianoza se accentuează după închiderea PCA. Auscultator este audibil un suflu pansistolic pe marginea stângă a sternului produs de regurgitarea tricuspidă. Hipoxemia severă se însoţeşte de acidoză metabolică. Fără intervenţia terapeutică moartea survine curând după naştere.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică evidenţiază cardiomegalie cu plămân hiperclar.

ECG evidenţiază semne majore de HAD (hipertrofia AD) şi HVS cu anomalii ale segmentului ST şi ischemie subendocardică.

Echocardiografia 2D confirmă configuraţia anatomică anormală a valvei pulmonare, cu atrezie a arterei pulmonare, hipoplazie de ventricul drept, comunicare interatrială (obligatorie).

Echo Doppler precizează direcţia dreapta-stânga a şuntului prin DSA şi regurgitaţia tricuspidă.

Angiocardiografia este obligatorie pentru stabilirea dimensiunilor VD. Gradul de oxigenare din circulaţia sistemică reflectă fluxul sanguin pulmonar. Se evidenţiază eventuale conexiuni ventriculocoronare şi dacă circulaţia coronară este total sau parţial dependentă de ventriculul drept.

Tratament:

1. Obiectivul imediat (urgent) este menţinerea funcţională a PCA prin perfuzie cu prostaglandină E. Se asigură astfel un flux sanguin pulmonar obligatoriu. Corectarea acidozei metabolice se face concomitent.

2. Septostomia cu balon permite un şunt dreapta-stânga la nivel interatrial.

3. Tratamentul chirurgical, foarte laborios îşi propune să rezolve cele două anomalii majore: hipoplazia VD şi dependenţa circulaţiei coronare de ventriculul drept. Se urmăreşte reconstrucţia tractului de ieşire din VD pentru a da o şansă de dezvoltare a VD hipoplazic şi asigurarea unui şunt sistemicopulmonar.

4. Transplantul de cord.

Tetralogia Fallot

Definiţie: malformaţie de cord cianogenă caracterizată prin SP şi DSV prin care şuntul are o direcţie dreapta-stânga. Dextropoziţia aortei este un caracter secundar, ca şi hipertrofia VD, fiecare dintre anomalii contribuind la definirea clasică a tetralogiei Fallot.

Boala se încadrează hemodinamic în anomaliile tractului de ieşire din VD, care nu se soldează cu încărcare circulatorie pulmonară datorită SP asociate, în condiţiile unui DSV larg nerestrictiv, care tinde să egalizeze presiunile celor două ventricule.

Incidenţă: tetralogia Fallot este cea mai frecventă boală congenitală cianogenă de inimă, reprezentând 10% din BCC. Se asociază cu sindrom Down în procent de 8% din cazuri şi cu sindrom Noonan în 1% din cazuri.

Anomalii anatomice: 1. *DSV larg*, perimembranos, permiţând o zonă de continuitate între valvele atrioventriculare şi valvele sigmoide aortice. 2. *Stenoza pulmonară (SP)* poate fi valvulară (cu valve pulmonare anormale) sau infundibulară (hipertrofie musculară a tractului de ieşire din VD). Mult mai rar se întâlnesc SP supravalvulară sau stenoze arteriale pulmonare etajate. 3. *Dextropoziţia aortei* este realizată printr-o rotire a tractului de ieşire din VS, astfel că sinusul coronar drept este situat mai la stânga şi mai anterior. Prezenţa unui DSV larg creează impresia unei dilataţii a aortei şi de dextropoziţie aortică („aortă călare pe sept"). Arcul aortic la dreapta este identificat la 28% din cazuri. 4. *Hipertrofia ventriculului drept* este consecinţa hemodinamicii tulburate. 5. *Anomaliile vaselor coronare* sunt foarte important a fi identificate, această informaţie fiind de extremă importanţă pentru chirurg. 6. *Plămânii sunt hipoplastici*, subirigaţi. Ramurile arterei pulmonare cresc până la vârsta de 2 ani. Corecţia chirurgicală realizată înainte de această vârstă permite ameliorări remarcabile ale structurii vasculare a plămânilor.

Hemodinamică: DSV larg, nerestrictiv permite egalizarea presiunilor între cele două ventricule. Direcţia şuntului depinde de gradul SP. Într-o SP strânsă, direcţia şuntului este dreapta-stânga şi aorta primeşte în principal sânge din VD, care se hipertrofiază. Cianoza se accentuează la efort, atunci când scăderea rezistenţei sistemice favorizează şuntul dreapta-stânga. Poliglobulia şi hipervâscozitatea sângelui cresc riscul accidentelor vasculare cerebrale.

Pentru scăderea volumului şuntului dreapta-stânga copiii îşi cresc intuitiv rezistenţa sistemică preferând poziţia „pe vine" (*squatting*) deoarece angularea arterei femurale creşte rezistenţa sistemică. Crizele anoxice se datoresc spasmului infundibular care scade suplimentar fluxul sanguin pulmonar. Cianoza se datoreşte în principal hipoperfuziei pulmonare condiţionate de SP şi mai puţin şuntului dreapta-stânga.

Simptomatologie: tabloul clinic este variabil, în funcţie de vârsta la care se face evaluarea şi gradul SP, de care depinde severitatea cianozei. Cianoza poate lipsi la naştere şi niciodată tetralogia Fallot nu evoluează cu insuficienţă cardiacă. Auscultator se identifică un suflu sistolic de gradul III-IV audibil la bază. Este expresia stetacustică a SP, deoarece *DSV larg, nerestrictiv este silenţios în tetralogia Fallot!* Zgomotul I este normal, dar zgomotul II poate lipsi (fluxul sanguin pulmonar este redus). În timp, hipoxia cronică condiţionează apariţia degetelor hipocratice (fig. 9.28), dificultăţi de creştere sau complicaţii. Patru categorii de evenimente pot interveni în evoluţia clinică a copilului cu tetralogie Fallot.

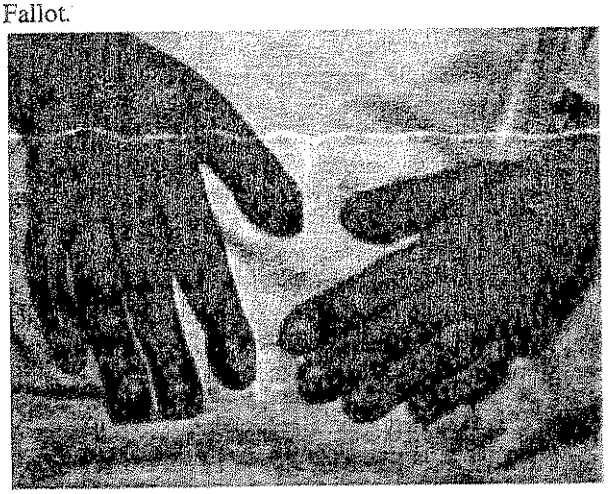


Fig. 9.28 – Degete hipocratice într-un caz de tetralogie Fallot; băiat în vârstă de 9 ani, neoperat.

1. *Crizele anoxice* caracteristice perioadei de sugar apar în special dimineaţa, la sculare, precipitate de activitatea fizică (toaletă, alimentaţie). În mod brusc cianoza se accentuează remarcabil, apar tulburări respiratorii (tahipnee) şi ale stării de conştienţă. Suflul sistolic devine inaudibil. Crizele anoxice se datoresc spasmului infundibular şi frecvenţa lor constituie indicaţie de intervenţie chirurgicală. Tahipneea este consecinţa şi nu cauza crizelor anoxice.

2. *Squatting*, sau poziţia pe vine, este adoptată de preşcolar, în mod intuitiv, prin aceasta reuşind să scadă debitul dreapta-stânga prin DSV. În această poziţie creşte rezistenţa vasculară sistemică.

3. *Abcesul cerebral* este o complicaţie redutabilă a tetralogiei Fallot. Nu apare înaintea vârstei de 2 ani şi se datoreşte scurt-circuitării filtrului reprezentat de circulaţia pulmonară. Este o complicaţie tipică pentru tetralogia Fallot, care se manifestă clinic cu tot cortegiul de simptome: hipertermie, fenomene de hipertensiune intracraniană, semne neurologice de focar. Diagnosticul se precizează prin CT cerebral (fig. 9.29).

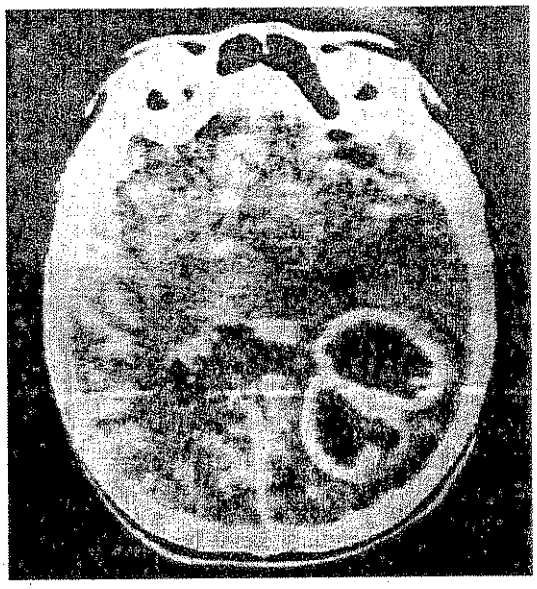


Fig. 9.29 – Aspect computer-tomografic cerebral care evidenţiază două imagini de abcese cerebrale în emisfera stângă, la un bolnav cu tetralogie Fallot, în vârstă de 4 ani, neoperat.

4. *Endocardita bacteriană* complică frecvent tetrada Fallot (a doua ca frecvenţă după DSV).

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică poate să nu aducă date sugestive pentru diagnostic. *Evidenţierea unei cardiomegalii exclude formal tetralogia Fallot.* În mod clasic, hipovascularizaţia pulmonară, concavitatea arcului mijlociu stâng, arcul aortic în dextropoziţie (20%) şi silueta cardiacă „en sabôt" constituie aspectul radiologic sugestiv pentru acest diagnostic. În etapa actuală de exigenţă, radiografia cardiopulmonară aduce numai informaţii sugestive, dar nu este suficientă pentru punerea diagnosticului (fig. 9.30).

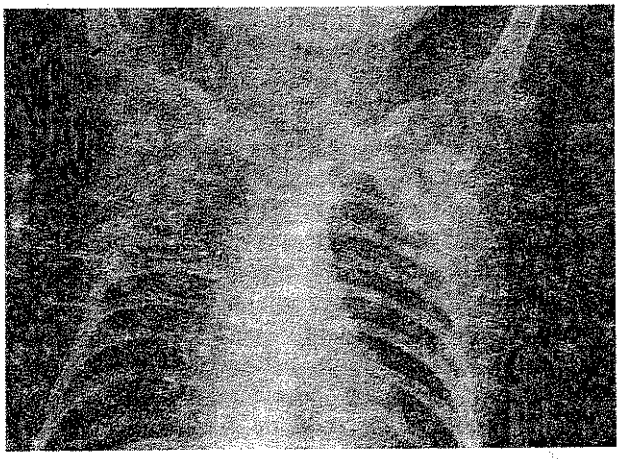


Fig. 9.30 – Tetralogie Fallot, aspect radiologic (diagnostic confirmat prin cateterism şi intraoperator); imagine de plămân „clar"; nu se realizează aspect clasic de cord „en sabôt".

ECG: este evidentă HVD cu devierea la dreapta a axei electrice (unda R în derivaţiile drepte, unde S în derivaţiile stângi). Preoperator ritmul este sinusal, dar postoperator se înregistrează relativ frecvent tahiaritmii ventriculare.

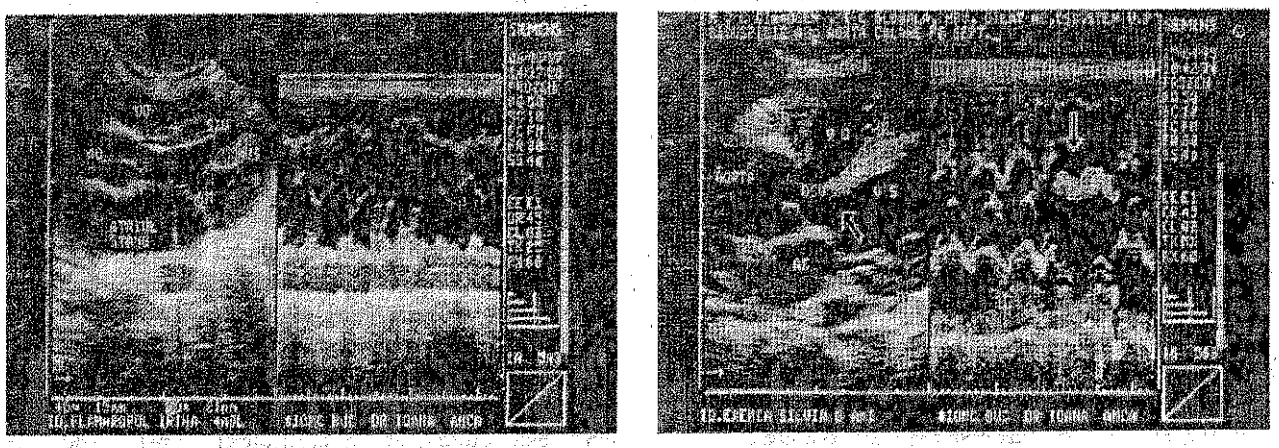
Echocardiografia 2D precizează leziunile anatomice, fiind metoda optimă pentru diagnostic. DSV perimembranos, dextropoziţia aortei şi continuitate între valva mitrală şi valvele aortice semilunare împreună cu stenoza pulmonară (valvulară sau infundibulară), HVD şi eventual originea anormală a arterelor coronare pot fi identificate (fig 9.31 A şi B).

Cateterismul cardiac este cerut preoperator de unele centre de chirurgie cardiovasculară. Se notează egalizarea presiunilor între cele două ventricule. Presiunea în VD depinde de gradul SP. Presiunea în AP depinde şi ea de SP, fiind scăzută într-o SP strânsă.

Angiocardiografia poate evidenţia în plus eventuale stenoze arteriale pulmonare etajate. Pentru anomalii de coronare sau de ramuri ale arterei pulmonare sunt necesare angiografii selective (cea mai frecventă anomalie coronară este emergenţa arterei coronare anterioare descendente din artera coronară dreaptă). Dacă se doreşte identificarea colateralelor sistemicopulmonare este necesară aortograma (cateterism stâng).

Anomalii hematologice: hemoglobina şi hematocritul au valori ridicate în tetralogia Fallot, ceea ce conduce la creşterea vâscozităţii sângelui. Valoarea „normală" a hemoglobinei exprimă în fond anemie. Se asociază tulburări de coagulare importante, în special în relaţie cu actul operator. Hematocritul peste 65% constituie indicaţie de intervenţie chirurgicală.

Istorie naturală: supravieţuirea pacientului cu tetralogie Fallot este posibilă numai sub rezerva tratamentului chirurgical. Dacă SP nu este foarte strânsă, cu preţul unei hipoxii cronice care tulbură dezvoltarea somatică şi performanţele intelectuale ale copilului, unele cazuri ajung la vârsta de şcolar şi un număr mic de cazuri neoperate ating vârsta de adult tânăr. Riscul complicaţiilor infecţioase este relativ ridicat. Cu înaintarea în vârstă, hemodinamica tetralogiei Fallot se poate „ameliora" prin dezvol-



A B

Fig. 9.31 – A: Tetralogie Fallot, aspect echografic 2D şi mod M. Defect septal ventricular larg, aorta „călare" pe sept. (Colecţia IOMC, Dr. Ioana Anca.). B: Tetralogie Fallot, aspect echografic. Defect septal ventricular larg, aorta „călare" pe septul ventricular, hipertrofie ventriculară dreaptă. (Colecţia IOMC, Dr. Ioana Anca.)

tarea unor anastomoze sistemicopulmonare care îmbunătăţesc vascularizaţia precară a plămânilor. Manifestările hematologice sunt şi ele mai importante la vârstele mai mari. Din aceste motive, operarea bolnavilor la vârste mari creşte rata accidentelor hemoragice postoperatorii şi scade probabilitatea unei dezvoltări cvasinormale a circulaţiei arteriale pulmonare, chiar dacă s-a practicat corecţie chirurgicală completă.

Tratament: sunt vizate iniţial posibilele complicaţii preoperatorii.

1. *Crizele anoxice* constituie prin ele însele indicaţie de corecţie chirurgicală totală. În cursul crizei se recomandă flectarea membrelor inferioare ale sugarului (imitând poziţia de squatting). Se administrează oxigen, se poate administra morfină (0,2 mg/kg corp) i.m., cu efect inotrop negativ asupra musculaturii infundibulare. Se mai contează pe scăderea agitaţiei şi ameliorarea hipoxiei. Propranololul 0,01 mg/kg/doză i.v., în criză (se va creşte cu precauţie până la 0,1 mg/kg/doză i.v.), urmat de administrare orală de 3-5 mg/kg/zi în scop profilactic, are efecte asemănătoare (scade spasmul infundibular prin efect inotrop negativ). Există situaţii extreme în care sistarea crizei s-a obţinut numai sub anestezie generală.

2. *Profilaxia endocarditei bacteriene*, în general acceptată, este de actualitate atât pre-, cât şi postoperator.

3. *Tratamentul chirurgical:* tehnicile paliative (Blalock-Taussing, Potts, Waterston) şi-au pierdut mult din interes în etapa actuală. Una din precauţiile tehnice prevede ca debitul şuntului sistemicopulmonar care se realizează în cursul intervenţiei, cu scopul ameliorării circulaţiei pulmonare, să nu încarce în mod nedorit plămânul. Opţiunile terapeutice actuale se îndreaptă către corecţie chirurgicală totală per primam. Aceasta trebuie efectuată precoce în formele grave, căci, scăzând hipoxia cronică şi ameliorând circulaţia pulmonară se contează şi pe creşterea plămânilor (alveolară şi vasculară). Vârsta foarte mică (sub 1 an) constituie un important factor de risc operator. Intervenţia se efectuează optim între vârsta de 1-2 ani, cu CEC. Se corectează DSV cu patch şi se lărgeşte inelul valvei pulmonare (eventual tot cu patch de dacron).

Postoperator, se înregistrează următoarele posibile complicaţii (cele mai frecvente):

- regurgitaţie pulmonară;
- persistenţa stenozei infundibulare;
- şunt rezidual la nivelul DSV;
- epanşament pleural uni- sau bilateral (mai probabil dacă intervenţia se efectuează la vârstă mai mare);
- bloc de ramură dreaptă, mai rar bloc atrioventricular complet, care necesită pacing;
- aritmii cu ectopii ventriculare, depistate doar în 6% din cazuri evaluate periodic.

Procentul lor se ridică la 45% dacă se foloseşte înregistrarea Holter. Aritmiile sunt mai frecvente pentru cazurile operate tardiv (peste vârsta de 7 ani). Se discută dacă ritmurile ectopice sunt consecinţa intervenţiei chirurgicale sau ele au fost preexistente, având ca substrat un grad de fibroză ventriculară dreaptă.

D. Anomalii ale valvelor atrioventriculare

Malformaţiile valvelor atrioventriculare pot surveni izolat sau asociat cu alte leziuni congenitale. O parte din acestea au fost deja reamintite: leziunile obstructive ale cordului stâng care alcătuiesc complexul de anomalii ale sindromului Shone sau valva atrioventriculară comună din canalul atrioventricular, formă completă. În această secţiune vor fi trecute în revistă entităţile morfopatogenice în care malformaţia valvei atrioventriculare este inventariată ca leziune principală (eventual unică).

Malformaţii congenitale ale valvei mitrale

• Stenoza mitrală congenitală

Definiţie: stenoza mitrală congenitală reprezintă un grup de anomalii afectând diferitele componente ale aparatului valvular mitral. În forma izolată este întâlnită rar.

Variante anatomice: din punct de vedere anatomic anomaliile pot cuprinde foiţele valvei mitrale, cordajele (structură, lungime, inserţie) sau muşchii papilari. Asocierea cu coarctaţia de aortă sau cu stenoza aortică valvulară este relativ frecvent constatată. Stenoza mitrală congenitală care se însoţeşte de DSA este cunoscută în cardiologia clasică sub numele de sindrom Lutembacher. Inserţia tuturor cordajelor tendinoase pe un singur muşchi papilar alcătuieşte „valva mitrală în paraşută" şi face parte de

obicei din complexul de anomalii obstuctive ale cordului stâng, sindromul Shone. Atrezia mitrală însoţită de hipoplazia VS reprezintă în fond o formă clinică a sindromului de cord stâng hipoplastic.

Hemodinamică: obstrucţia funcţională a aparatului valvular mitral conduce la stază în AS, în venele pulmonare şi capilarele alveolare. În timp, stenoza mitrală congenitală se complică cu hipertensiune în artera pulmonară şi disfuncţie ventriculară dreaptă. Reducerea debitului sistolic a VS şi hipoperfuzia renală contribuie la decompensare cardiacă globală.

Simptomatologie: momentul apariţiei manifestărilor clinice depinde de gradul stenozei mitrale şi eventualele leziuni asociate. Închiderea PCA după naştere reduce fluxul sistemic. Staza pulmonară favorizează infecţiile respiratorii recurente la sugar. Semiologia stetacustică este diferită de cea din stenoza mitrală reumatismală. Foiţele valvei mitrale sunt relativ inflexibile şi imobile. Se poate auzi un suflu diastolic de mică frecvenţă şi intensitate, cu accentuare presistolică, cu maxim de auscultaţie la apex, care dispare dacă debitul sistolic este foarte redus (stenoză strânsă).

Examene paraclinice:

Radiografia toracică: diagnosticul este greu de susţinut radiologic (AS de mari dimensiuni) sau ECG (HAS – hipertrofia AS – asociat cu HAD şi HVD, care sugerează stenoză mitrală strânsă). Dilatarea AS se poate solda cu tahiaritmii supraventriculare.

Echocardiografia 2D este cea mai valoroasă metodă de diagnostic, identificând aparatul valvular mitral (mobilitate, inserţie), cordajele, dimensiunea VS şi aspectul tractului de ieşire din VS.

Echo Doppler permite evaluarea unei eventuale regurgitaţii mitrale asociate, calculează gradientul de presiune transstenotic şi suprafaţa orificiului mitral funcţional.

Echocardiografia transesofagiană (în special la adultul tânăr) aduce importante informaţii suplimentare.

Tratament: formele uşoare sau medii beneficiază de tratament medical (terapia convenţională a insuficienţei cardiace, a tulburărilor de ritm sau a infecţiilor pulmonare). Există comunicate rezultate favorabile după valvuloplastie cu balon, dar metoda terapeutică optimă a formelor de stenoză mitrală „strânsă" este tratamentul chirurgical. Succesul operator depinde de volumul VS şi vârsta în momentul intervenţiei. Valoarea hipertensiunii pulmonare ca indicator de operaţie nu este bine cuantificată (ca în formele dobândite!). Valvuloplastia este considerată doar o manevră şi trebuie urmată de protezare valvulară, după ce trece perioada de creştere. Prognosticul este agravat mult de asocierea leziunilor obstructive stângi.

Malformaţii congenitale ale valvei tricuspide

• *Atrezia valvei tricuspide*

Definiţie: malformaţie congenitală caracterizată prin absenţa oricărei comunicări între atriul drept şi ventriculul drept, datorită atreziei valvei tricuspide.

Anomalii anatomice, hemodinamică: atrezia tricuspidă asociată cu sept interventricular intact prezintă VD hipoplastic şi atrezia (stenoza) arterei pulmonare, cu hipoperfuzie pulmonară. Circulaţia pulmonară este asigurată de şunturi stânga-dreapta situate la nivelul PCA. Dacă atrezia tricuspidă se însoţeşte de DSV larg şi nu există nici un obstacol pe calea de golire a VD, se obţine hiperperfuzie pulmonară. Această variantă anatomică (mai rară) asociază de obicei şi transpoziţie a vaselor mari (TGA).

Se descriu astfel două variante hemodinamice în atrezia valvei tricuspide, şi anume: cu flux pulmonar scăzut şi hipoplazia VD, forma cea mai comună (1) şi cu flux pulmonar crescut, DSV larg, asociat cu TGA şi tendinţă la decompensare a VS (2).

Amestecul sângelui pulmonar cu al celui sistemic are loc la nivelul *atriului stâng*, care primeşte atât circulaţia de întoarcere pulmonară, cât şi circulaţia de întoarcere venoasă sistemică. Sângele din atriul drept este drenat în atriul stâng printr-un DSA, comunicare obligatorie pentru supravieţuirea în atrezia tricuspidă. Direcţia şuntului prin DSA este dreapta-stânga.

Există deci două tipuri de şunturi:

- un şunt obligatoriu dreapta-stânga la nivel interatrial, care tinde să scadă presiunea în atriul drept;
- unul sau mai multe şunturi stânga-dreapta, care realizează reîntoarcerea sângelui în circulaţia pulmonară, unul prin PCA sau prin DSV larg (sept interventricular întrerupt).

Simptomatologia este dominată de cianoză, care apare foarte precoce, din primele zile de viaţă. Formele cu hipoperfuzie pulmonară dezvoltă crize anoxice sau abces cerebral. Formele cu flux pulmonar

crescut se prezintă clinic cu tahipnee, infecţii respiratorii repetate şi în timp dezvoltă hipertensiune pulmonară şi chiar boală vasculară pulmonară obstructivă. Majoritatea cazurilor prezintă ausculatator un suflu pansistolic audibil pe marginea stângă a cordului.

Examene paraclinice:

Radiografia pulmonară poate evidenţia cel puţin două aspecte, în funcţie de malformaţiile asociate atreziei tricuspide. Se pot întâlni fie o siluetă cardiacă şi circulaţie pulmonară redusă, fie, în cealaltă variantă, cardiomegalie şi flux arterial pulmonar crescut.

ECG: se constată că domină semnele de deviere la stânga a axei electrice şi hipertrofie stângă (atrială şi ventriculară). Hipertrofia atrială dreaptă poate fi identificată electric la 80% dintre bolnavi.

Echocardiografia 2D demonstrează absenţa ecourilor valvei tricuspide, hipoplazia VD, dilataţia AD şi şunturile obligatorii DSA, DSV, PCA, eventual TGA.

Cateterismul cardiac şi angiografia devin obligatorii pentru stabilirea exactă a tuturor anomaliilor şi a tipurilor de modificări hemodinamice. Sonda de cateterism (angiografie) pătrunde în AD dilatat dar, după introducerea substanţei de contrast, nu urmează opacifierea VD, deoarece valva tricuspidă este atrezică. Este necesară angiografie ventriculară stângă selectivă pentru a evidenţia DSV, ventriculul drept hipoplastic sau obstrucţia căii de golire a ventriculului drept, eventuala asociere a transpoziţiei vaselor mari (frecventă).

Istorie naturală: în ciuda acestor complexe anomalii, pacienţii cu atrezia valvei tricuspide pot rămâne stabili circulator un număr de ani. Cu înaintarea în vârstă se poate expecta decompensarea VS, acesta fiind obligat să pompeze atât fluxul sanguin sistemic, cât şi pe cel pulmonar.

Tratament: măsurile iniţiale sunt comune oricărui nou-născut cu BCC cianogenă (cu cianoză foarte precoce), şi anume menţinerea deschisă a PCA prin perfuzia cu prostaglandină E, septostomie atrială cu balon, eventual o anastomoză paliativă sistemico-pulmonară de tip Blalock-Taussing. Mai târziu, o anastomoză tip Gleen (vena cavă superioară dreaptă – artera pulmonară dreaptă) este necesară înainte de a se practica operaţia Fontan, recomandată copiilor cu vârsta cuprinsă între 2-15 ani, având un flux pulmonar redus. În formele cu hiperdebit pulmonar poate fi necesar banding-ul arterei pulmonare în perioada de sugar. Operaţia Fontan, foarte ingenioasă ca principiu de restabilire a hemodinamicii profund modificate, este urmată de complicaţii relativ frecvente (tromboza atriului drept sau a arterei pulmonare, aritmii severe).

• Anomalia Ebstein

Definiţie: entitate morfologică distinctă caracterizată printr-o mare varietate anatomică a valvei tricuspide, a cărei inserţie nu mai este aliniată inelului atrioventricular, ci este situată undeva, pe peretele ventriculului drept, în apropierea vârfului cordului (malimplantarea valvei tricuspide). Camera de admisie a VD este ataşată anatomic şi hemodinamic AD („atrializarea VD"). Cavitatea VD este micşorată, dar cu peretele ventricular de dimensiuni normale. Valva tricuspidă malimplantată poate fi insuficientă, permiţând regurgitaţie sistolică.

Incidenţa este 0,5% din BCC şi pare mai ridicată la copiii mamelor tratate cu litiu în timpul sarcinii. Asocierea altor anomalii (DSA, DSV) este posibilă.

Hemodinamica poate fi variabil modificată, de la caz la caz. Deplasarea mică a valvei tricuspide, care nu este întovărăşită de insuficienţă funcţională marcată este bine tolerată şi permite supravieţuirea fără nici o intervenţie până la vârsta de adult.

Deplasarea marcată a valvei asociată cu un şunt dreapta-stânga prin DSA condiţionează cianoza. Din cauza valvei tricuspide insuficiente, în timpul sistolei ventriculare o parte din sânge se reîntoarce în AD şi apoi prin DSA ajunge în circulaţia sistemică şi o cantitate mai mică pătrunde în artera pulmonară.

În perioada neonatală există rezistenţă vasculară pulmonară crescută. Reducerea dimensiunilor VD face posibil ca forţa de contracţie a acestuia (diminuată) să nu poată învinge presiunea din artera pulmonară. Fluxul arterial pulmonar este foarte scăzut şi cianoza este foarte marcată. Pe măsura scăderii rezistenţei în circulaţia pulmonară, VD este tot mai capabil să îşi îndeplinească funcţia de pompă eficientă şi cianoza se ameliorează progresiv. Asocierea unui grad de insuficienţă tricuspidiană complică hemodinamica din anomalia Ebstein. Cianoza se ameliorează lent pe măsură ce ne îndepărtăm de momentul naşterii, dar se poate reinstala la adolescenţă dacă septurile interventriculare sunt intacte.

Simptomatologie: debutul precoce al manifestărilor clinice cu cianoză şi insuficienţă cardiacă neonatală reprezintă tiparul cel mai obişnuit de prezentare a anomaliei Ebstein. Caracteristic (şi unic pentru acestă malformaţie) este ameliorarea treptată a cianozei după câteva săptămâni, paralel cu scăderea fiziologică a rezistenţei vasculare pulmonare. Dilatarea enormă a AD (care include şi o porţiune din VD) favorizează apariţia tahiaritmiilor supraventriculare. Regurgitaţia tricuspidiană frecvent asociată se demască printr-un suflu sistolic cu maximum de auscultaţie pe marginea stângă a sternului. Zgomotul III audibil este considerat sugestiv pentru anomalia Ebstein.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică evidenţiază cardiomegalie (în special pe seama AD) şi hipoperfuzie pulmonară la orice nou-născut simptomatic, dar mai târziu radiografia poate avea aspect normal.

ECG se caracterizează prin modificări care indică HAD (foarte caracteristică), cu unde P înalte şi largi în derivaţiile drepte. În 30-35% cazuri se înregistrează tahiaritmii supraventriculare, ca şi flutter, fibrilaţie.

Echocardiografia 2D este examenul „cheie", care identifică leziunea şi gradul de „coborâre" a inserţiei valvei tricuspide sub planul inelului atrioventricular în apropierea apexului, micşorând cavitatea VD în comparaţie cu a VS. Asocierea altor anomalii şi şunturi intracardiace este posibilă.

Echo Doppler cuantifică gradul de regurgitaţie tricuspidiană, eventual asocierea unei atrezii pulmonare reale (sau numai „funcţionale" la nou-născut). „Atrializarea" unei zone de întindere variabilă a VD devine evidentă. Metodele invazive nu sunt obligatorii pentru perfectarea diagnosticului.

Tratament: anomalia Ebstein simptomatică la nou-născut impune o atitudine de expectativă, total diferită de ce se întreprinde în alte cauze de cianoză cardiacă neonatală. Se recomandă supraveghere activă (expectativă) în primele săptămâni de viaţă, în aşteptarea scăderii fiziologice a rezistenţelor vasculare pulmonare care se soldează cu ameliorarea spontană a cianozei. Sunt cazuri în care hipoperfuzia pulmonară impune menţinerea deschisă a PCA prin perfuzie cu prostaglandină E. După această primă etapă evoluţia ulterioară a bolnavului poate fi fără incidente până la adolescenţă, când cianoza se poate reinstala prin disfuncţie ventriculară. În acest moment se pune problema corecţiei chirurgicale. Chiar în perioada de sugar un flux pulmonar foarte scăzut poate impune o intervenţie paliativă de tipul anastomozei Blalock-Taussing sau Gleen (la copilul mai mare). Corecţia chirurgicală totală (tehnica Carpentier) presupune mobilizarea inserţiei aparatului valvular şi plicaturarea longitudinală a AD. Episoade repetate de aritmii, necontrolate medical, aduc în discuţie ablaţia fasciculelor prin curenţi de radiofrecvenţă, deşi nu există o experienţă vastă în anomalia Ebstein.

E. Originea anormală a marilor vase şi a arterelor coronare

Transpoziţia completă a vaselor mari (TGA). D-transpoziţie

Definiţie: malformaţie congenitală caracterizată prin originea marilor vase din ventricule neadecvate: aorta se naşte din ventriculul drept şi artera pulmonară din ventriculul stâng. Conexiunea atrioventriculară este corectă, în schimb conexiunea ventriculo-arterială este discordantă. Se asociază de obicei cu situs solitus şi în general nu există alte malformaţii concomitente. Se vorbeşte în aceste situaţii de TGA completă, totală şi necorectată.

Incidenţă: TGA reprezintă 5-7% din BCC, fiind întâlnită cu o incidenţă de 20-30/100 000 naşteri. Predominanţa sexului masculin este notabilă (70%).

Anomalii anatomice: principala anomalie este poziţia anormală a marilor artere (aorta şi artera pulmonară). Emergenţa aortei este din ventriculul drept, fiind situată anterior şi la dreapta, emergenţa arterei pulmonare este din ventriculul sistemic, fiind situată posterior şi la stânga. Termenul de transpoziţie se foloseşte pentru a sublinia raportul modificat al marilor vase faţă de septul interventricular. Se asociază anomalia de origine a arterelor coronare. DSV de toate tipurile poate fi întâlnit ca leziune asociată.

Hemodinamică: cea mai pregnantă caracteristică este reprezentată de situaţia unică în care circulaţia sistemică şi cea pulmonară nu sunt situate în serie, ci în paralel. În condiţiile inexistenţei unui şunt care să permită amestecul de sânge, viaţa nu este posibilă. Consecinţa acestei tulburări este hipoxia cronică. Şuntul sistemic efectiv este reprezentat doar de sângele care şuntează din circulaţia pulmonară în circulaţia sistemică prin foramen ovale, DSV sau

PCA şi este un şunt bidirecţional. Dacă nu există stenoză valvulară pulmonară, 78% dintre copii dezvoltă boală vasculară pulmonară (cauză multifactorială) sub vârsta de 1 an şi în 20% din cazuri aceasta este prezentă chiar la vârsta de 3 luni.

Simptomatologie: cea mai frecventă cauză de cianoză cardiacă la nou-născut, TGA este evidentă clinic din prima zi de viaţă. Este de obicei vorba de un nou-născut la termen, macrosom, cu cianoză progresivă, suflu sistolic, insuficienţă respiratorie majoră (tahipnee prin PCA larg) şi insuficienţă cardiacă (cardiomegalie). Hipoxia cronică constituie un factor de risc pentru enterocolita ulceronecrotică. Accidentele vasculare cerebrale precoce (hemipareză) sunt tipice pentru TGA, fiind determinate de tulburări de coagulare şi nu de hematocrit crescut, aşa cum se credea anterior. Se asociază şi un grad de retard mental explicat de hipoxemia cronică severă.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică poate avea aspecte foarte variate; evidenţiază de obicei cardiomegalie cu siluetă cardiacă descrisă ca „un ou în cuib", cu pedicul vascular îngust. Circulaţia pulmonară este încărcată, dacă nu este stenoză pulmonară valvulară sau dacă se asociază DSV.

ECG evidenţiază HVD, cu deviere la dreapta a axei electrice, unde Q în V6.

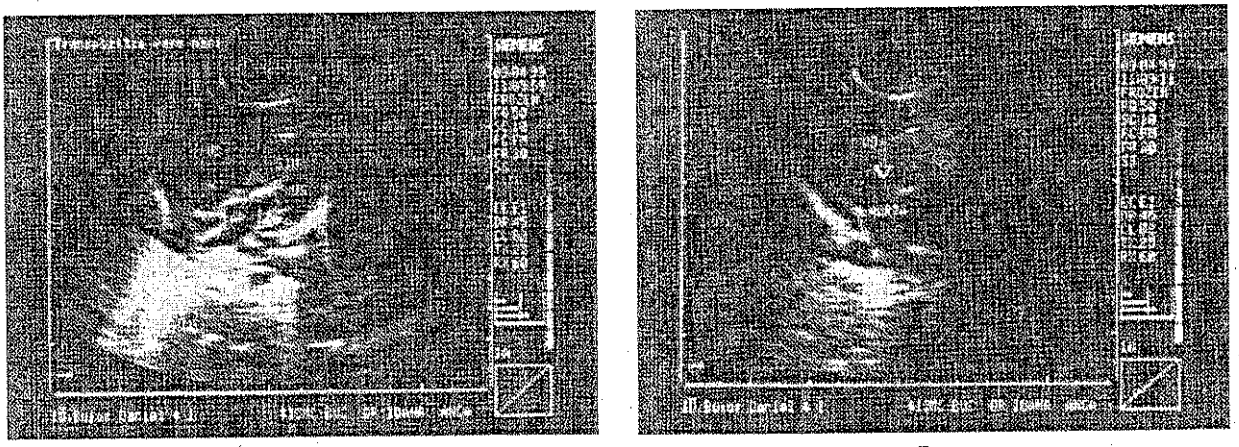
Echocardiografia 2D precizează diagnosticul cu condiţia ca medicul care efectuează examenul să identifice corect echografic caracteristicile fiecărui ventricul în parte. Se evidenţiază, de asemenea, cu echo Doppler şunturile dintre circulaţia sistemică şi cea pulmonară, obligatorii pentru supravieţuirea bolnavului (fig. 9.32 A şi B).

Cateterismul cardiac demonstrează valorile sistemice ale presiunii sistolice în VD şi pătrunderea sondei din VD în aortă. Saturaţia în oxigen a sângelui din aortă este inferioară saturaţiei sângelui din artera pulmonară şi VS. Valoarea presiunilor din VS şi AP reprezintă 50% din valorile presiunii sistemice înregistrate în cordul drept. Ventriculografia stângă demonstrează originea arterei pulmonare la acest nivel.

Istorie naturală: TGA este o boală cu istoric natural scurt. Supravieţuirea este imposibilă fără intervenţie chirurgicală precoce. Evoluţia este agravată de insuficienţa cardiacă (ventriculul drept anatomic nu este pregătit să facă faţă sarcinilor sistemice), de boala vasculară pulmonară progresivă, de accidente ischemice. 90% dintre bolnavii neoperaţi mor înaintea vârstei de 1 an.

Tratament: se impune luarea unor măsuri terapeutice urgente încă din perioada de nou-născut. Se recomandă următoarele secvenţe :

1. Perfuzie cu prostaglandina E (pentru menţinerea şuntului prin PCA), tratarea acidozei metabolice.
2. Septostomie cu balon pentru asigurarea unui şunt interatrial.
3. *Tratament chirurgical.* Două tehnici chirurgicale au adepţi în centrele de chirurgie cardiovasculară pediatrică, şi anume: *switch-ul arterial şi transferul coronarelor (corecţie „anatomică"; tehnica Jatène).* Intervenţia este preconizată în primele trei săptă-



A B

Fig. 9.32 – A şi B: Transpoziţie de vase mari, imagine echografică 2D. Se observă originea arterei pulmonare din ventriculul stâng şi a aortei din ventriculul drept. (Colecţia IOMC, Dr. Ioana Anca.)

mâni (de fapt în primele 10 zile de viaţă) semilunare şi constă din secţionarea marilor vase deasupra valvelor şi inversarea lor conform concordanţei corecte ventriculoarteriale, vasul din dreapta este ataşat ventriculului stâng şi invers. În paralel, se face transferul vaselor coronare. Rezultatele postoperatorii sunt excelente în mâna unor echipe specializate, nu apar aritmii, iar boala vasculară pulmonară este practic eradicată. Este procedura terapeutică cea mai utilizată după anul 1987.

Tehnica mai laborioasă aparţine *operaţiei Mustard şi Senning*, care redirecţionează sângele oxigenat spre circulaţia sistemică, realizând *o corecţie „fiziologică"*. Complicaţiile postoperatorii sunt destul de frecvente, dintre care obstrucţia venoasă sistemică (tromboza venei cave superioare la pătrunderea în AD), obstrucţia venoasă pulmonară, boala vasculară pulmonară, accidente cerebrovasculare, regurgitaţia tricuspidei, disfuncţia ventriculului sistemic (VD anatomic nu face faţă sarcinilor de ventricul sistemic), aritmii şi moarte subită. Aceste multiple accidente postoperatorii (a căror incidenţă este mai redusă în centrele cu mare experienţă) au făcut ca opţiunea curentă de reparaţie chirurgicală, după anul 1987, să fie switch-ul arterial (mortalitatea operatorie este de 5% dacă se practică în primele trei săptămâni de viaţă şi septul ventricular este intact).

Transpoziţia corectată a vaselor mari. L-transpoziţie

Definiţie: malformaţie congenitală caracterizată printr-o dublă discordanţă de conexiuni, şi anume discordanţa atrioventriculară concomitentă cu discordanţa ventriculoarterială. 20% dintre pacienţi prezintă dextrocardie, deşi situs solitus este întâlnit în 90% din cazuri. Nu este vorba de o imagine în oglindă a unei anatomii normale a cordului aşa cum pare la prima vedere, ci de *două discordanţe de conexiune* care se corectează fiziologic una pe alta.

Prevalenţa este de 0,57% din BCC.

Anomalii anatomice: circulaţia venoasă sistemică (venele cave) se varsă în atriul drept morfologic. Acesta este conectat la *valva mitrală* şi aceasta la *ventriculul stâng* morfologic, din care se naşte artera pulmonară.

Venele pulmonare se varsă în atriul stâng morfologic, care prin intermediul *valvei tricuspide* este conectat la *ventriculul drept* morfologic. Din acest ventricul se naşte aorta. Inversiunea ventriculară este „corectată" de transpoziţia vaselor mari (L-transpoziţie). Asocierea altor anomalii structurale este frecventă: DSV (60-80% din cazuri), obstrucţia tractului de ieşire a arterei pulmonare (30-80%), leziuni morfologice ale valvei tricuspide (care explică regurgitarea masivă de la nivelul valvei atrioventriculare stângi).

Hemodinamică: dubla anomalie de conexiune a etajului atrioventricular şi a celui ventriculoarterial face să nu existe tulburări hemodinamice decât în măsura generării lor de către malformaţiile asociate.

Simptomatologia variază de la total asimptomatic (descoperire întâmplătoare) la semiologie majoră generată de momentul examinării şi hemodinamica tulburată de leziuni malformative asociate. Atrag atenţia bradicardia, cianoza (dacă fluxul sanguin pulmonar este inadecvat) sau insuficienţa cardiacă (DSV larg, tulburări de ritm). Orice „regurgitare mitrală", de fapt regurgitare la nivelul valvei atrioventriculare stângi, sesizată la nou-născut devine un semnal pentru posibila transpoziţie arterială corectată.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică poate fi normală sau se constată umbra mediastinală lărgită pe marginea stângă, reprezentând levopoziţia aortei ascendente (necaracteristică pentru transpoziţia corectată a vaselor mari).

ECG înregistrează undă P negativă în aVR. Unda Q poate fi prezentă în precordialele drepte şi absentă în precordialele stângi. Unii bolnavi au sindrom de preexcitaţie şi respectiv tahiaritmii supraventriculare sau bloc AV complet.

Echocardiografia 2D permite diagnosticul, dar reprezintă o piatră de încercare pentru medicul care efectuează examenul. Trebuie început cu definirea situsului. În situsul invers, aorta se găseşte la dreapta coloanei vertebrale, iar vena cavă inferioară la stânga acesteia. Discordanţa de conexiune atrioventriculară este sugerată de lipsa de aliniere a septurilor interatriale şi interventriculare, precum şi de diferenţele morfologice identificate sonografic, care deosebesc ventriculul stâng de cel drept (moment esenţial). În proiecţia apical – patru camere se sugerează deja anomalia de conexiune ventriculoarterială şi transpoziţia vaselor mari, care se confirmă în explorarea în ax scurt parasternal. Aorta şi coronarele sunt situate la stânga şi anterior de bifurcaţia arterei pulmonare. Valva atrioventriculară stângă poate avea numeroase anomalii, inclusiv anomalia Ebstein-like.

60% dintre bolnavi asociază DSV. Folosirea echocardiografiei transesofagiene (TEE) la adult aduce importante precizări. Cateterismul cardiac confirmă de obicei datele cunoscute echografic.

Istorie naturală: supravieţuirea este asigurată de corecţia fiziologică care asigură o hemodinamică normală, tulburată doar de malformaţii asociate care transformă purtătorii acestei leziuni în bolnavi simptomatici. Vârsta medie la punerea diagnosticului este de 12,5 ani. Blocul AV total este relativ frecvent asociat şi bradicardia accentuată impune pacing. Problema supravieţuirii de durată ţine de eterna dilemă: cât timp poate funcţiona un ventricul cu morfologie de VD dar care are sarcini de ventricul sistemic? Debitul sistolic sistemic este afectat oricum numai în efort.

Tratamentul transpoziţiei corectate se impune numai pentru rezolvarea malformaţiilor asociate. Asocierea SP impune uneori încă din perioada neonatală menţinerea deschisă a PCA prin perfuzii cu prostaglandină E urmată de şunt sistemicopulmonar tip Blalock-Taussing. Asocierea DSV impune corecţia chirurgicală cu patch de dacron. Operaţia este mai dificil de realizat decât într-un DSV simplu, existând risc ridicat ca imediat postoperator să se instaleze bloc complet AV. Insuficienţa cardiacă poate fi agravată nu numai de DSV, ci şi regurgitaţia severă de la nivelul valvei AV stângi, greu de rezolvat la copil.

Trunchiul arterial comun (TAC)

Definiţie: malformaţie congenitală de origine a vaselor mari de la baza cordului, caracterizată prin emergenţa unui trunchi arterial comun – vas unic – prin care se realizează golirea celor două ventricule. După un scurt traseu extracardiac vasul dă naştere unor ramuri care vor prelua funcţia aortei, respectiv a arterelor pulmonare. Anomalia valvei truncale este frecvent asociată.

Incidenţă: au fost raportate 1-4% cazuri din serii mari de BCC autopsiate.

Anomalii anatomice: în funcţie de originea ramurilor AP se descriu patru variante anatomice (Collett şi Edwards): artera pulmonară se desprinde din TAC, merge un timp paralel cu aorta, după care se desprind cele două ramuri (1); ambele AP se nasc separat din TAC (lipseşte AP comună) (2, 3); ultima variantă este în fond o formă de atrezie pulmonară în care circulaţia pulmonară este preluată de arterele bronşice (4). Această ultimă variantă mai este cunoscută sub numele de *pseudotruncus arteriosus* sau hemitruncus.

TAC are origine biventriculară în 68-83% din cazuri sau se naşte doar din VD în restul cazurilor. Ambele ventricule trimit sânge în TAC cu presiune egală (sistemică). Asocierea altor anomalii morfologice este frecventă: DSV larg, anomaliile arcului aortic şi arterelor coronare, malformaţia valvei truncale.

Hemodinamică: ambele ventricule lucrează cu acelaşi regim de presiune; presiunile egale au valori sistemice. Sângele este ejectat cu presiune în TAC şi cu aceste valori sistemice pătrunde în ramurile arterei pulmonare care se nasc direct din trunchi. Se realizează hiperperfuzie pulmonară şi hipertensiune pulmonară de debit. Circulaţia pulmonară precoce şi sever suprasolicitată răspunde prin apariţia rapidă a bolii vasculare obstructive pulmonare, care are tendinţa să limiteze debitul pulmonar dar favorizează cianoza. Insuficienţa cardiacă complică precoce TAC.

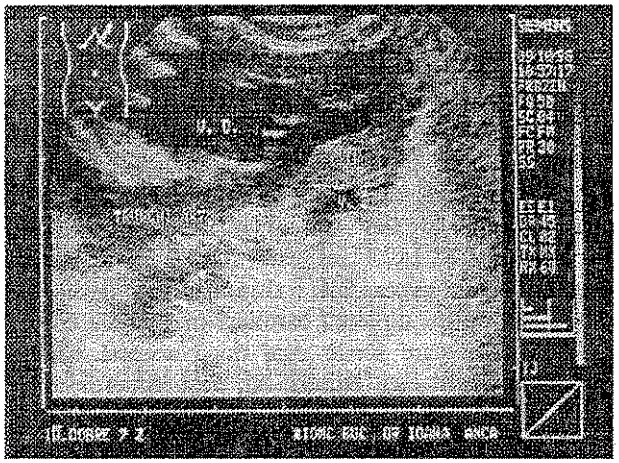
Simptomatologia variază în funcţie de tipul defectelor asociate. Cel mai des se notează flux pulmonar crescut şi regurgitaţie masivă prin valva truncală anormală. Acestea condiţionează insuficienţă cardiacă precoce şi cianoza. De obicei nou-născutul are circulaţie pulmonară pletorică, manifestată prin dispnee, tahipnee, infecţii respiratorii recurente, dezvoltare somatică foarte deficitară. Precordiul hiperdinamic este sesizat la examenul obiectiv şi un suflu sistolic de ejecţie este audibil pe marginea stângă a sternului. În formele clinice de la copilul mare se pot sesiza semnele bolii vasculare pulmonare obstructive, care asociază cianoză progresivă, degete hipocratice, policitemie.

Examene paraclinice:

Radiografia toracică evidenţiază la nou-născut cardiomegalie şi încărcarea vasculară a circulaţiei pulmonare. Arcul aortic la dreapta este sugestiv pentru TAC.

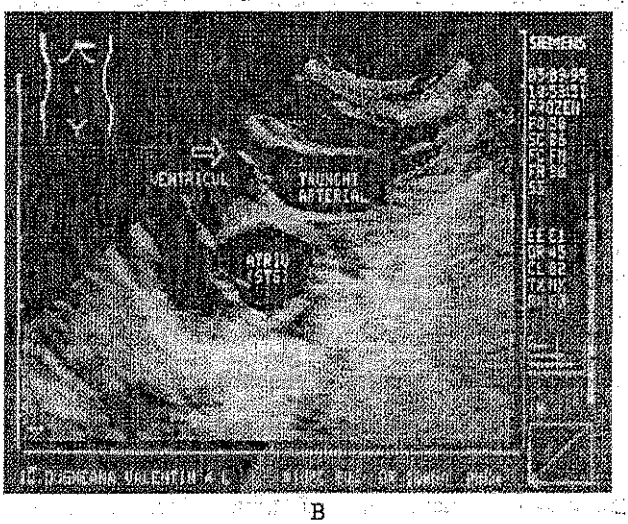
ECG poate fi normal sau evidenţiază HVD în formele cu flux pulmonar crescut.

Echocardiografia 2D vizualizează TAC şi emergenţa variată a AP (fig. 9.33 A şi B). Coexistenţa DSV impune diagnosticul diferenţial cu tetralogia Fallot sau atrezia pulmonară asociată cu DSV. TAC este identificat prin echocardiografie fetală.



A

Fig. 9.33 A – Trunchi arterial comun, echografie 2D. Trunchi comun (unic) care iese din ventriculul drept, singurul funcţional hemodinamic. Ventriculul stâng este hipoplazic cu atrezia valvei mitrale. (Colecţia IOMC, Dr. Ioana Anca.)



B

Fig. 9.33 B – Trunchi arterial comun, imagine echografică 2D, secţiune transversală la nivelul vaselor mari. Se observă un singur traiect arterial dilatat, cu dispoziţie spaţială intermediară între cea a unei aorte sau artere pulmonare normale, care nu pot fi evidenţiate. (Colecţia IOMC, Dr. Ioana Anca.)

Echo Doppler evidenţiază incompetenţa valvei truncale.

Cateterismul şi angiografia devin necesare pentru măsurarea oxigenării în diferitele segmente vasculare sau cardiace, precizează valoarea presiunii în AP şi capilarele pulmonare (care trebuie să rămână sub 8 U/m^2 pentru a nu constitui o contraindicaţie pentru intervenţia chirurgicală) şi pentru vizualizarea arterelor coronare.

Istorie naturală: TAC este o BCC cu istoric scurt, media duratei de supravieţuire fiind de 5 săptămâni. Doar 18% dintre copiii neoperaţi ating vârsta de 1 an. Apariţia bolii vasculare obstructive pulmonare poate întârzia apariţia decesului. Cea mai frecventă cauză de deces este insuficienţa cardiacă ireductibilă.

Tratament: insuficienţa cardiacă precoce se tratează digitalo-diuretic. Intervenţia chirurgicală este singura soluţie pentru supravieţuire. Trebuie efectuată precoce (între vârsta de 6 săptămâni şi 6 luni), când mortalitatea operatorie este mai mică decât la intervenţiile efectuate în al doilea semestru de viaţă. Precocitatea operaţiei este impusă de dificultatea de a tolera tulburările grave hemodinamice, precum şi de vârsta mică la care se instalează hipertensiunea arterială pulmonară fixă. Banding-ul arterei pulmonare, deşi recomandat, are din ce în ce mai puţini partizani. Intervenţia chirurgicală corectivă (tehnica Rastelli) realizează un conduct care restabileşte o legătură directă între VD şi AP, ale cărui ramuri sunt detaşate din TAC. Conductul poate fi din gore-tex sau homografă din aortă. DSV se repară cu patch prostetic. Probleme tehnice pune valva truncală anormală, care necesită valvuloplastie deoarece deocamdată nu sunt disponibile valve prostetice pentru vârstele mici. Conductul trebuie înlocuit când copilul creşte.

Originea anormală a arterelor coronare

Incidenţa reală a anomaliilor de origine a arterelor coronare a putut fi intuită abia recent, pe măsură ce s-a extins coronarografia la adult. Este indubitabil că nu este cunoscută prevalenţa reală, deoarece cazurile fără manifestări clinice rămân necunoscute. În afara anomaliilor de origine ale arterelor coronare care însoţesc malformaţiile congenitale de cord (şi au fost deja amintite), cum sunt cele din tetralogia Fallot, trunchiul arterial comun, transpoziţia marilor vase (completă sau corectată) există numeroase variante întâlnite pe cord structural normal. Se vorbeşte de originea anormală a ambelor artere coronare (foarte rar), anomalia de origine a arterei coronare stângi (reprezintă 90% dintre aceste anomalii), anomalii ale ramurilor arterei coronare stângi şi anomalia izolată a arterei coronare drepte (asimptomatică). Anomaliile coronare care însoţesc BCC sunt de extremă importanţă pentru chirurg, iar switch-ul arterial reprezintă un moment esenţial al timpilor operatori în reim-

plantarea arterelor coronare. În cele ce urmează ne vom referi la forma cea mai comună, şi anume la *originea arterei coronare stângi din artera pulmonară.*

Incidenţă: 0,5% din BCC, prevalenţa fiind 1/30000 naşteri.

Hemodinamică: principala consecinţă este un regim de oxigenare scăzută a miocardului VS, ceea ce are ca efect hipertrofia peretelui ventricular, procese ischemice circumscrise de tip infarct, procese de fibroză şi, în sfârşit, insuficienţa ventriculară stângă. Hipertrofia parietală stângă agravează deficitul şi se creează un cerc vicios privind gradul de ischemie miocardică. Suferinţa miocardică se ameliorează parţial, pe măsură ce se dezvoltă circulaţia colaterală.

Simptomatologie: există de obicei o perioadă de latenţă de 1-3 luni între momentul naşterii şi debutul clinic al manifestărilor legate de ischemia miocardică. Semnele cardinale sunt reprezentate de *cardiomegalie* şi fenomenele de insuficienţă ventriculară stângă. În tabloul clinic clasic se descriu nişte „crize" de agitaţie, însoţite de paloare, transpiraţii, în care sugarul se manifestă diferit decât în agitaţia produsă de „colici" şi despre care se crede că ar reprezenta echivalenţele unei crize de angor.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică evidenţiază cardiomegalie izolată.

ECG poate arăta un aspect considerat cvasipatognomonic, şi anume un traseu sugestiv de infarct antero-lateral cu unde Q în precordialele stângi, supradenivelarea segmentului ST şi undă T inversată. Nu în toate cazurile există însă semne de ischemie miocardică pe ECG, ceea ce îngreunează mult suspiciunea de diagnostic.

Echocardiografia 2D poate evidenţia în situaţii privilegiate originea arterei coronare stângi din AP, ca şi dilataţia VS, insuficienţa mitrală prin dilatarea inelului valvular AV. Se consideră chiar că regurgitaţia mitrală severă la sugar (echo Doppler) trebuie să trezească suspiciunea de anomalie de origine a arterei coronare. Perfuzia cu ^{201}Thaliu obiectivează o zonă mai mică de fixare a substanţei pe suprafaţa ischemică.

Examenul cheie este reprezentat de aortografie, cu care ocazie se obţine opacifierea arterei coronare drepte, anastomozele dintre coronarele drepte şi stângi şi retrograd AP. Se identifică astfel sistemul de anastomoze dintre cele două coronare cu origini diferite, care este cu atât mai exprimat cu cât vârsta copilului este mai mare.

Istoria naturală depinde de ritmul în care se realizează anastomozele. Anomalia de origine a arterei coronare stângi poate rămâne nediagnosticată dacă nu se folosesc tehnici invazive de diagnostic în orice cardiomegalie la care s-au exclus BCC sau inflamaţia miocardică. ECG nu este totdeauna sugestivă pentru ischemia miocardică. Există mare risc de moarte subită sau de insuficienţă cardiacă în primele 6 luni de viaţă, risc care scade uşor după această vârstă.

Tratamentul este chirurgical, deşi iniţierea tratamentului digitalo-diuretic plus vasodilatatoare (captopril) are în vedere nu numai ameliorarea irigării miocardului, ci şi favorizarea dezvoltării anastomozelor. Referitor la momentul optim operator se dispută două atitudini. În unele centre se preconizează efectuarea reimplantării de coronară stângă la aortă imediat ce s-a pus diagnosticul, cu atât mai mult cu cât pentru cei care efectuează switch-ul arterial tehnica este deja însuşită şi nu se pun probleme. În alte centre se preferă temporizarea intervenţiei până spre vârsta de 1 an, când reimplantarea coronarei este urmată mai rar de stenozarea ostiumului. Perioada de „aşteptare" este însă încărcată de riscuri şi se consideră că supravieţuiesc doar cei cu forme „mai uşoare", respectiv cei care au reuşit să dezvolte suficiente colaterale.

F. Anomalia de întoarcere venoasă pulmonară

Definiţie: grup de malformaţii vasculare, foarte heterogen clinic, caracterizat prin conexiunea anormală a celor patru vene pulmonare, care nu se mai face la nivelul atriului stâng, ci într-un alt colector venos. Locul conexiunii poate fi asociat cu obstrucţie, având drept consecinţă acumularea de sânge în amonte de locul de vărsare. În formele parţiale, simptomatologia clinică se suprapune celei din DSA. Formele totale (complete) se întovărăşesc de un şunt dreapta-stânga (obligatoriu).

Anomalia parţială de întoarcere venoasă pulmonară

Definiţie: malformaţie vasculară venoasă cu un spectru anatomic foarte heterogen, caracterizată prin conexiunea uneia sau a ambelor vene pulmonare

drepte cu un alt colector venos decât AS, care poate fi una din cele două vene sistemice mari (vena cavă superioară, vena cavă inferioară, vena nenumită stângă) sau AD.

Incidenţă: reprezintă 0,6-0,7% din BCC. Coincidenţa cu sindroame genetice (Turner, Noonan sau tulburări de izomerism sau anomalii ale splinei) a fost semnalată relativ frecvent. Prezenţa DSA nu este obligatorie.

Variante anatomice: cele mai comune sunt următoarele:

- una din venele pulmonare drepte se varsă în vena cavă superioară, iar cealaltă în AD (1);
- venele pulmonare stângi se varsă în vena nenumită stângă (2);
- venele pulmonare drepte se varsă în vena cavă inferioară, în vecinătatea diafragmului (3).

Această ultimă variantă are caracteristici particulare ce au fost reunite într-o entitate cunoscută sub numele de „sindrom scimitar", care asociază hipoplazia plămânului drept şi a arterei pulmonare drepte cu dextrocardie, comunicare stânga-dreapta (DSA, DSV, PCA) şi conexiune venoasă anormală.

Hemodinamică: conexiunea anormală a unei singure vene pulmonare drepte asociată cu sept intact este fără nici o consecinţă hemodinamică. Dacă ambele vene pulmonare drepte au conexiuni anormale, se realizează încărcare vasculară pulmonară comparabilă cu cea a unui DSA sau a altui şunt stânga-dreapta cu debit mediu. Septurile intacte condiţionează volumul fluxului pulmonar de complianţa atriului drept.

Simptomatologie: de obicei total asimptomatică în prima copilărie sau asociată cu moderată dispnee (flux sanguin pulmonar crescut), boala poate deveni clinic evidentă în a III-a – a IV-a decadă de viaţă, când se instalează boală vasculară obstructivă pulmonară ce agravează condiţiile hemodinamice.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică poate să nu prezinte modificări sau acestea să fie comune cu ale unui DSA (hipertrofia VD, flux pulmonar crescut). Sindromul scimitar (scimitar = paloş, iatagan, în limba engleză) îşi datorează numele aspectului radiologic particular pe care îl realizează. Astfel se pot identifica hipoplazie pulmonară dreaptă, dextrocardie şi o opacitate vasculară evidentă în câmpul pulmonar drept inferior cu aspect curb, cu concavitatea spre cord, opacitate comparată cu silueta unui iatagan (aceasta fiind originea numelui acestui sindrom). Este imaginea colectorului venos care reprezintă venele pulmonare drepte în conexiune anormală cu vena cavă inferioară, în dreptul diafragmului.

Celelalte variante anatomice realizează de asemenea aspecte radiologice neobişnuite, şi anume: dilatarea venei cave superioare drepte la locul de conexiune cu vena pulmonară dreaptă se exprimă radiologic printr-o opacitate care coafează atriul drept, iar conexiunea venei pulmonare stângi cu vena nenumită stângă realizează o imagine asemănătoare situată supracardiac pe marginea stângă a mediastinului.

ECG: se remarcă modificări asemănătoare cu DSA sau poate fi normală, mai ales dacă nu există comunicare interatrială.

Echocardiografia 2D vizualizează pătrunderea venelor pulmonare drepte în structuri ataşate circulaţiei pulmonare. Prezenţa DSA explică semnele de supraîncărcare ventriculară dreaptă. Conectarea venelor pulmonare drepte la AD este vizualizată în secţiunea patru camere apicală. Adesea este necesar să se recurgă la alte tehnici de diagnostic neinvaziv, cum sunt tomografia computerizată (CT) sau rezonanţa magnetică (MRI). CT spirală sau imagini tridimensionale cu aparatură foarte sofisticată uşurează punerea diagnosticului.

Cateterismul cardiac nu este necesar de obicei, dar este util pentru identificarea unor anomalii asociate (sindromul scimitar, de exemplu). Angiografia defineşte clar sediul exact al conexiunii anormale.

Istorie naturală: în formele obişnuite, evoluţia este comparabilă cu a unui DSA necomplicat.

Tratamentul este chirurgical. Formele parţiale cu conexiunea anormală a unei singure vene pulmonare drepte şi sept interatrial intact sunt bine tolerate şi nu necesită intervenţie. Postoperator, pacienţii cu flux pulmonar crescut cunosc o îmbunătăţire remarcabilă a simptomatologiei dacă intervenţia a fost efectuată înaintea apariţiei bolii vasculare obstructive pulmonare.

Anomalia totală de întoarcere venoasă pulmonară

Definiţie: malformaţie vasculară caracterizată prin conexiunea anormală a celor patru vene pulmonare, care nu se mai varsă în atriul stâng ci în alte colectoare venoase (atriul drept sau venele sistemice).

Existenţa unei comunicări interatriale cu un şunt dreapta-stânga este obligatorie pentru supravieţuire.

Incidenţă: statisticile comunică date variate privind prevalenţa bolii. S-au semnalat 2-4 cazuri la 1 000 autopsii efectuate unor bolnavi cu boli congenitale cardiovasculare. Malformaţie rară, este asociată în 30% din cazuri cu TAC, TGA sau tulburări de izomerism.

Anomalii anatomice: extrema varietate a conexiunilor anormale face clasificarea sindromului extrem de dificilă. O subclasificare simplă disociază formele obstructive de cele neobstructive (Smith), în funcţie de calitatea fluxului venos în momentul conexiunii. În alte clasificări se vorbeşte despre un tip supracardiac (I), cardiac (II) sau infracardiac (III), în funcţie de etajul la care se realizează conexiunea anormală a venelor pulmonare unite într-un conduct venos unic.

Cea mai comună variantă anatomică este reprezentată de conexiunea trunchiului venos comun (denumită de unii autori vena verticală anormală) în vena nenumită stângă, proximal de originea venei subclaviculare stângi şi a venei jugulare stângi. Întreg acest flux venos se varsă apoi în vena cavă superioară, alcătuind tipul „supracardiac" al acestei conexiuni anormale. În ordinea frecvenţei calea venoasă anormală comună se deschide în sinusul coronar (după un traseu intrapericardic) şi de acolo este drenat în atriul drept, alcătuind tipul „cardiac". Pentru a exemplifica tipul de conexiune „infracardiac" amintim eventualitatea în care colectorul venos comun este drenat în sistemul venos ombilicovitelin (cu care are origine comună în timpul vieţii embrionare). Trunchiul venos comun are un traiect descendent, anterior de esofag, pe care îl însoţeşte traversând hiatusul esofagian, iar după ce a străbătut diafragmul se varsă în vena portă la locul de întâlnire al celor două vene: splenică şi mezenterică superioară.

Hemodinamică: este în mod esenţial influenţată de coexistenţa unei obstrucţii la locul de vărsare al colectorului venos anormal (care prezintă în acest caz modificări histologice: hipertrofia mediei şi adventicei venei). Circulaţia sistemică primeşte sânge de la circulaţia pulmonară printr-un şunt obligatoriu dreapta-stânga, care trebuie să fie suficient de larg şi situat de obicei la nivel interatrial.

Scăderea rezistenţei vasculare pulmonare imediat postnatal creşte complianţa circulaţiei de la acest nivel şi volumul de sânge din mica circulaţie ajunge să depăşească de 3-5 ori volumul sângelui sistemic. Saturarea în oxigen a sângelui din atriul drept este de 90%, egală cu a celei sistemice, datorită existenţei DSA.

Suprasolicitarea volumetrică a circulaţiei drepte are drept consecinţe dilatarea şi hipertrofia VD, urmate eventual de decompensare cardiacă, iar creşterea mare a presiunii în AP conduce la boală vasculară pulmonară obstructivă cu debut precoce. Asocierea unei forme obstructive de conexiune anormală precipită un debut mai timpuriu al modificărilor vasculare pulmonare.

Simptomatologie: deşi aparent normal imediat după naştere, tabloul clinic se modifică. Dificultăţile mari de alimentaţie şi, deci, de progres ponderal, tahipneea marcată, decompensarea cardiacă precoce care adaugă cianoza sunt semnele cele mai comune. Suflul poate lipsi. Cianoza este precoce, vizibilă în formele obstructive subdiafragmatice.

Explorări paraclinice:

Radiografia toracică evidenţiază de obicei dilatarea camerelor drepte, precum şi încărcare vasculară pulmonară. Descrierea devenită clasică a unei opacităţi mediastinale comparate cu cifra „8" sau cu desenul schematic al unui „om de zăpadă" este sugestivă pentru formele „supracardiace", atunci când colectorul venos comun are conexiune cu vena nenumită stângă. Cele două „umbre" cu convexitatea spre peretele toracic care „lărgesc" opacitatea mediastinului superior sunt realizate de vena cavă superioară (în dreapta) şi vena verticală anormală + vena nenumită stângă (în stânga).

ECG poate înregistra unde P înalte, ca în orice HAD.

Echocardiografia 2D nu vizualizează nici o venă pulmonară conectată la atriul stâng, dar există semne de supraîncărcare VD şi DSA.

Echocardiografia Doppler: este posibil să fie obiectivat un flux venos de mare velocitate, dovada unei obstrucţii venoase la locul de vărsare al colectorului venos. Direcţia şuntului se precizează cu echo Doppler color, dar identificarea corectă a anomaliilor se face cu CT spirală, CT tridimensională sau MRI (dintre mijloacele neinvazive de diagnostic).

Cateterismul cardiac demonstrează o saturaţie crescută de oxigen la nivelul cordului drept (consecinţa logică a conexiunii venoase pulmonare aberante), ca

şi presiuni egale ale circulaţiei pulmonare şi sistemice, dovedind absenţa unei componente obstructive.

Istorie naturală: malformaţie vasculară rară, extrem de greu tolerată, conduce la mortalitate de 80% în primul an de viaţă, dintre care 50% din cazuri se înregistrează în primele trei luni. Supravieţuiri mai lungi devin posibile dacă nu sunt leziuni obstructive şi se obţine comunicare suficient de largă la nivel interatrial. Gradul de încărcare al circulaţiei pulmonare condiţionează apariţia bolii obstructive pulmonare, care agravează mult prognosticul.

Tratamentul este chirurgical şi trebuie efectuat înaintea vârstei de 1 an, dar stabilizarea hemodinamică a bolnavului este greu de realizat. Se practică septostomie cu balon preoperator, după care se încearcă efectuarea unei anastomoze între trunchiul venos colector comun şi atriul stâng. Chiar în centrele cu mare experienţă în chirurgie cardiovasculară pediatrică, mortalitatea operatorie este de 30%.

G. Malpoziţia cordului şi situsul visceral

Clasificarea malpoziţiei cordului însoţită sau nu de anomalii ale situsului visceral a fost sugerată de R. van Praagh, studiind originea lor embriologică. Precizarea termenilor devine necesară. Poziţia cordului se judecă în funcţie de direcţia axului bază-apex, iar poziţia atriilor coincide cu situsul visceral.

Poziţia normală a cordului în raport cu viscerele abdominale este cunoscută sub numele de situs solitus. Aceasta presupune poziţia atriului drept în dreapta (având ca reper conexiunea cu vena cavă inferioară), poziţia atriului stâng în stânga (reper: conexiunea venelor pulmonare cu atriul stâng), ficatul în dreapta, stomacul şi splina în stânga. Apexul cordului este situat la stânga.

Situs inversus denumeşte situaţia anatomică în care atriul drept este situat în stânga, de aceeaşi parte cu ficatul, iar apexul este situat în hemitoracele drept. Heterotaxia abdominală asociată cu dextrocardie prezintă o imagine „în oglindă" a situsului solitus.

Sunt şi malpoziţii mai puţin certe, cum este *situs ambiguus* sau incert, în care determinarea poziţiei atriilor este dificilă, ficatul fiind situat pe linia mediană, existând şi malrotaţie intestinală. Cordul este situat central, această malpoziţie numindu-se *mezocardie*. Cordul extratoracic este denumit *ectopia cordis*.

Se mai poate întâlni dextrocardie simplă (fără situs inversus) sau levocardie cu situs inversus abdominal, complicate de obicei cu malformaţii cardiace severe, TGA etc.

Heterotaxia viscerelor abdominale poate fi asociată cu polisplenie (izomerism stâng) sau asplenie (izomerism drept). Anomaliile splenice asociate cu situs inversus sunt concomitente cu boli congenitale de cord complexe. Acestea erau cunoscute în medicina clasică sub denumirea de sindrom Ivemark.

Situsul atrial este stabilit prin identificarea atriului drept morfologic, dar în situs ambiguus septul interatrial lipseşte adesea. Reperul anatomic cel mai comun pentru identificarea atriului drept este conexiunea acestuia cu vena cavă inferioară, precum şi sinusul coronar. Ambii plămâni trilobaţi sugerează diagnosticul de situs ambiguus cu asplenie (izomerism drept), în timp ce ambii plămâni bilobaţi se asociază cu polisplenie (izomerism stâng).

După identificarea morfologică a atriilor, analiza segmentală impune determinarea conexiunilor atrioventriculare şi ventriculoarteriale care pot fi concordante sau discordante.

Dextrocardia denumeşte cordul aflat în hemitoracele drept cu apexul situat spre dreapta. Se exclude în această definiţie orice cauză congenitală sau dobândită care împinge cordul în hemitoracele drept (pneumotorax stâng, hernie diafragmatică stângă etc.). Dextrocardia se poate asocia cu situs solitus, dar există malformaţii de cord relativ frecvente în dextrocardia izolată şi extrem de rare dacă dextrocardia coincide cu discordanţa atrioventriculară.

Dextrocardia izolată cu discordanţă atrioventriculară şi ventriculoarterială (transpoziţia corectată a vaselor mari) este cea mai comună formă de dextrocardie întâlnită în toate seriile.

Dextrocardia asociată cu situs inversus este considerată a fi o imagine în „oglindă" a situaţiei normale. Mai frecvent se întâlnesc dextrocardie, transpoziţie completă a marilor vase şi situs inversus.

Dextrocardia asociată cu situs ambiguus este întâlnită frecvent pe serii mari de bolnavi, situsul ambiguus putând coincide fie cu asplenia (izomerism atrial drept) sau cu polisplenia (izomerism atrial stâng). La ECG se identifică de obicei ritm atrial ectopic sau de origine atrială joasă în izomerismul stâng, explicat de absenţa sau hipoplazia nodului sinoatrial. Tipurile de malformaţii cardiace asociate variază larg atât în formele cu asplenie, cât şi în formele

cu polisplenie. Cele mai frecvente sunt anomaliile de conexiune venoasă sistemice sau pulmonare.

Levocardia: cordul este în poziţie normală în hemitoracele stâng, axul bază-apex este îndreptat spre stânga, dar viscerele abdominale sunt fie în situs inversus, fie în situs ambiguus. Este o variantă mai rar întâlnită decât precedenta, dar asplenia sau polisplenia pot coexista în situsul ambiguus. Discordanţele atrioventriculare sau ventriculoarteriale pot fi de asemenea întâlnite (fig. 9.34).

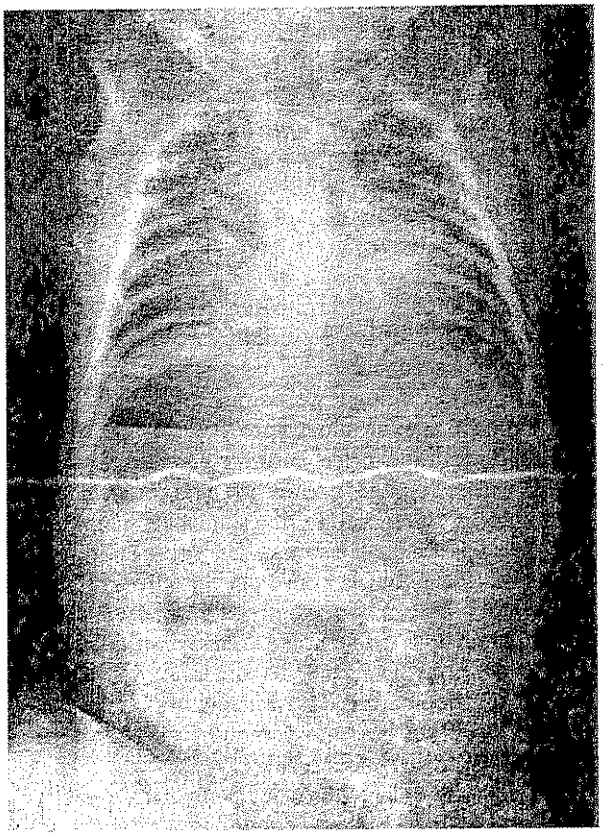


Fig. 9.34 – Situs inversus cu levocardie, imagine radiologică. Punga cu aer a stomacului se proiectează în dreapta, opacitatea ficatului în stânga, arcul aortic în dreapta.

Mezocardia: cord situat pe linia mediană cu axul bază-apex pe aceeaşi linie. Ca şi precedentele se poate asocia cu situs solitus, situs ambiguus sau situs inversus. Descrisă foarte rar, mezocardia este inclusă mai probabil în formele descrise anterior.

Echocardiografia 2D este metoda esenţială pentru diagnosticul malpoziţiei cordului, putând să aducă precizări şi în privinţa situsului abdominal al viscerelor. Trebuie definite cele trei etaje segmentare: atriile, ventriculele, marile vase, precum şi conexiunea lor, la care se adaugă situsul visceral. Absenţa splinei se asociază cu prezenţa corpusculilor Howell-Jolly pe frotiul de sânge periferic. Pacienţii cu polisplenie prezintă numeroase spline sau splină polilobulată situată posterior de stomac.

Malpoziţia cordului se asociază cu anomalii de conexiune venoasă, sistemică sau pulmonară, ceea ce poate îngreuna reperarea corectă a atriilor. Fiecare conexiune venoasă majoră trebuie reperată cu grijă ca şi conexiunile ventriculoarteriale.

Tratamentul constă în reparaţia chirurgicală a defectelor asociate în sensul obţinerii unei hemodinamici corectate. Sindromul de izomerism stâng cu asplenie se află în risc permanent de septicemie cu evoluţie fulminantă produsă de bacterii încapsulate şi necesită profilaxie continuă cu antibiotice care vizează Klebsiella şi Escherichia coli sub vârsta de 6 luni, pneumococul şi Haemophilus influenzae peste vârsta de 6 luni.

Bibliografie

ALDOUSANY A., DISESSA T.G., DUBOIS R., ALPERT B., WILLEY E.S., BIRNBAUM S.E.: Doppler estimations of pressure gradient in pulmonary stenosis. Pediatr. Cardiol. 1998; 10: 145-149.

ALEKIAN B., PETROSIAN I.S., COULSON J.D., DANILOV E., VINOCUROV A.V.: Artery catheterisation for balloon valvuloplasty of critical aortic stenosis in infants. Am. J. Cardiol. 1995; 76: 1049-52.

ARTMAN M., GRAHAM T. P.: Guidelines for vasodilatator therapy of congestive heart failure in infants and children. Am. Heart. J. 1987; 111: 994-1005.

BEHRMAN R.E., VAUGHAN V.C.: Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1996.

CIOFU C.: Apoptoza şi cordul; între morfogeneză şi patogeneză. Med. modernă 1997; 4(1): 31-4.

CIOFU E.P., CIOFU C.: Esenţialul în pediatrie. Edit. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1997, p. 220-81.

CURRAN M.E., ATKINSON D.L., EWART A.K., MORRIS C.A., LEPPERT M., KEATING M.T.: The elastin gene is disrupted by a translocation associated with supravalvular aortic stenosis. Cell 1993 (April 9); 73: 159-69.

DAJANI A., TAUBERT K.A.: Prevention of bacterial endocarditis. Recomandations by the A. H A. Circulation 1997; 96: 358-66.

DUPUIS CL., KACHANER J., FREEDOM R.M., PAYOT M., DAVIGNON A.: Cardiologie pédiatrique, ed. a 2-a. Médecine-Sciences. Flammarion, Paris, 1991.
EMMANOUILIDES G.C., ALLEN H.D., RIEMENSCHNEIDER T.A., GURGESELL H.P.: Moss and Adams Heart Disease in infants, children and adolescents including the fetus and joung adult, ed. a 5-a. Vol. I, II. Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, London, Munich, 1995, p. 106-130, 687-1336.
MEIJBOOM F.: Cardiac status and health related quality of life long term after surgical repair of tetralogy of Fallot in infancy and childhood. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1995; 110: 883-91.
MESKISHVILI A.V., HERTZER R., WENG Y., LANGE P.E., JIN Z., BERGER F., MOEBE M.: Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. Early results with direct aortic reimplantation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994; 108(2): 354-62.
MILLER G., EGGLI K.D., CONTAT C., BAYLEN B.G., MYERS J.L.: Postoperative neurologic complications after open heart surgery on young infants. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1995; 149: 764-8.
MORALES D., LOSCALZO J.: Pulmonary hypertension: new concepts in diagnosis and management. Clin. Cardiology. 1997; 20(8): 676-83.
NEUSS M.B., LÊ T. P., GRABITZ R.G., HAGEL K.J., REDEL D.A.: Interventional ductal closure in low weight infants. Cardiol. Joung 1996; 6 (supl. 1): S 6.
QURESHI S.A., TYNAN M., ROSENTHAL E., BRZEZINSKA G.: Stent implantation in aortic coarctation. Cardiol. Joung 1995; 5 (supl. 1): S 22.
RUBIN E., FARBER J. (eds.). Pathology, ed. a 2-a. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1994, p. 512-21.
SAIMAN L., PRINCE A., GERSONY W.M.: Pediatric infective endocarditis in the modern era. J. Pediatr. 1993; 122: 847-53.
SCHOOF P.H., CROMME-DIJKHNIS A.H., BOGERS J.J., THIJSSEN E.J., WITSENBURG M.: Aortic root replacement with pulmonary autograft in children. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994; 107(2): 367-73.
SIDERIS E.B., LEUNG M., YOON J.H., LOCHAN R., WORMS A.M., REY C.: Occlusion of large atrial septal defects with a centering buttoned device. Am. Heart. J. 1996; 131: 356-59.
SLUYSMANS F., STYNS-CAILTEAUX M., TREMOUROUX-WATTEZ M.: Intravenous Enalapril and oral Enalapril in congestive heart failure secondary to ventricular septal defect in infancy. Am. J. Cardiol. 1992; 70: 959-66.

Cardiologia intervenţională în tratamentul malformaţiilor congenitale cardiace

Florina Pinte

În ultimii ani, domeniul cardiologiei intervenţionale în malformaţiile congenitale a înregistrat un real progres, ajungându-se ca unele malformaţii să fie tratate numai prin manevre intervenţionale, iar în cazul malformaţiilor complexe să se realizeze o bună cooperare cu chirurgia cardiacă, astfel încât manevrele intervenţionale să asigure supravieţuirea sugarului până la vârsta la care se poate realiza o intervenţie chirurgicală corectivă. Recent, cardiologia intervenţională s-a adresat unor vârste din ce în ce mai mici, zile-luni, creând în acest fel un nou domeniu al cardiologiei nou-născutului, fiind de un real folos chirurgiei cardiace. În cadrul malformaţiilor congenitale complexe cianogene, asociate cu hipoxemie accentuată, o alternativă a anastomozelor chirurgicale o reprezintă unele proceduri intervenţionale cum ar fi: valvuloplastia pulmonară percutanată, septostomia etc.

Valvuloplastia pulmonară percutanată poate fi definită ca dilatarea mecanică a unei stenoze pulmonare valvulare sau supravalvulare, prin intermediul unui balon-cateter introdus percutanat pe o venă periferică, de obicei vena femurală. Valvuloplastia pulmonară percutanată (prin tehnica Seldinger) a fost efectuată pentru prima dată de către Semb şi colaboratorii, în anul 1975, utilizând un cateter de angiografie Berman, iar prima dilatare cu balon a valvei pulmonare a fost efectuată la un copil de 8 ani, în 1982, de către Kan şi colab.

Din punct de vedere anatomic stenozele pulmonare congenitale pot fi clasificate astfel:

– stenoze valvulare, realizate prin sudarea comisurilor valvei (fig. 9.35);

– stenoze supravalvulare, reprezentate de o formaţiune membranoasă circulară situată la 2-3 cm deasupra planului valvular, care realizează un gradient la acest nivel;

– stenoze la nivelul ramurilor arterei pulmonare, central sau în periferie.

Acestor tipuri li se poate asocia stenoza tractului de golire a ventriculului drept, care este de două tipuri: musculară (dinamică) sau fibromusculară.

Cu cât gradientul transvalvular pulmonar este mai mare, cu atât gradul hipertrofiei ventriculare drepte este mai mare, iar debitul sanguin pulmonar este mai mic.

Severitatea stenozei valvulare pulmonare se exprimă prin următoarele valori ale gradientului transvalvular: uşoară = 25 mmHg, medie între 25-49 mmHg, moderată 50-79 mmHg, severă peste 80 mmHg.

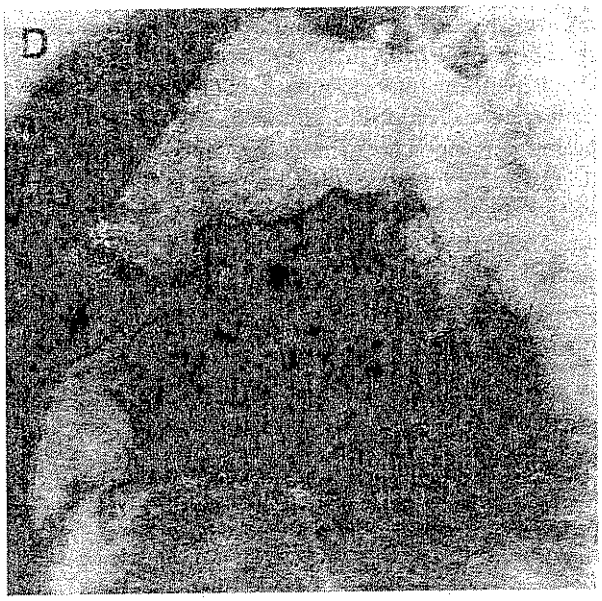


Fig. 9.35 – Stenoză pulmonară valvulară, aspect angiografic. Injectarea substanței de contrast în ventriculul drept evidențiază stenoză valvulară pulmonară cu valve suple cu deschidere „en dôme".

Prin divulsia comisurilor valvei pulmonare se realizează scăderea gradientului transvalvular pulmonar, astfel că ventriculul drept nu va mai avea de învins barajul fix reprezentat de valva pulmonară stenozată, ceea ce va duce în timp de câteva luni la scăderea gradului de hipertrofie a acestuia. Debitul pulmonar va crește semnificativ, astfel încât simptomatologia se ameliorează net postvalvuloplastie.

De cele mai multe ori stenoza valvulară pulmonară este asociată cu alte malformații, în special în cadrul bolilor cianogene complexe, cum ar fi tetralogia Fallot, trilogia Fallot, dubla cale de ieșire a ventriculului drept etc. În aceste cazuri de maladii congenitale complexe valvuloplastia pulmonară poate reprezenta un mijloc terapeutic paliativ, înlocuind anastomozele aortopulmonare până la corecția completă chirurgicală.

Indicațiile valvuloplastiei pulmonare percutanate pot fi rezumate astfel: stenoza valvulară pulmonară izolată (nu este asociată cu alte malformații), stenoza supravalvulară pulmonară, stenoza ramurilor principale ale arterei pulmonare, stenoza ramurilor periferice ale arterei pulmonare, stenoza valvulară pulmonară asociată unor malformații complexe cianogene (tetralogia Fallot, trilogia Fallot, ventricul drept cu dublă cale de ieșire, transpoziție necorectată de mari vase cu plămân protejat), stenoza valvulară pulmonară în cadrul unor maladii necianogene, în care are rol de protecție a plămânului împotriva unui debit pulmonar prea crescut: defect septal interatrial, defect septal interventricular, drenaj venos pulmonar aberant.

Valvuloplastia pulmonară percutanată este indicată în stenozele pulmonare izolate în următoarele cazuri:

– gradient transvalvular pulmonar peste 40 mmHg,
– hipertrofie marcată electrocardiografic de VD,
– simptomatologie exprimată prin: fatigabilitate, dispnee.

În cadrul maladiilor congenitale cianogene, valvuloplastia pulmonară este recomandată în:

– existența unui gradient transvalvular pulmonar peste 50 mmHg, debit sanguin pulmonar redus, caracterizat pe radiografia toracopulmonară prin circulație săracă, hipoxemie și policitemie, accentuate și progresive,
– crize hipoxice frecvente.

Deși în această ultimă categorie de malformații valvuloplastia pulmonară este doar un mijloc paliativ de tratament, ea este foarte utilă deoarece asigură un debit pulmonar mai mare, care duce la o mai bună oxigenare, la dispariția crizelor hipoxice și ar preîntâmpina decesul sugarului, făcând posibilă intervenția chirurgicală corectoare într-un al doilea timp.

Tehnica valvuloplastiei pulmonare: valvuloplastia pulmonară percutanată constă în introducerea pe teaca plasată în vena femurală a unei sonde F 5-7 cu gaura terminală până în artera pulmonară, pe care se introduce un arc-ghid metalic rigid până în una din ramurile arterei pulmonare, după care se retrage sonda, iar mandrenul rămâne pe loc. Pe acest mandren se surfilează cateterul-balon de dilatare (F 5-9), care se poziționează la nivelul valvei pulmonare cu ajutorul markerilor existenți pe balon (fig. 9.36).

Alegerea diametrului balonului de dilatare se realizează în funcție de diametrul inelului valvei pulmonare, măsurat angiografic, raportul optim diametru balon/diametru inel valvă pulmonară fiind de 1,2-1,4 pentru valvele pulmonare îngroșate și de 1,5 sau chiar ușor peste în cazul valvelor pulmonare displazice. După dilatarea orificiului pulmonar se măsoară cu o sondă cu o singură gaură gradientul transvalvular pulmonar restant și se apreciază dacă este un rezultat optim sau dacă este necesară schim-

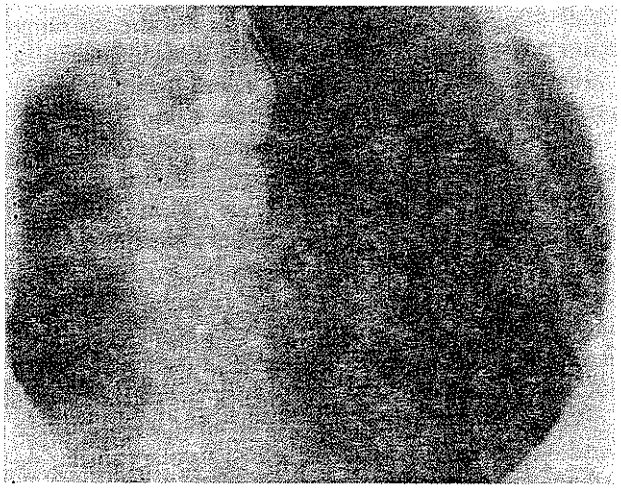


Fig. 9.36 – Stenoză pulmonară valvulară, dilatare cu balon, valvuloplastie pulmonară, aspect angiografic. Se evidenţiază balonul cu incizura la nivelul valvei pulmonare.

barea balonului cu unul mai mare, atunci când gradientul rezidual este prea mare.

Rezultatele imediate şi pe termen lung ale valvuloplastiei pulmonare percutanate atât în stenozele pulmonare izolate, cât şi în cele din cadrul unor malformaţii congenitale complexe cianogene sunt următoarele:

– scăderea gradientului de presiune ventricul drept-arteră pulmonară,
– creşterea debitului sanguin pulmonar,
– scăderea şuntului oximetric dreapta-stânga,
– creşterea oximetriei arteriale periferice,
– posibilitatea remodelării patului vascular pulmonar şi a cavităţilor cardiace stângi,
– ameliorarea cianozei, dispneei şi fatigabilităţii şi o mai bună dezvoltare psihosomatică.

Complicaţiile valvuloplastiei pulmonare sunt în general rare şi frecvent tranzitorii, fără să pericliteze viaţa pacientului. Complicaţiile imediate înregistrate postprocedural pot fi: modificări tranzitorii (hipotensiune, bradicardie, tulburări de conducere, aritmii ca tahicardie sau fibrilaţie ventriculară, oprire cardiacă), ruperea balonului la o presiune crescută de umflare, sângerare la locul de puncţie percutanată.

Complicaţiile tardive mai frecvent întâlnite sunt: ocluzia venei femurale prin tromboza locală în special la nou-născuţi şi sugari mici; insuficienţa valvulară pulmonară, care frecvent este de grad scăzut, putând fi cuantificată prin examen echocardiografic, dar fără să aibă un răsunet hemodinamic asupra ventriculului drept (în cazurile în care insuficienţa pulmonară depăşeşte gradul 2, ventriculul drept răspunde prin dilatarea cavităţii); restenozarea valvei pulmonare este un fenomen rar întâlnit (10%).

O categorie aparte o reprezintă *stenozele de ramuri* ale *arterei pulmonare* care, având peretele vascular cu structură musculară, se dilată la umflarea balonului, după care prezintă foarte frecvent fenomenul de *recoil*. Pentru a se evita aceste impedimente se utilizează stenturi (endoproteze vasculare) care previn revenirea elastică, precum şi restenoza. Studiind evoluţia pe termen lung a acestui tip de stenoze pulmonare s-a constatat că rata restenozei este mare.

Postvalvuloplastie pulmonară, urmărirea pacientului se realizează prin echocardiografie Doppler, pentru urmărirea evoluţiei gradientului. S-a constatat că dacă gradientul rezidual este numai la nivelul valvei, acesta se menţine în timp aproape nemodificat, dar, dacă există şi o reacţie infundibulară asociată, se observă că gradientul scade în timp (săptămâni sau luni) prin reducerea componentei musculare dinamice care este reversibilă.

Valvuloplastia aortică percutanată reprezintă o nouă formulă terapeutică pentru stenoza valvulară aortică la copii şi adolescenţi, având în vedere că implantarea unei proteze la acest nivel va duce la schimbarea ei peste câţiva ani prin creşterea copilului.

Experienţa a arătat că este necesară realizarea divulsiei valvulare numai la nivelul comisurilor, în caz contrar, prin ruperea uneia din cuspidele valvulare se va produce un grad important de insuficienţă aortică, care va duce la decesul pacientului în primele ore postprocedură.

Prima valvuloplastie aortică percutanată cu balon a fost realizată la copii şi adulţi tineri, cu vârsta cuprinsă între 2 şi 17 ani, cu stenoză aortică congenitală, de către Lababidi şi Walls, în 1984. Ulterior, această tehnică a fost extrapolată şi la adulţi cu stenoză aortică valvulară de etiologie reumatismală şi cu calcificări valvulare importante de către Cribier, în 1986.

Stenoza valvulară aortică congenitală poate prezenta diverse variante anatomice a cuspidelor aortice: unicuspide (o structură membranară cu un singur orificiu plasată pe inelul aortic), bicuspide (o singură comisură orizontală care formează o cuspidă anterioară şi alta posterioară), tricuspide (comisurile sunt sudate una sau mai multe, rar se poate întâlni varianta de valve tricuspide, dar cu foiţe valvu-

lare groase şi imobile – valve displazice), cvadricuspide sau multicuspide.

Sudarea uneia sau mai multor comisuri ale valvei aortice duce la crearea unui baraj fix în calea de ejecţie a ventriculului stâng, care duce la copil la o hipertrofie marcată a pereţilor ventriculului stâng. Cu cât gradientul transvalvular aortic este mai mare, cu atât hipertrofia ventriculară este mai marcată, ceea ce va duce în timp la creşterea presiunii telediastolice, printr-o relaxare scăzută a pereţilor.

Cuantificarea severităţii unei stenoze aortice se face pe baza gradientului trasvalvular: largă – cu gradient sub 30 mmHg, medie – între 30-70 mmHg, strânsă – între 70-130 mmHg.

Indicaţiile valvuloplastiei aortice: valvuloplastia aortică percutanată este indicată în special pentru: stenoza valvulară, stenoza subvalvulară diafragmatică în cazuri particulare. Din experienţa acumulată până acum nu este indicată valvuloplastia aortică în tipurile de stenoze supravalvulare şi subvalvulare musculare dinamice (pinten fibromuscular).

Valvuloplastia aortică percutanată este recomandată la orice vârstă, dacă se îndeplinesc următoarele criterii:

– gradient transvalvular aortic peste 50 mmHg,
– semne electrocardiografice de HVS importantă,
– copilul să fie simptomatic cu fenomene de insuficienţă ventriculară stângă.

Trebuie analizată foarte bine funcţia ventriculului stâng înainte de procedură, deoarece o fracţie de ejecţie scăzută poate crea dificultăţi mari postprocedural până la decesul pacientului. Bolile asociate stenozei aortice congenitale cu fracţie de ejecţie scăzută sunt: endomiocardofibroza, asocierea de baraje succesive (stenoza aortică asociată cu coarctaţie de aortă) etc.

Tehnica valvuloplastiei aortice: iniţial se realizează un cateterism de diagnostic, prin care se determină gradientul transvalvular aortic şi funcţia ventriculului stâng. Prin tehnica Seldinger se introduce o teacă pentru venă în vederea monitorizării presiunii în artera pulmonară şi o teacă în artera femurală.

După ce mandrenul a intrat în ventriculul stâng pe el se surfilează şi sonda Pig, prin care se vor măsura presiunea, gradientul transvalvular şi se va putea efectua angiografia, în urma căreia se va stabili diametrul balonului de dilatare în funcţie de diametrul inelului valvular aortic. Se va utiliza un mandren lung, care va fi introdus pe Pig până în ventriculul stâng şi se va retrage sonda, mandrenul rămânând pe loc, pe care se va surfila apoi cateterul cu balon, care se va poziţiona la nivelul valvei aortice prin intermediul markerilor de pe balon.

De menţionat este că alegerea balonului se va face în conformitate cu diametrul inelului valvular, astfel încât raportul dintre ele să fie de 1,0-1,1.

După dilatare se face măsurarea presiunii sistolice din ventriculul stâng şi a presiunii din aortă, putându-se determina gradientul rezidual postprocedural. Se va face de rutină o angiografie în aortă la nivelul valvei pentru a determina dacă postprocedural există insuficienţă aortică şi de ce grad.

Rezultatele imediate ale valvuloplastiei aortice sunt: scăderea gradientului transvalvular aortic, se îmbunătăţeşte funcţia sistolică şi diastolică a ventriculului stâng, se ameliorează simptomatologia, se îmbunătăţeşte calitatea vieţii, realizează un moment hemodinamic mai bun, urmând ca după câţiva ani când s-a terminat perioada de creştere a copilului să se realizeze intervenţia chirurgicală de protezare.

S-a demonstrat că valvuloplastia aortică percutanată cu balon are aceleaşi beneficii cu valvulotomia prin intervenţie chirurgicală şi, în plus, avantajul că nefiind deschis toracele se poate efectua în condiţii mult mai bune intervenţia chirurgicală pentru protezare aortică.

Rezultatele pe termen lung ale valvuloplastiei aortice la copii şi adolescenţi au fost favorabile, rata de restenoză fiind situată spre 20% după câţiva ani de evoluţie, ceea ce este un element care permite o creştere a diametrului inelului valvei aortice, încât să permită la vârsta adultului tânăr protezarea valvulară în condiţii hemodinamice favorabile.

Complicaţiile imediate cel mai frecvent citate sunt: insuficienţa aortică de diverse grade (care este dată de ruperea cuspidei şi nu a comisurilor), tulburări de conducere cu apariţia de blocuri de ramură tranzitorii, ruptura inelului aortic dacă se utilizează un balon supradimensionat, perforarea peretelui ventriculului stâng cu tamponadă cardiacă, rezolvabilă chirurgical, deces.

Aceste complicaţii apar în unele statistici cu o frecvenţă de aproximativ 5%, ceea ce ne îndreptăţeşte să credem că pentru copii beneficiul valvuloplastiei cu balon este mare şi asigură numeroase avantaje.

Valvuloplastia mitrală percutanată este un alt mijloc terapeutic eficient în cazul stenozei mitrale congenitale, chiar şi la copiii de vârste mici.

Deşi la adulţi valvuloplastia mitrală este frecvent utilizată pentru tratamentul stenozei mitrale reumatismale, la copii este mai rar folosită, în principal datorită rarităţii stenozei mitrale congenitale. Stenoza mitrală congenitală şi cordul triatriatum sunt două maladii care realizează un gradient de obicei important pe valva mitrală, cu repercusiuni asupra presiunii din artera pulmonară şi instalarea hipertensiunii pulmonare majore.

La vârsta de câţiva ani aceşti copii au hipertensiune pulmonară majoră şi nu mai pot beneficia de intervenţie chirurgicală, de aceea este necesară o depistare cât mai precoce, încât să se poată institui tratament intervenţional de corectare prin valvuloplastie mitrală, care asigură un flux normal prin valvă. Criteriile de selecţionare a pacienţilor sunt următoarele:

– gradient transvalvular mitral peste 4 mmHg,
– hipertensiune pulmonară moderată sau majoră,
– valvă mitrală suplă, la care să existe comisuri sudate încă de la naştere.

Beneficiile valvuloplastiei mitrale:

– scăderea gradientului transmitral,
– scăderea gradului hipertensiunii pulmonare,
– posibilitatea dezvoltării normale a cavităţii ventriculului stâng, care altfel ar rămâne hipoplazic,
– dezvoltarea psihosomatică ulterioară normală.

Pot fi înregistrate următoarele *complicaţii:* insuficienţa mitrală, care atunci când este de grad mare poate duce la creşterea hipertensiunii pulmonare până la edem pulmonar acut, perforarea ventriculului stâng cu tamponadă cardiacă, crearea unui defect septal interatrial mare cu şunt important stânga-dreapta.

Dilatarea cu balon a coarctaţiei de aortă este un mijloc terapeutic eficient al acestei boli la copii. Prima dilatare cu balon a unei coarctaţii de aortă native (neoperată) a fost efectuată în 1982, demonstrând că este eficientă şi are o rată mică a complicaţiilor.

Tipuri anatomice de coarctaţie de aortă în funcţie de localizare sunt: istmică (pre- sau postductală), toracică inferioară şi abdominală.

După asocierea cu alte malformaţii, coarctaţia de aortă poate fi izolată (ca unică malformaţie) sau asociată cu stenoza aortică valvulară sau supravalvulară, stenoza mitrală, stenoza valvulară pulmonară, persistenţa de canal arterial, defectul septal ventricular etc.

După aspectul anatomic, coarctaţia de aortă poate fi clasificată în: diafragmatică, tubulară, segment hipoplazic, atrezie, seriată (etajată la mai multe nivele).

Indicaţiile angioplastiei cu balon în coarctaţia de aortă sunt: coarctaţia istmică diafragmatică şi segmentele hipoplazice scurte.

Angioplastia cu balon se poate realiza în aceeaşi măsură la coarctaţii native (neoperate), cât şi postoperator, la câţiva ani, când a apărut restenoza. Este contraindicată dilatarea cu balon în următoarele cazuri: segmente hipoplazice lungi şi anevrisme de aortă sub nivelul coarctaţiei.

Se poate recurge la dilatare cu balon în orice coarctaţie istmică diafragmatică care are:

– gradient peste 40 mmHg,
– hipertensiune arterială secundară simptomatică,
– circulaţie colaterală importantă (este semnificativă hemodinamic).

Tehnica dilatării cu balon a coarctaţiei de aortă: pe teaca femurală se introduce o sondă şi mandren drept pentru a facilita traversarea stenozei. După traversare se măsoară presiunile deasupra şi sub nivelul coarctaţiei, pentru a se determina gradientul iniţial şi apoi se efectuează o angiografie cu substanţă de contrast pentru determinarea diametrului balonului (fig. 9.37).

Alegerea corectă a diametrului balonului este foarte importantă şi se face în raport de 1/1 faţă de diametrul aortei toracice inferioare la nivelul diafrag-

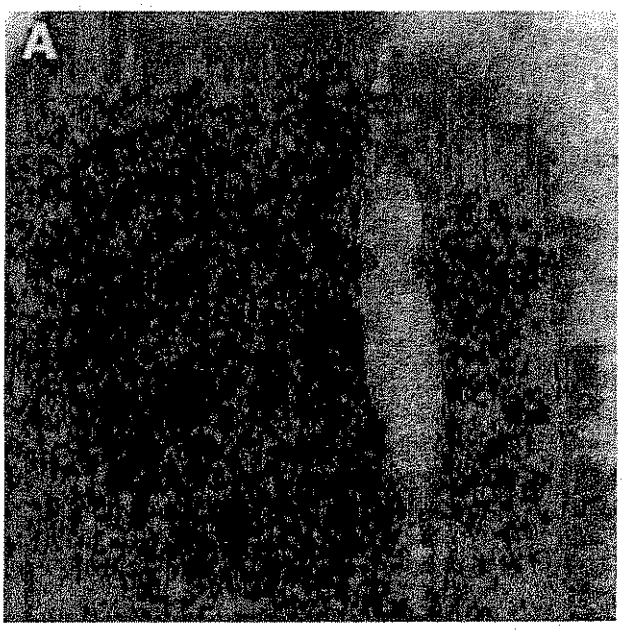


Fig. 9.37 – Coarctaţia de aortă, aspect angiografic. Balon de 15 mm diametru poziţionat la nivelul istmului aortic, evidenţiindu-se incizura la nivelul coarctaţiei de aortă.

mului. Prin sonda de diagnostic se introduce un mandren lung, rigid, pe care se va introduce ulterior balonul-cateter corespunzător şi se va poziţiona la nivelul stenozei. În timpul umflării balonului se va observa o incizură pe balon care va dispărea odată cu umflarea completă a acestuia; în acest moment coarctaţia este desfăcută, dacă nu există fenomenul de recoil elastic. Se retrage balonul şi se introduce sonda pentru a se măsura gradientul restant şi a se efectua angiografia de control pentru a identifica eventualele complicaţii.

Am menţionat că în unele situaţii particulare se poate realiza angioplastie cu balon şi pentru segmentele hipoplazice scurte, dacă există protecţie de stent (endoproteza vasculară).

Avantajele angioplastiei cu balon în coarctaţia de aortă sunt următoarele:

– scăderea sau dispariţia gradientului la nivelul coarctaţiei,

– scăderea valorilor tensionale cu revenirea la valori normale a presiunii arteriale sistemice,

– evitarea complicaţiilor ulterioare datorate în principal HTA secundare.

Dilatarea cu balon poate fi efectuată la orice vârstă, de la câteva zile în cazurile în care se asociază insuficienţa cardiacă, care duce în timp la cedarea cordului stâng şi deces, până la vârsta adolescenţei.

Complicaţiile sunt citate ca fiind rare (3-4%) dacă este respectată tehnica corectă.

Complicaţiile imediate pot fi: disecţia peretelui aortei, care poate fi remediată prin implantarea unui stent la locul disecţiei, ruptura peretelui aortic, care poate duce la deces, anevrism de aortă, care se formează sub ochii practicianului, cu risc mare de rupere şi care necesită o intervenţie chirurgicală de urgenţă.

Complicaţiile tardive sunt: anevrism dezvoltat în timp la locul dilatării, restenoza, care apare la câţiva ani de la angioplastie, în special când aceasta a fost făcută la vârste foarte mici (zile sau luni). Rata de restenoză este mică pentru coarctaţiile diafragmatice şi apare datorită utilizării unui balon subdimensionat faţă de diametrul aortei când copilul a crescut.

Aceste beneficii şi rata scăzută a complicaţiilor fac din angioplastia percutanată cu balon un mijloc terapeutic eficient în tratamentul coarctaţiei de aortă la copil.

Septostomia cu balon este un mijloc terapeutic paliativ utilizat în transpoziţia necorectată de mari vase cu sept interatrial intact sau restrictiv, în care nu se realizează un amestec de sânge suficient între cele două circulaţii, astfel încât aorta are o saturaţie periferică foarte scăzută.

Deşi este o malformaţie în care mortalitatea este foarte crescută, septostomia poate constitui o alternativă de scurtă durată pentru prelungirea supravieţuirii sugarului. Crearea unei comunicări interatriale prin septostomie cu balon reprezintă o metodă terapeutică alternativă cu rol paliativ (fig. 9.38, 9.39), care precedă operaţia corectoare, switch arterial.

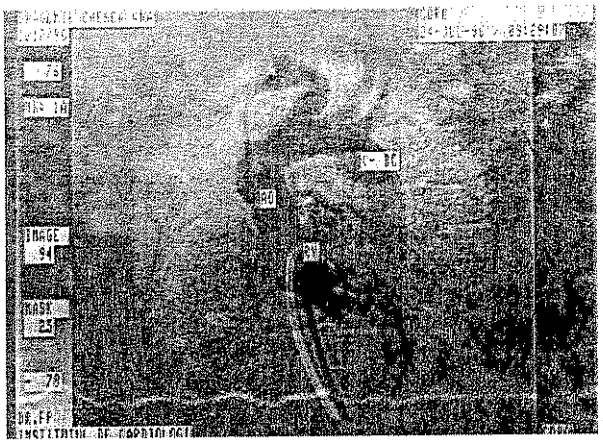


Fig. 9.38 – Transpoziţie necorectată de mari vase, la un nou-născut de 5 zile, imagine angiografică. Ventriculografia dreaptă evidenţiază originea aortei din ventriculul drept.

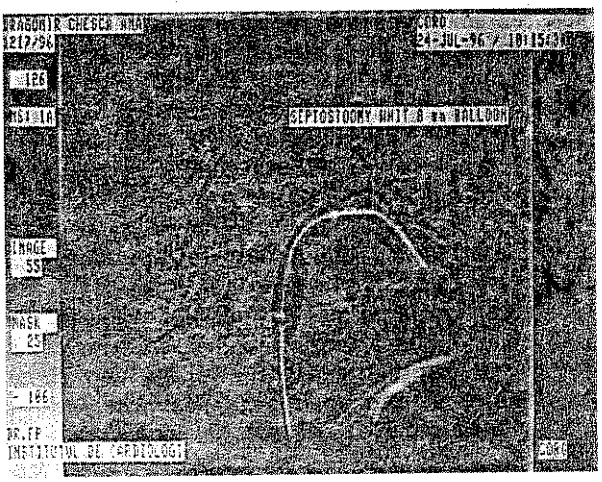


Fig. 9.39 – Transpoziţie necorectată de mari vase, cazul din fig. 9.38, la care s-a practicat atrioseptostomie. Balon de septostomie de 8 mm diametru umflat la nivelul septului interatrial.

Sistemul de închidere a defectului septal interatrial este utilizat pentru închiderea *defectelor septale interatriale tip ostium secundum, care nu asociază alte malformaţii cu şunturi intracardiace sau drenaj venos pulmonar aberant.*

Sistemul de ocludere a devenit o metodă nesângerandă alternativă chirurgiei cardiace, care este mai bine tolerată de către copii, având riscuri scăzute la implantare. Există diverse tipuri de *device-uri*, fiecare având avantaje şi dezavantaje în utilizare, dar cel mai nou şi cu caracteristici net superioare este sistemul de închidere Amplatzer, care constă în două umbrele de diametre diferite şi o piesă intermediară, astfel încât după implantare nu rămâne şunt oximetric stânga-dreapta restant. Tratamentul postimplantare constă din administrare de aspirină timp de 3 luni, perioadă în care se realizează epitelizarea device-ului.

Sistemul de închidere a persistenţei canalului arterial: canalul arterial permeabil poate fi tratat şi prin metode intervenţionale, care constau în implantarea unor sisteme (ocludere) la nivelul canalului arterial, care să producă cheag în interiorul lui şi prin epitelizare să ocluzioneze complet canalul şi să nu se mai evidenţieze la acest nivel şunt oximetric.

Sistemele de ocludere ale canalului arterial pot fi împărţite în:

– spiralele Jakson detaşabile, utilizate în special pentru canalele de diametre mici, care prezintă de obicei stenoză la intrarea în artera pulmonară;

– umbrele Bard, utilizate pentru canalele cu diametre mai mari.

Aceste sisteme nu sunt utile pentru canalele cu diametre mari, cu şunt important stânga-dreapta şi hipertensiune pulmonară moderată sau majoră. Se subliniază că ele sunt introduse pe cale arterială (cateterism arterial).

Embolizarea de fistule arteriovenoase: fistulele arteriovenoase congenitale, precum şi arterele bronşice care se comportă ca derivaţii arteriovenoase în cadrul tetralogiei Fallot pot fi ocluzionate temporar sau definitiv, fără intervenţie chirurgicală utilizând următoarele tipuri de materiale:

– Gelaspon, care este utilizat pentru embolizările temporare, astfel încât în timpul intervenţiei chirurgicale ulterioare să nu sângereze abundent.

– Spiralele Gianturco, care sunt folosite în embolizările permanente pentru fistule arteriovenoase, teratoame, artere bronşice în tetralogia Fallot etc.

Cardiologia intervenţională este un domeniu relativ nou care poate rezolva unele malformaţii congenitale încât să nu mai fie necesară intervenţia chirurgicală, iar evoluţia pe termen lung a demonstrat că rezultatele obţinute sunt foarte promiţătoare.

Bibliografie

NEUSS M.B. LE T.P., GRABITZ R.G., HAGEL K.J., REDEL D.A.: Interventional ductal closure in low weight infants. Cardiol. Joung 1996; 6(supl. 1): S6.

QURESHI S.A., TYNAN M., ROSENTHAL E., BRZEZINSKA G.: Stent implantation in aortic coarctation. Cardiol. Young 1995; 5(supl. 1): S 22.

SIDERIS E.B., LEUNG M., YEAN J.H., LOCHAN R., WORMS A.M., REY C.: Occlusion of large atrial septal defects with a centering buttoned device. Am. Heart. J. 1996; 131: 356-59.

THANOPOULOS B.D., TSAUSIS G.S., LASKARI C., VERKIOU A.: Closure of atrial septal defects with the Amplatzer occluder device. Kardiologija (Belgrade) 1997; 18(supl. 1): 16.

TYNAM M.: Techniques and results of catheter closure of patent arterial duct. Kardiologija (Belgrade) 1997; 18(supl. 1): 7.

VEYRE P, BOZIO A., JACTEUR MONROZIER D., SASSOLAS F., RESCL D.: Comparison of angioplasty and surgery for postoperative coarctation of the aorta. Cardiol. Young 1996; 6(supl. 1): 2.

WADA TAKASHI: Basic and advanced visual cardiology. Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1991, p. 1-288.

Modalităţi evolutive precoce în cordul congenital operat la copil

Carmen Ciofu

Creşterea numărului de cazuri de copii cu cord congenital care sunt supuşi intervenţiei chirurgicale operatorii, utilizându-se circulaţia extracorporală (CEC), impune informarea medicilor pediatri practicieni asupra unor posibile modalităţi evolutive postoperatorii. Aceste cunoştinţe trebuie să treacă din domeniul circumscris al secţiei de reanimare şi terapie intensivă postoperatorie în rândul tuturor celor care asistă sănătatea copilului.

Evaluarea postoperatorie ideală a copilului cu boală congenitală de cord presupune cunoaşterea leziunii anatomice complete (date clinice, echografice şi de cateterism), a consecinţelor defectului ana-

tomic asupra funcţiei celorlalte organe şi sisteme (funcţia ventriculului stâng, valoarea presiunii arteriale pulmonare, oxigenarea, deficitul staturoponderal), regimul de anestezie şi durata opririi circulaţiei (majoritatea complicaţiior postoperatorii sunt în directă relaţie cu acest timp), detalii privind intervenţia, potenţiale defecte reziduale (şunt rezidual sau defecte anatomice cunoscute numai în momentul intervenţiei şi rămase nerezolvate chirurgical etc). Urmărirea postoperatorie necesită o echipă în care chirurgul cardiovascular, intensivistul, anestezistul şi pediatrul conlucrează armonios.

Scăderea funcţiei ventriculului stâng constatată postoperator nu este în mod obligatoriu consecinţa CEC, ci ea poate fi anticipată preoperator, identificată şi asistată. Părerea generală izvorâtă din experienţa clinică pe loturi mari de copii este aceea că insuficienţa cardiacă postoperatorie este mai frecvent cauzată de leziuni anatomice reziduale decât de efectul intervenţiei chirurgicale şi al CEC (post-pump syndrome).

Toate organele şi sistemele pot fi afectate de oprirea circulaţiei şi preluarea acestor sarcini de către „pompă". Iată enumerarea neexhaustivă a acestor posibile complicaţii (tabelul 9.I).

TABELUL 9.I

COMPLICAŢII POSIBILE ALE CIRCULAŢIEI EXTRACORPORALE

1. **Sistem nervos**
   - sechele neurologice
   - convulsii (4-25%)
2. **Aparat cardiovascular**
   - sindrom de debit cardiac scăzut (low out-put syndrome, post-pump syndrome)
   - sindrom postpericardotomie
   - tulburări tromboembolice
   - tulburări de ritm:
     - aritmii atriale tranzitorii
     - aritmii joncţionale
     - disfuncţia nodului sinusal
3. **Aparat respirator**
   - paralizie de diafragm
   - creşterea rezistenţei pulmonare la flux
   - stridor postextubaţie
   - edem pulmonar acut
   - epanşament pleural (după chirurgia reparatorie care presupune ventriculotomie dreaptă)
4. **Aparat renal**
   - insuficienţă renală acută (> 180 minute by-pass)
   - necroză tubulară renală
5. **Aparat digestiv**
   - ulcer sângerând
   - enterocolită ulceronecrotică (chirurgia neonatală)
6. **Infecţii**
   - febră neinfecţioasă (6 zile)
   - sepsis postoperator
   - endocardită bacteriană
   - mediastinită
7. **Teste inflamatorii pozitive** (fără infecţie concomitentă identificată) asociată sau nu cu epanşament pleuropericardic.

Riscul neurologic: afecterea sistemului nervos la un copil cu cord congenital operat poate fi fără relaţie cu intervenţia chirurgicală, ci doar consecinţa unor anomalii anterioare (care necesită o inventariere complexă preoperatorie). Ele se pot datora unor complicaţii legate de boala congenitală însăşi, cum ar fi embolia paradoxală, efectul cianozei cronice, abcesul cerebral etc. Se recunoaşte însă şi existenţa unor complicaţii neurologice legate direct de durata opririi circulaţiei. Într-un studiu recent (1995) efectuat pe 161 sugari şi copii operaţi cu CEC s-a constatat că disfuncţiile cognitive şi neurologice atribuabile intervenţiei chirurgicale nu se înregistrează decât dacă oprirea circulaţiei a depăşit 50 minute. Într-o altă statistică, care se referă numai la sugari (100 intervenţii chirurgicale consecutive), incidenţa generală a convulsiilor a fost de 15% (excluzându-se infecţiile sistemului nervos sau anomaliile metabolice). Tulburări motorii de tip hiperchinetic sau dischinezii orofaciale au fost înregistrate la 11% dintre sugari. Unii bolnavi au fost încadraţi în tulburări coreiforme (11%). Hipotonia s-a semnalat la 68% dintre sugari la sfârşitul primei săptămâni după operaţie, în relaţie directă cu gradul de hipotermie. 7% dintre sugari au avut sindrom piramidal unilateral care nu a putut fi corelat cu nici unul din variabile. Echografia transfontanelară preoperatorie sau chiar CT cerebrală sunt absolut necesare pentru evaluarea anomaliilor sistemului nervos anterioare intervenţiei chirurgicale. Postoperator, cele mai frecvente modificări echografice includ creşterea volumului ventriculilor cerebrali, hemoragii focale sau zone de infarct cerebral. Sunt destul de puţine studii care au evaluat prospectiv disfuncţia neurologică la sugarul cu cord operat, după o corectă evaluare preoperatorie. Cea mai probabilă relaţie este cea legată de durata de peste 60 minute a hipotermiei. Se admit următoarele cauze care să explice simptomatologia neurocognitivă postoperatorie la sugar şi copil: ischemie şi hemoragii focale (cea mai comună patogenie), embolii cerebrale (în perioada de redistribuţie a circulaţiei de către pompă), vasoconstricţie cerebrală (după hipoxie, hipotensiune şi oprirea circu-

laţiei). Pentru sugarii cu boli congenitale cianogene sunt posibile leziuni ale ganglionilor bazali chiar postoperator, dar un studiu publicat în 1998 sugerează un prognostic funcţional rezervat pentru coreoatetoza postoperatorie, produsă de injuria hipoxic-ischemică, prin tulburări de distribuţie ale fluxului sanguin cerebral.

Riscul de scădere a debitului cardiac (low cardiac output states, post-pump syndrome) este recunoscut ca modalitate de evoluţie postoperatorie precoce. Acesta este atribuit preponderent leziunilor anatomice reziduale, necunoscute preoperator sau necorectate total intraoperator, şi mai puţin ventriculotomiei propriu-zise, efectului ischemiei miocardice după clamparea aortei sau hipotermiei. Evaluarea scăderii funcţiei cardiace se face clinic prin monitorizarea tensiunii arteriale (tendinţa la scădere), a debitului urinar (tendinţa la scădere) şi a ineficienţei perfuziei tisulare (scăderea temperaturii membrelor, apariţia acidozei metabolice). Aportul ecocardiografiei pentru măsurarea performanţei ventriculului stâng (FE[1]), inclusiv contractilitatea, poate fi esenţial. Se exclude de asemenea prezenţa epanşamentului pericardic, care poate fi sesizată foarte precoce. Se va ţine seama de faptul că FE este dependentă de postsarcină, iar FS[2] de presarcină.

Una dintre cele mai tipice situaţii se referă la copilul operat pentru tetralogie Fallot, care suferă o ventriculotomie dreaptă pe un ventricul drept hipertrofiat şi compliant şi care postoperator primeşte un volum sanguin mare, amplificat de posibila insuficienţă valvulară pulmonară. Unii cercetători recomandă să se păstreze în aceste cazuri foramen ovale persistent, prin care să fie posibil un şunt rezidual dreapta-stânga, care, deşi poate întreţine o cianoză reziduală, permite menţinerea unui debit ventricular stâng apropiat de valori optime. În caz contrar, disfuncţia ventriculului drept poate compromite umplerea ventriculului stâng cu scăderea debitului cardiac. Acest concept este aplicabil copilului de vârstă mare supus după momentul optim intervenţiei corectoare pentru tetralogie Fallot (situaţie relativ frecvent întâlnită în ţara noastră). Imediat postoperator suportul farmacologic al disfuncţiei ventriculare îl reprezintă dopamina şi dobutamina. Dopamina este indicată în cazurile cu debit cardiac scăzut, hipotensiune arterială medie şi scăderea perfuziei renale. Dozele prediatrice recomandate postoperator sunt 15 μg/kg/minut. Dobutamina, o amină simpaticomimetică sintetică, este un agonist β_1-receptor, cu acţiune neglijabilă pe circulaţia periferică. Este recomandată în tratamentul disfuncţiei miocardice, fără hipotensiune arterială asociată. Acţiunea inotrop pozitivă se realizează fără scăderea activităţii cronotropice şi fără potenţial aritmogen. Pentru sugar şi copil doza recomandată este de 2,5 μg/kg/minut, dar efectul tahicardizant îi limitează utilizarea la copilul operat.

Atenţia intensiviştilor este îndreptată către inhibitorii de fosfodiesterază, de tip Milrinone, agent inotrop pozitiv neglicozidic şi nonsimpatomimetic, care îşi exercită efectul prin creşterea cantităţii de cAMP în miocard, independent de receptori. Se notează şi un efect vasodilatator asociat. Doza de încărcare este de 3-4,5 mg/kg sau o perfuzie continuă cu o doză de 5-15 μg/kg/minut. Efectul principal constă din creşterea indicelui cardiac (prin efect inotrop pozitiv). Este un medicament de a doua opţiune după dobutamină în tratamentul disfuncţiei ventriculului stâng survenite postoperator. Pentru perioada ulterioară, derivaţii de digoxină pot fi utilizaţi cu succes (lanoxin 0,01-0,02 mg/kg/zi). Medicul pediatru cardiolog nu va pierde din vedere riscul crescut de toxicitate al preparatelor digitalice asupra miocardului supus recent traumei operatorii.

Dintre agenţii farmacologici care reduc postsarcina, cea mai mare experienţă din ţara noastră s-a obţinut cu captopril, 3 mg/kg/zi. Medicamentele β-blocante (propranolol), deşi au un efect antihipertensiv remarcabil datorită efectului inotrop negativ, vor fi utilizate doar cu rezerve la copilul cu cord operat. Obişnuit se asociază digoxin + captopril ± furosemid în stările postoperaorii cu debit cardiac scăzut.

Tulburările de ritm postoperatorii pot fi minore (disfuncţii ale sinusului atrial), dar uneori impun pacing temporar (evaluarea pentru această măsură terapeutică se face de obicei a 7-a - a 10-a zi). Blocul major de ramură dreaptă este o constantă a tuturor copiilor operaţi pe cord deschis. Uneori se remarcă pierderea sincroniei atrioventriculare şi tahicardie joncţională ectopică, care poate fi greu tolerată hemodinamic şi necesitatea unei cardioversii externe este citată pentru unele situaţii clinice particulare. Dacă nu există impact hemodinamic, cea mai bună atitudine este expectativa. Frecvent aceste tulburări de ritm au caracter autolimitat.

Sindromul postpericardotomie a fost descris după primele intervenţii chirurgicale pentru stenoza mitrală (1952) şi s-a crezut atunci că reprezintă reşuta reu-

[1] FE – fracţie de ejecţie.
[2] FS – fracţie de scurtare.

matismului articular acut. Multiple teorii privind etiopatogenia sindromului sunt disputate în literatură, de la posibila infecţie virală, chiar bacteriană, până la efectul delator al sângelui aflat la nivelul sacului pericardic. Teoria unei patogenii autoimune este acceptată de un număr mare de autori. Se aduce ca argument observaţia că sindromul postpericardotomie apare mai frecvent la copilul mare şi adolescent şi mult mai rar la sugar şi copilul mic. Tabloul clinic este foarte variabil, de la asimptomatic (descoperire echocardiografică), la semne de tamponadă (fig. 9.40, 9.41). Febra şi prezenţa reactanţilor de fază acută însoţesc inconstant epanşamentul pericardic. Modificările ECG sunt nespecifice. Majoritatea autorilor vorbesc de caracterul autolimitant al sindromului postpericardotomie, dar practica clinică aduce în discuţie şi necesitatea tratamentului (derivate de aspirină, antiinflamatorii nesteroidiene, prednison 2 mg/kg în prima săptămână, cu scăderea progresivă a dozei în următoarele 2-3 săptămâni). Tamponada cardiacă poate impune drenaj pericardic (10-20 cm^3/kg) sau chiar pericardectomie. Sedarea copilului mic este obligatorie în timpul manevrei de drenaj.

În cadrul aceleiaşi entităţi, denumită generic sindrom postpericardotomie, epanşamentul pericardic poate fi asociat şi cu epanşament pleural, uni- sau bilateral. Acesta se poate dezvolta cu sau fără epanşament pericardic concomitent (fig. 9.42, 9.43).

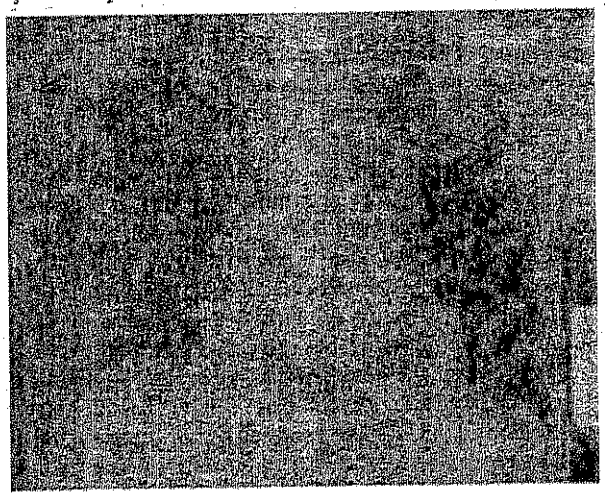


Fig. 9.40 – Sindrom postpericardotomie, aspect radiologic de epanşament pericardic postoperator. Băiat în vârstă de 12 ani cu defect septal atrial tip ostium secundum şi stenoză pulmonară strânsă (gradient stenotic 169 mmHg), care, în urma corecţiei chirurgicale a malformaţiei cardiace cu circulaţie extracorporală, dezvoltă epanşamentul pericardic asimptomatic.

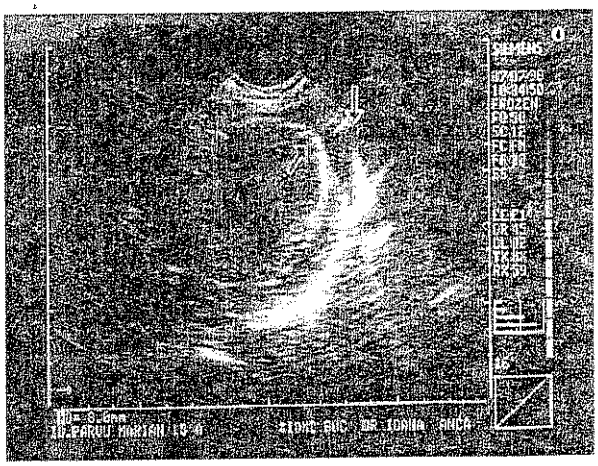


Fig. 9.41 – Sindrom postpericardotomie, cazul din fig. 9.40. Examenul echografic 2D confirmă prezenţa epanşamentului pericardic. (Colecţia IOMC, Dr. Ioana Anca.)

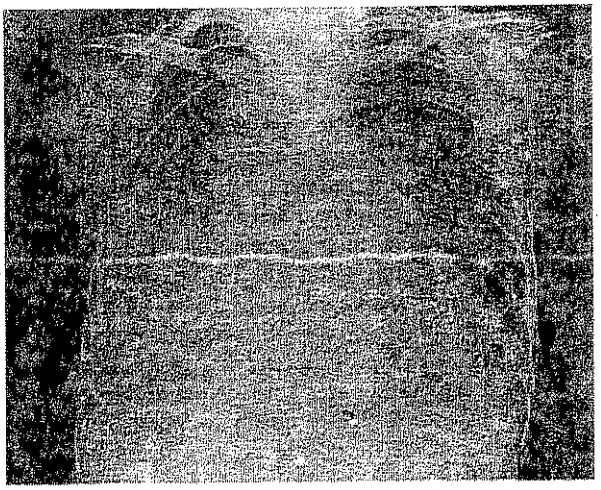


Fig. 9.42 – Sindrom postpericardotomie, aspect radiologic. Pentalogie Fallot operată la vârsta de 8 ani. Gradientul de presiune între ventriculul drept şi artera pulmonară a fost de 90 mmHg (confirmat prin cateterism cardiac). În a 5-a zi postoperator apare epanşament pleural la nivelul hemitoracelui drept.

Autorul acestui articol a fost confruntat cu epanşament pleural de volum remarcabil şi cu durata de peste 45 zile postoperator, care a necesitat drenaj repetat şi corticoterapie. În experienţa personală, epanşamentul pleural a fost întâlnit doar la copiii cu tetralogie/pentalogie Fallot, operaţi după vârsta de 4 ani.

Toate aparatele şi sistemele pot suferi după actul chirurgical şi CEC.

Insuficienţa renală acută survine dacă timpul de by-pass a depăşit 180 minute sau dacă debitul car-

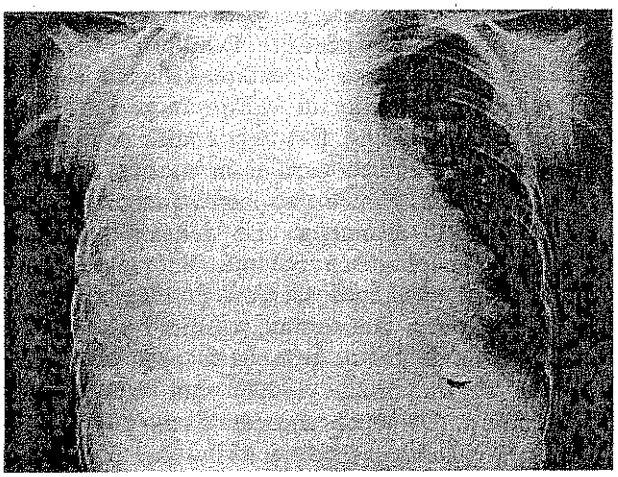


Fig. 9.43 – Sindrom postpericardotomie, cazul din fig. 9.42. Epanşamentul pleural a crescut remarcabil în volum, deplasând mediastinul; s-a practicat evacuarea epanşamentului pleural prin toracenteze repetate, a fost asociat tratament corticosteroid. Cantitatea de lichid s-a autolimitat după 45 zile, evoluţia ulterioară a fost foarte bună.

diac a scăzut îngrijorător. Existenţa unei disfuncţii renale preoperatorii creşte riscul acestei potenţiale complicaţii. Gravitatea sindromului impune chiar recurgerea la metode de dializă extrarenală (ureea >100 mg/dl, tulburări electrolitice ameninţătoare de viaţă, cum ar fi hiperkaliemia sau acidoza metabolică intratabilă)

Enterocolita ulceronecrotică (EUN) se semnalează în chirurgia cardiacă a nou-născutului, tubul digestiv al acestuia fiind în mod particular foarte sensibil la stresul realizat de hipoperfuzie şi hipoxie.

Infecţia este o eventualitate ce nu va fi subestimată în urmărirea postoperatorie a copilului cu cord congenital operat. Se acceptă o febră neinfecţioasă în primele 6 zile postoperator, dar cea mai temută eventualitate este endocardita bacteriană. De obicei copiii sunt supuşi unei duble intervenţii invazive - cateterism cardiac, urmat la interval relativ scurt (2-4 săptămâni) de intervenţia chirurgicală cu CEC. Ambele proceduri sunt considerate factori de risc pentru endocardita bacteriană, astfel că tratamentul antibiotic postoperator se impune pentru profilaxia acesteia (amoxicilină + acid clavulanic, cefalosporine de generaţiile II-III, timp de 5-10 zile). Medicul pediatru va fi alert la existenţa febrei, dar şi a reactanţilor de fază acută pozitivi, chiar dacă vizualizarea echocardiografică a vegetaţiei sau hemoculturile pozitive (criterii majore de diagnostic Saiman) nu permit încadrarea cazului în diagnosticul de endocardită. În condiţiile particulare ale ţării noastre, în care infecţia nozocomială este greu de evitat, tratamentul antibiotic postoperator devine necesar în toate cazurile.

Reactanţii de fază acută pozitivi sunt frecvent identificaţi în evoluţia postoperatorie precoce a copilului cu cord congenital operat. Ei nu se asociază totdeauna sindromului postpericardotomie (cu care coexistă uneori) şi nici nu însoţesc stări infecţioase (bacteriene) demonstrabile. Ca şi celelalte „evenimente" survenite postoperator precoce, au caracter autolimitant, fiind martorii eliberării citokinelor inflamatorii în perioada de reperfuzie a miocardului (după CEC).

Supravegherea pediatrică activă a copilului cu boală congenitală de cord operată este obligatorie. Familia şi medicul vor avea satisfacţia să remarce o îmbunătăţire remarcabilă a stării de nutriţie, progrese psihomotorii rapide şi o foarte bună adaptare funcţională, mai ales în cazurile operate în timp util. Alertă specială necesită tulburările de ritm cu debut tardiv survenite la foştii operaţi pentru tetralogie Fallot. Numărul copiilor operaţi cu CEC este în continuă creştere. Se vor adăuga în timp şi copiii supuşi transplantului de cord şi medicul pediatru trebuie să fie pregătit să poată asista cu profesionalism această nouă categorie de pacienţi.

Bibliografie

CIOFU C., IAGĂRU N., ANCA I., PĂTRUŢ M., BUTUŞINĂ: Evaluation of postoperative short- term outcomes in infants and children with congenital heart disease. Turk. Pediatr. 1998; 40(suppl. 46).

CIOFU C., IAGĂRU N., ANCA I.: Modalităţi evolutive precoce în cordul congenital operat la copil. Rev. Rom. Cardiol. 1998; 8(2): 111.

CIOFU C.: Evoluţia postoperatorie în malformaţii congenitale de cord la copil. Med. modernă (Bucureşti) 1998; 5(4): 175-177.

EMMANOUILIDES G.C., ALLEN H.D., RIEMENSCHNEIDER T.A., GUTGESELL H.P. (eds.): Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, including the Fetum and Young Admet. Vol. I. Williams and Wilkins, 1995, p. 398-438, 480-494, 554-567.

HANEDA K., ITOH T. TOGOT, OHIUTI M., MOHRI H.: Effects of cardiac surgery on intellectual function in infants and children. Cardiovasc. Surg. 1996; 4(3): 303-307.

HOLDEN K.R., SERRIONS J.C., CUVE J., WHITCOMB D.S., SADE R.M.: Neurologic outcomes in children with post pump choreo-athetosis. J. Pediatr. 1998; 131(1): 162-164.
MILLER G., EGGLI K.D, CONTANT CH.: Postoperative neurologic complications after open heart surgery on young infants. Arh. Pediatr. Adolesc. Med. 1995 (July); 149: 364-368.
NEWBURGER J.W., JONES R.A., WERNOVSKY G.: A comparation on the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. New Engl. J. Med. 1993; 329: 1057-1064.

Transplantul de cord la copil

Carmen Ciofu

Primul transplant de cord din lume a fost efectuat în Africa de Sud de către Christian Barnard în anul 1967. Doar 3 zile mai târziu s-a efectuat şi primul transplant de cord la un nou-născut de 18 zile.

Transplantul de cord se constituie din anii '80 ca o metodă alternativă, „eroică", pentru rezolvarea unor cardiopatii aflate deasupra resurselor unor metode terapeutice medicochirurgicale dintre cele mai sofisticate. Două categorii de copii intră în discuţie, şi anume: copilul mare, cu insuficienţă cardiacă intratabilă, prin cardiomiopatie idiopatică şi nou-născutul cu malformaţie congenitală complexă (hipoplazie de cord stâng).

Problemele etice, tehnice şi de supraveghere postoperatorii sunt diferite pentru cele două categorii de vârstă. Cea mai mare experienţă a transplantului de cord la nou-născut aparţine Universităţii „Loma Linda" din California (1990).

Indicaţiile transplantului de cord la nou-născut sunt bolile congenitale de cord complexe, dintre care hipoplazia de cord stâng este cea mai frecventă opţiune, urmată de cardiomiopatie şi tumori intracardiace. Până în anul 1993 se efectuaseră deja > 100 transplanturi de cord la nou-născut, cu o rată de supravieţuire după 3 ani de 75%.

Evaluarea pretransplant a recipientului necesită o analiză multidisciplinară: echocardiografie, echo Doppler, cateterism cardiac cu evaluarea rezistenţelor pulmonare pentru precizarea diagnosticului anatomic şi funcţional al aparatului cardiovascular. Se adaugă bilanţul funcţiei renale şi neurologice, cercetarea posibilelor infecţii transmise transplacentar, HLA. Evaluarea psihosocială şi o lungă convorbire cu părinţii sunt absolut obligatorii. Nu vor fi incluşi sugarii cu hipertensiune pulmonară severă sau insuficienţă organică multiplă, ca şi copiii infectaţi viral sau bacterian (şi nevindecaţi). Echilibrul psihologic perfect al familiei este o condiţie obligatorie.

Problema donatorilor de organe în pediatrie este extrem de delicată. Au fost deja codificate criteriile care permit încadrarea cazului în moarte cerebrală şi cea de moarte clinică (susţinerea funcţiilor vitale doar cu ajutorul aparatelor). Un donator de organe trebuie să îndeplinească criteriile de moarte cerebrală, dar să aibă cord sănătos. Problema concordanţei dintre talia donatorului şi primitorului este o altă problemă delicat de rezolvat în pediatrie. Unele diferenţe de dimensiune (30%) sunt acceptate de către chirurg. Deoarece anencefalii nu pot fi evaluaţi după criteriile acceptate, ei nu pot fi donatori de organe. Ordinea în care se fac ligaturile pentru implantarea grefei este următoarea: atriul stâng, aorta, atriul drept, artera pulmonară. Se utilizează izoproterenol, dobutamină sau dopamină, pentru a ajuta funcţia organului implantat. Se notează ca posibilă disfuncţia ventriculară dreaptă imediat postoperator, care poate fi severă dacă preexistă hipertensiune pulmonară. Prevenirea rejetului de grefă se face cu medicaţie imunosupresivă (corticosteroizi, ciclosporină, anticorpi monoclonali împotriva limfocitelor T3). În ciuda acestor măsuri, rejetul de grefă este pricipala complicaţie a transplantului de cord la copil, cu incidenţă maximă în primele 3 luni după transplant.

Rejetul de grefă este identificat clinic, echocardiografic şi prin biopsie endomiocardică. Primele semne clinice sunt fatigabilitatea, scăderea apetitului şi tahicardia. Echocardiografic se constată scăderea forţei de contracţie a miocardului, regurgitare valvulară, lichid în pericard. Pe ECG apar extrasistole atriale şi ventriculare considerate semnal de alarmă pentru rejetul de grefă. Standardul de aur rămâne biopsia endomiocardică, metodă invazivă care presupune anestezie generală, risc de perforaţie ventriculară. Se practică cel puţin o dată în primele 6 luni după intervenţie. Sunt necesare minimum 5 fragmente recoltate din diferite zone (sept, apex). Rezultatul histologic negativ permite sistarea corticoterapiei. Nou-născuţii tolerează mai bine grefa decât vârstele mai mari şi necesită un timp mai scurt terapie imunosupresivă. Există noţiunea de rejet vascular pentru a explica leziunile coronariene de tip ateromatos întâlnite după 5 ani de la operaţie la 30-50% dintre copiii şi adolescenţii cu transplant de

cord, ceea ce limitează supravieţuirea acestora. Microscopic se constată proliferarea intimei cu menţinerea intactă a limitantei elastice interne. Leziunea diferă de ateroscleroza „naturală".

Terapia imunosupresivă prelungită creşte morbiditatea prin infecţii cu germeni oportunişti (foarte frecvent, infecţia cu virus citomegalic-BIC) sau boli limfoprofilerative.

Toţi sugarii cu transplant de cord au un ritm de creştere încetinit faţă de standardele pentru vârstă, dar la vârsta şcolară au performanţe neuropsihomotorii care le permit o bună adaptare. Rezultatele imediate sunt încurajatoare, supravieţuirea variind între 70-84%. Unii autori apreciază că bolnavii dispun de o bună calitate a vieţii, alţii consideră că supravegherea medicală activă şi minuţioasă pe care o presupune perioada postoperatorie, ca şi tratamentul imunosupresiv continuu influenţează nefavorabil confortul familiei şi al copilului. Atât timp cât nu există un marker biochimic pentru rejetul de grefă, supravegherea activă presupune repetate cateterisme şi biopsii endomiocardice (la interval de 6 luni), care pot deveni traumatizante (fizic şi psihic).

Cordul transplantat trebuie să crească odată cu noua gazdă şi să se adapteze funcţional efortului de creştere a acesteia.

Transplantul de cord la copil şi adolescent. Orice pacient cu cardiomiopatie dilatativă, care se deteriorează funcţional iremediabil în ciuda tratamentului corect aplicat, este candidat pentru transplant de cord. Deteriorarea funcţională miocardică a fost codificată astfel: scăderea fracţiei de ejecţie cu 10% sau mai mult pe lună, creşterea presiunii atriale drepte (medii) la ≥ 5 mmHg, creşterea presiunii atriale medii în artera pulmonară, „căderea" indexului cardiac ≥ 30%; internări repetate în spital impuse de persistenţa simptomelor sau tulburări de ritm (mai mult de 3 internări cu 3 luni înainte de a fi inclus pe lista de aşteptare pentru transplant).

Această grupă de vârstă beneficiază şi de retransplantul de cord efectuat pentru apariţia bolii coronariene posttransplant.

Principiile de urmărire posttransplant sunt aceleaşi ca pentru vârstele mici, cu sublinierea că la această categorie de vârstă rejetul de grefă se înregistrează mai frecvent. Pentru copilul mare s-a remarcat că, în afara rejetului de grefă (0,82 - episoade/pacient/lună, sau 18% la 1 an, 27% la 2 ani şi 44% la 3 ani după operaţie), mortalitatea postoperatorie este influenţată de arterioscleroză (demonstrată prin angiograme coronariene succesive), hipertensiunea arterială, convulsii şi moarte subită.

Fiziologia cordului transplantat. Impactul ischemiei, cardioplegiei şi denervării este resimţit de cordul transplantat. Imediat după intervenţie se remarcă disfuncţie diastolică, mai ales la ventriculul drept. Datorită absenţei inervaţiei vagale, cordul transplantat este mai tahicardic în repaus iar în caz de ischemie nu manifestă durere precordială. ECG evidenţiază bloc de ramură dreaptă iar posibila disfuncţie a nodului sinusal impune pacing. Adaptarea la efort se face mai lent şi mai puţin adecvat, la aceasta contribuind mai mulţi factori.

Bibliografie

BOUCEK M. M., KANAKRIYEH M. S., MATHIS C. M.: Cardiac transplantation in infancy - Donors and recipients. J. Pediatr. 1990; 116: 171.

FRICKER F. J., ARMITAGE J. M.: Heart and heart-lung transplantation in children and adolescents. In G. Emmanouilides (eds.): Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Wiliams & Wilkins, Baltimore, 1995, p. 495-521.

WAGENSTEIN F., BRISTOW M. R., SWEDBERG K., CAMERINI F.: Beneficial effects of metoprolol in idiophatic dilated cardiomyopathy. Lancet 1993; 342:1441-46.

ZALES V. R., STAPLETON P. L.: Neonatal and infant heart transplantation. Pediatr. Clin. North Am. 1993; 40(5):1023-1046.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ

Alexandru Grigore Dimitriu

Definiţie: hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP) reprezintă o creştere semnificativă a presiunii arteriale pulmonare (PAP), dar mai ales a valorii sale medii; ea nu reprezintă o afecţiune în sine, ci este o manifestare clinică şi consecinţa unor alterări în grade şi de reversibilitate variabilă a structurilor patului vascular pulmonar, însoţite de o creştere a rezistenţei în circulaţia pulmonară (RVP) care realizează un baraj în faţa fluxului pulmonar. HTAP poate apărea la orice vârstă, începând de la nounăscut, sugar, copil de vârstă mică şi, mai târziu, la adolescent şi adult. *Valorile normale ale PAP:* sisto-

lică până la 22 mmHg; diastolică până la 9 mmHg; presiunea medie: 12-15 mmHg (maximum 20 mmHg). Efortul fizic produce o creştere tranzitorie, uşoară sau moderată a PAP. HTAP este acceptată la valori ale PAP sistolice ≥ 30 mmHg, a presiunii diastolice ≥ 15 mmHg sau a presiunii medii ≥ 25 mmHg în repaus şi peste 30 mmHg în efortul fizic.

Etiologie:

I. HTAP secundară cardiopatiilor congenitale asociate cu un debit arterial pulmonar crescut prin şunt stânga-dreapta sau prin obstrucţie a întoarcerii venoase pulmonare.

II. HTAP datorată hipoxemiei, în general secundare unei afecţiuni respiratorii cronice.

III. HTAP datorată afectării izolate a patului vascular pulmonar, cel mai frecvent primitivă.

Hipertensiunea arterială pulmonară secundară cardiopatiilor congenitale

Toate cardiopatiile congenitale cu şunt stânga-dreapta pot conduce la HTAP; când aceasta are valori importante realizează sindromul Eisenmenger (1897), care după Wood reprezintă o HTAP de nivel sistemic, datorită unei RVP superioare la 800 dyne.s/cm^{-5} şi care inversează sau realizează un şunt bidirecţional, în principal la nivelul DSV. Evoluţia naturală a HTAP diferă în funcţie de tipul de cardiopatie: în DSV izolat, riscul de apariţie este redus şi doar în defectele mari (50%) boala vasculară pulmonară se dezvoltă lent. Sindromul Down, deseori asociat, creşte riscul de HTAP precoce prin agresiunea hipoxică (factor agravant suplimentar), intervenţia chirurgicală reparatorie fiind necesară înainte de vârsta de 1-2 ani; în canalul atrioventricular, mai ales forma completă, HTAP, chiar severă, apare din primul an, reducând şansele unei intervenţii reparatorii după această vârstă; în DSA ostium secundum, mai ales de dimensiuni mici, apariţia HTAP este tardivă (6%), crescând la 9% din cazuri în defectele mari. În DSA predominanţa feminină este de 4 ori mai mare; în trunchiul arterial comun HTAP survine precoce şi la valori mari; în persistenţa canalului arterial (PCA), cu dimensiuni peste 5 mm, riscul de HTAP este crescut dacă nu a fost închis precoce; în transpoziţia de vase mari asociată cu DSV, apariţia HTAP este precoce şi severă, 75% din cazuri fiind deja inoperabile sub vârsta de 1 an. Asocierea unei stenoze valvulare pulmonare împiedică apariţia HTAP protejând circulaţia pulmonară.

Când HTAP apare în DSA sau PCA de dimensiuni mici, ar putea exista o asociere a unui defect primar al vascularizaţiei pulmonare ca în HTAP primitivă; unele valvulopatii reumatismale: stenoza mitrală, mai ales, pot realiza HTAP frecvent chiar de la vârste mai mici, asociind anomalii vasculare pulmonare importante. Este deci recomandat cateterism intervenţional sau intervenţie chirurgicală reparatorie precoce pentru suprimarea obstrucţiei mitrale.

Anatomie patologică: modificările în arteriolele pulmonare mici sunt neuniforme, în diferitele stadii ale bolii şi sedii ale patului vascular, mergând de la uşoară fibroză intimală şi hipertrofie a mediei în unele porţiuni, care pot răspunde la vasodilatatoare, până la fibroză intimală concentrică avansată, care nu răspunde la acestea; în alte zone vasele pot avea numai o hipertrofie a mediei reversibilă la vasodilatatoare[1].

Fiziopatologie: în cardiopatiile congenitale cu şunturi stânga-dreapta importante prin comunicări largi, presiunea din circulaţia sistemică se transmite şi în circulaţia pulmonară, iar hipertrofia mediei poate persista şi chiar poate să se extindă la arteriolele periferice nonmusculare. Şunturile cu velocitate crescută a sângelui şi hiperpresiunea din circulaţia pulmonară constituie un stres important pentru endoteliul vascular pulmonar, cu apariţia unor leziuni structurale şi funcţionale. Relaţia endoteliu lezat-plachete circulante-media hipertrofiată va conduce iniţial la o proliferare celulară a intimei şi apoi la fibrozare. În plus, leziunile de arterită acută de la nivelul vaselor musculare supranumerare pot favoriza ocluzia acestora prin îngroşarea pereţilor şi trombi plachetari. Tardiv apar leziuni plexiforme specifice stadiilor avansate de boală vasculară pulmonară. În acest stadiu testele cu substanţe vasodilatatoare sunt negative. Boala vasculară pulmonară avansată este rareori prezentă înainte de 2 ani în DSV, dar se întâlneşte chiar sub 1 an la cei cu trunchi arterial şi transpoziţie de mari vase însoţită de DSV.

RVP crescută poate antrena suferinţa cordului drept, iar când HTAP depăşeşte valorile presiunii arteriale sistemice şi se produce inversarea şuntului,

[1] *Severitatea leziunilor bolii vasculare pulmonare* (după Heath şi Edwards): gr. 1: hipertrofia mediei; gr. 2: hipertrofia mediei cu proliferare celulară a intimei; gr. 3: ocluzie vasculară fibroasă progresivă; gr. 4: dilataţia arterială progresivă generalizată cu formarea de „leziuni de dilataţie" complexe; gr. 5: dilataţie cronică + leziuni de dilataţie generalizată + hemosideroză pulmonară; gr. 6: necroză fibrinoidă a mediei.

care devine dreapta-stânga, se notează apariţia cianozei permanente. Când RVP este sub 50% din cea sistemică, dezvoltarea bolii vasculare pulmonare avansate constituie o excepţie.

Clinică: aspectele clinice depind de tipul de cardiopatie şi valorile RVP. Când RVP scade postnatal apar rapid congestia pulmonară şi insuficienţa cardiacă, impunând intervenţia chirurgicală chiar în primele 6 luni de viaţă. Când RVP rămâne ridicată copilul poate fi asimptomatic mult timp sau să prezinte:

– uşoară oboseală la efort;

– scurtarea respiraţiei în timpul efortului.

Dispneea de efort se accentuează cu vârsta, uneori lipsind până spre adolescenţă şi fiind mai pronunţată în DSV.

Intoleranţa la efort în DSA se amplifică tot cu vârsta şi cu severitatea şuntului.

Cianoza, periferică sau centrală, apare în general mai târziu, iniţial intermitent şi după efort, apoi devine permanentă, paralelă cu valorile policitemiei.

Durerile toracice (15-40% din cazuri) pot avea aspect anginos sau pleuretic (în infarctul pulmonar).

Sincopele de efort survin la 10-40% din cazuri.

Hemoptiziile pot fi prezente la 10-30% din cazuri mai ales în DSV (prin infarcte pulmonare favorizate de policitemie sau rupturi ale unor dilataţii anevrismale ale arteriolelor pulmonare).

Semnele fizice caracteristice HTAP depind de gradul şi extensia leziunilor vasculare şi vârsta pacienţilor; cei de vârstă mică pot avea date fizice normale, cu excepţia *creşterii impulsului ventricular drept* şi un *zgomot II mult întărit şi chiar palpabil.*

Cianoza şi degetele hipocratice apar mai târziu, cu un aspect particular în PCA: absenţa degetelor hipocratice la mâna dreaptă, cianoză şi degete hipocratice puţin manifeste la mâna stângă şi deosebit de pronunţate la picioare.

Pulsul periferic are în general un volum mic.

Presiunea venoasă jugulară de obicei nu este crescută, dar apar pe jugulogramă o undă A proeminentă (20% din cazuri) şi o undă V largă prin regurgitaţie tricuspidiană (5-20%), mai ales la cei cu CAV.

Auscultaţie: zgomotul II la pulmonară este intens şi poate fi palpat la 2/3 din cazuri; există adesea un galop atrial la cei cu DSA. Clicul de ejecţie pulmonar este decelat la majoritatea pacienţilor şi adesea este audibil un scurt suflu pulmonar de ejecţie de frecvenţă medie. Poate apărea un suflu diastolic descrescendo de regurgitare pulmonară (1/3-2/3 din cazuri). Zgomotul II este unic la 1/2 din pacienţii cu DSV, în 5-20% la cei cu PCA sau DSA. Dedublarea zgomotului II este rară în DSV, dar este obişnuită la PCA şi DSA. Un suflu de înaltă frecvenţă de regurgitare tricuspidiană poate fi auzit în porţiunea inferioară a marginii stângi a sternului la 2/3 din cei cu CAV şi 50% din pacienţii cu DSA şi PCA. Deseori suflul sistolic de DSV devine mai scurt.

Explorări paraclinice: *ECG:* HVD importantă la aproximativ la 50% din pacienţi (80-90% în DSV), hipertrofie biventriculară la 1/3 din pacienţi. Amplitudinea undei P poate fi normală, dar adesea este crescută peste 2,5 mm şi este mai largă mai ales la cei cu DSA.

Examen radiologic: la pacienţii asimptomatici deseori cordul este de mărime normală, dar de obicei este prezentă o proeminenţă a trunchiului arterial pulmonar (AP). Cardiomegalia este prezentă adesea în DSV şi în CAV, iar mărimea cordului este normală la 1/2 din pacienţii cu PCA şi 2/3 din cei cu DSA. Arterele pulmonare proximale sunt de obicei proeminente mai ales în DSV. Circulaţia vasculară pulmonară periferică arată vase de calibru mic la 1/2-2/3 din pacienţi, dar la 20% din cazuri circulaţia vasculară pulmonară poate să fie crescută; pe măsura avansării leziunilor de boală vasculară pulmonară, circulaţia pulmonară periferică are tendinţa să scadă (fig. 9.44).

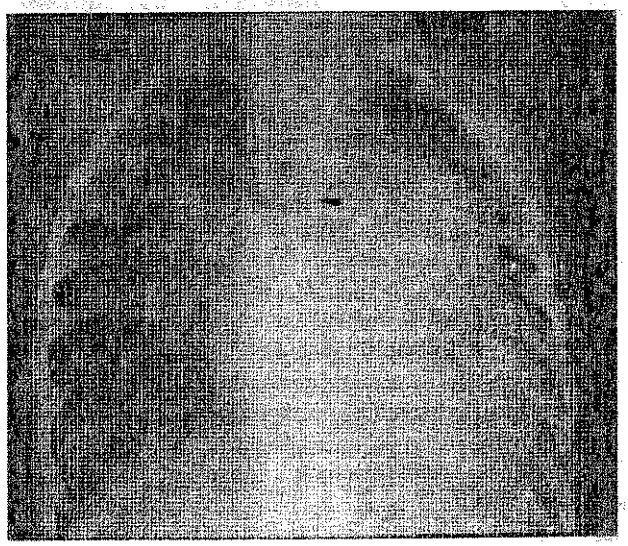


Fig. 9.44 – Hipertensiune arterială pulmonară severă, aspect radiologic. Defect septal ventricular larg (10 mm) cu debit pulmonar important la un copil în vârstă de 1 an.

Echocardiografia:

a) mod M: aspecte particulare ale valvei pulmonare posterioare; mişcare paradoxală a septului interventricular şi dilatarea VD;

b) echo 2D cu Doppler: dilataţia VD şi atriului drept; dilataţia trunchiului AP şi/sau AP drepte; creşterea presiunii din VD în absenţa unei stenoze pulmonare (calculat prin gradientul de presiune între VD şi atriul drept al refluării tricuspidiene şi/sau prin gradientul între VS şi VD în cazul DSV); creşterea presiunii diastolice în AP cu evidenţierea regurgitării pulmonare şi determinarea gradientului între AP şi VD; fluxul Doppler în AP: scurtarea timpului de acceleraţie a fluxului cu perioada de preejecţie a VD/timpul de ejecţie a VD < 0,34 şi scăderea fluxului pulmonar în porţiunea medie a sistolei (fig. 9.45, 9.46).

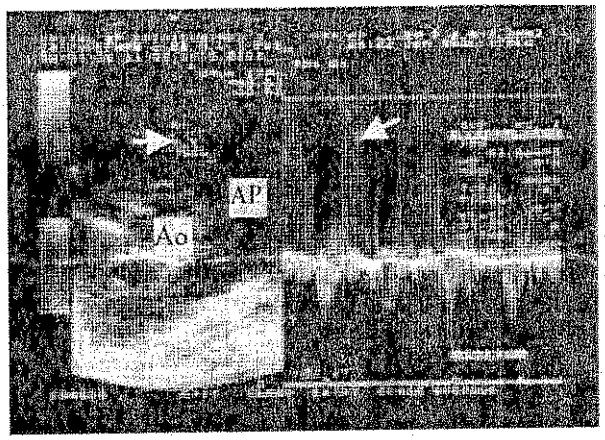


Fig. 9.45 – Hipertensiune pulmonară, echografie Doppler pulsatil în secţiune parasternal stâng transaortic. Refluare pulmonară diastolică cu velocitate crescută; gradient arteră pulmonară – ventricul drept = 61 mmHg.

Cateterismul cardiac permite studiul morfologic al defectului congenital cardiac, evidenţierea unor cauze reversibile de HTAP; calcularea RVP (corelaţie foarte bună între rezistenţa vasculară pulmonară şi gradul bolii vasculare pulmonare găsite pe biopsiile pulmonare); determinarea gradului şi extensia bolii vasculare pulmonare. Scăderea RVP spre valorile normale prin O_2 sau vasodilatatoare (izoproterenol, prostaciclină, tolazolin, adenozin, acetilcolină, nitroprusiat de Na) probează predominanţa hipertrofiei în AP musculare şi faptul că HTAP poate fi reversibilă după repararea defectului.

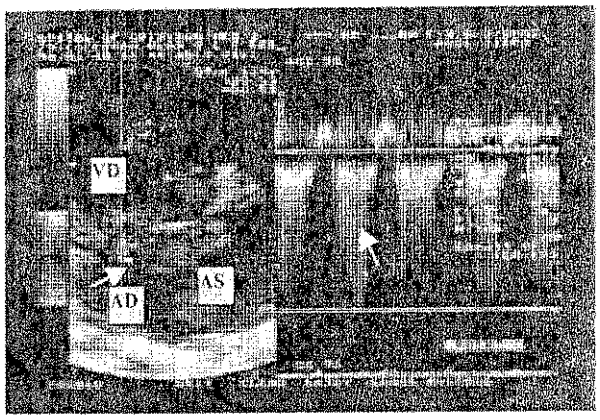


Fig. 9.46 – Hipertensiune arterială pulmonară, echografie Doppler continuu secţiune apical 4 cavităţi. Refluare tricuspidiană sistolică cu velocitate crescută; gradient ventricul drept – atriu drept = 58 mmHg.

Date de laborator: creşterea valorilor hemoglobinei şi mai ales *poliglobulia*, clinic manifestată prin cianoză, care creşte cu vârsta şi este invers proporţională cu scăderea saturaţiei arteriale în O_2, sunt caracteristice; la pacienţii cu deficienţă de fier, cianoza poate să fie mai redusă decât indică oximetria. În policitemia hipocromă microcitară vâscozitatea sanguină este mai mare decât la cei fără deficienţă de fier, fapt ce impune terapia marţială la aceşti pacienţi.

Evoluţie: pacienţii cu sindrom Eisenmenger pot avea cianoză, dispnee, intoleranţă de efort (chiar din perioada de sugar), dar de obicei rămân stabili mulţi ani, până la apariţia manifestărilor mai severe din adolescenţă sau doar în decadele a 2-a şi a 3-a. Speranţa de viaţă a copiilor cu sindrom Eisenmenger nou diagnosticaţi nu depăşeşte 20-50 ani, cu tot tratamentul corect al policitemiei, insuficienţei cardiace sau al aritmiilor, moartea subită putând surveni la 15% din cazuri (în general prin aritmii severe). Decesul postoperator poate surveni la circa 25% din cazuri, iar prin endocardită bacteriană şi abces cerebral se mai pierd 5% din cazuri.

Tratament: pacienţii tineri cu sindrom Eisenmenger pot să nu necesite un tratament specific cât sunt asimptomatici sau prezintă doar dispnee la eforturi medii.

Apariţia insuficienţei cardiace necesită digoxin pe termen lung şi diuretice. Diureticele vor fi utilizate cu prudenţă şi doar pe perioade limitate din

cauza riscului de deshidratare, creşterii vâscozităţii sanguine, cât şi a valorilor acidului uric. Tratamentul anticoagulant poate fi recomandat la cei cu infarcte pulmonare recurente şi hemoptizii, situaţie rară la copil.

Creşterea exponenţială a vâscozităţii sanguine prin accentuarea policitemiei conduce la scăderea debitului pulmonar şi sistemic şi impune menţinerea hemoglobinei în jur de 20% şi a hematocritului la 58-60%. Când policitemia devine simptomatică – accentuarea oboselii, scurtarea respiraţiei, cefalee, hemoptizii – se recomandă flebotomie (supraveghere strictă ulterioară de 4-8 ore), pentru scăderea valorii hematocritului. Pierderea de volum sanguin prin flebotomie trebuie înlocuită cu cantităţi egale de lichide izotone, de obicei albumină 5%, soluţie Ringer lactat sau plasmă. Flebotomiile repetate pot conduce la deficienţă în fier.

Vasodilatatoarele nu sunt în general recomandate în sindromul Eisenmenger, mai ales în formele mai avansate, când există leziuni ale intimei ireversibile la vasodilatatoare, deoarece scăderea rezistenţei vasculare sistemice poate amplifica şuntul dreapta-stânga şi deci cianoza. Prostaciclina i.v. pe durate lungi de timp sau nifedipina p.o. pot fi utile la cei cu efecte favorabile ale vasodilatatoarelor asupra RVP, evidenţiate prin cateterism.

Hipertensiunea arterială pulmonară secundară hipoxiei

Vasomotricitatea arterială pulmonară este influenţată în principal de PO_2 alveolar şi de pH, acidoza provocând vasoconstricţie arteriolară. HTAP poate complica hipoxia acută şi mai ales hipoxia cronică. În hipoxia acută, ca în pneumopatiile acute sau la subiecţii transportaţi câteva ore la altitudine, HTAP este în general puţin severă, curabilă şi în întregime reversibilă. În hipoxia cronică HTAP este precoce şi durabilă.

Modificările structurale care apar sunt: în principal extensia musculaturii la micile artere normal amusculare, ulterior hipertrofia VD, hipertrofia mediei arterelor musculare, reducerea numărului de arteriole pulmonare, îngroşarea adventicei trunchiului arterei pulmonare.

Etiologie:

1) sejur la altitudine;

2) maladie obstructivă bronşică: astm, bronşită cronică, bronşiectazii, fibroză chistică (frecvent);

3) pneumopatii cu bloc alveolocapilar: fibroza pulmonară din sindromul Hamman-Rich, sarcoidoza, hemosideroza pulmonară idiopatică, sindromul Mikity-Wilson, plămânul radioterapic, histiocitoze, plămânul ventilaţilor, pneumopatii imunoalergice, colagenoze;

4) leziuni pulmonare acute severe: sindrom de detresă respiratorie de tip adult, pneumonii severe difuze;

5) alterarea structurală sau funcţională a cutiei toracice: cifoscolioze, rar la copil, dar asocierea cu cardiopatii cu şunt stânga-dreapta favorizează apariţia HTAP; osteocondrodisplazii; boli neuromusculare: boala Werdnig-Hoffmann, miastenia gravis, poliomielita, miopatii etc. Suprainfecţiile pulmonare agravează situaţia;

6) obstrucţia căilor aeriene superioare: caracteristice sunt hipertrofia amigdalelor şi a vegetaţiilor adenoide, dar şi atrezia choanală, glosoptoza, macroglosia, sindromul Pierre-Robin, traheomalacia, stenoza traheală congenitală.

Clinică: tuse uscată, dispnee de efort, dureri toracice atipice, cianoză moderată accentuată la efort, hipocratism digital.

Spre deosebire de afecţiunile pulmonare, aici hipoventilaţia alveolară este globală şi, deci, hipoxemia, hipercapnia şi acidoza severă apar precoce. Pe lângă semnele bolii cauzale: stridorul şi dificultăţile respiratorii permanente, care se accentuează în clinostatism, pot atrage atenţia semne datorate hipoxiei şi/sau hipercapniei: somnolenţa, insomnia şi anxietatea nocturnă, transpiraţiile profuze şi HTA (semne de hipercapnie).

Insuficienţa cardiacă dreaptă apare tardiv. Semnele sunt amplificate de clinostatism şi suprainfecţiile respiratorii, care agravează obstrucţia şi pot fi la originea puseelor asociate chiar cu edem pulmonar.

Explorări paraclinice: *radiografia toracică:* imagini reticulare sau reticulonodulare difuze. *Probe funcţionale respiratorii:* disfuncţie de tip restrictiv. *Echo* poate depista HTAP şi dilataţia VD. Hipoxemia poate apărea mai tardiv. Uneori pentru diagnostic poate fi necesară *biopsia pulmonară.* În unele colagenoze şi histiocitoze, situaţia se poate ameliora prin corticoterapie precoce sau imunosupresive;

ECG: HVD±HAD, unde P pulmonare. *Cardiomegalia* este inconstantă, apare în formele severe. *Echo* decelează HTAP ce este confirmată prin *cateterism.*

Tratamentul vizează în principal rezolvarea medicală şi/sau chirurgicală, cât mai precoce a afecţiunii declanşatoare. Efecte favorabile au fost obţinute şi prin utilizarea pe termen lung a nifedipinei sau a inhibitorilor enzimei de conversie (captopril) sau a urapidilului (antagonist alfa$_1$-adrenoceptor, fără efecte asupra hiperreactivităţii bronşice).

Hipertensiunea arterială pulmonară prin afectare izolată a patului vascular pulmonar

Este datorată unei obstrucţii vasculare pulmonare independente de hipoxie sau de şunturile stânga-dreapta. Aici sunt incluse:

A. *Cordul pulmonar embolic*, rar la copil, uneori recurent, cu prognostic rezervat.

B. *HTAP de cauză cunoscută*, cu manifestări similare cu acelea din forma primitivă:

– unele ciroze cu hipertensiune portală (0,25% dintre hipertensiunile portale) cu leziuni pulmonare severe, chiar plexiforme, hipertrofia mediei arteriolare, hiperplazia ocluzivă a intimei. Mecanismul de producere este încă neprecizat (mecanism umoral, hemodinamic, anastomoze anormale între arterele hepatice şi pulmonare);

– consum al unor vegetale: Crotalaria spectabilis; sindromul uleiului toxic; utilizarea unor anorexigene (Aminorex).

C. *HTAP primitivă:* are o incidenţă relativ redusă, predominând la adolescent şi adultul tânăr şi foarte rar sub vârsta de 6 luni. Se notează predominanţa feminină 2/1-4/1 la vârstele mari şi incidenţă egală la cele mici.

Există şi cazuri familiale, transmisia fiind autozomal dominantă cu penetranţă variabilă.

Aspectul histologic de arteriopatie pulmonară obstructivă în stadiul plexiform este deosebit de sever.

Patogenia este, încă, controversată, intricându-se hiperreactivitatea importantă a patului vascular pulmonar ce induce vasoconstricţia, intervenţia unui factor plachetar care ar stimula proliferarea musculaturii netede arteriolare, cât şi un exces de producţie de tromboxan A_2.

Clinică: debutul HTAP precedă uneori cu mai mulţi ani primele semne clinice, adesea iniţial nespecifice, intervalul între primele semne şi diagnostic putând fi de 2 ± 5 ani.

Principalele manifestări clinice: dificultăţi în alimentaţie şi tahipnee în repaus; dispnee (75-98%) şi palpitaţii de efort; sincope (1/3 din cazuri), uneori semn iniţial util pentru diagnostic; dureri toracice, retrosternale, cu caracter anginos (1/2-2/3 din cazuri), uneori asociate cu anxietate şi paloare; cianoză redusă asociată cu degete hipocratice, prezenţa semnului Harzer; tuse (compresia bronhiilor de către arterele pulmonare dilatate); rare hemoptizii; semne de debit cardiac scăzut, puls mic, paloare şi cianoză periferică, rar centrală; presiune venoasă jugulară crescută, hepatomegalie şi edeme doar în cazul insuficienţei cordului drept.

Examenul obiectiv: accentuarea zgomotelor I şi II, zgomotul II palpabil şi clic de ejecţie în focarul pulmonarei; apariţia zgomotul III +/- IV la nivelul VD; aritmii cardiace; suflu diastolic de insuficienţă pulmonară şi/sau suflu sistolic de insuficienţă tricuspidiană.

Explorări paraclinice: *ECG:* HVD şi HAD, deviaţia axei QRS la dreapta, bloc incomplet de ram drept în V1-V2.

Examen radiologic: cordul este în general de dimensiuni normale cu proeminenţa şi pulsatilitatea marcată a arcului mijlociu stâng, HVD. Desenul vascular pulmonar periferic este relativ sărac sau cel mult normal comparativ cu dilatarea arterelor pulmonare proximale hilar şi perihilar. *Echo* evidenţiază aspectele prezentate mai sus. *Cateterismul cardiac* confirmă diagnosticul şi permite excluderea formelor secundare de HTAP.

Tratamentul nu este specific: digitalicele, diureticele şi vasodilatatoarele periferice sunt utile pentru insuficienţa cardiacă dreaptă. În cazul unui răspuns favorabil la vasodilatatoare la cateterismul cardiac, administrarea pe termen lung de prostaciclină i.v. sau a nifedipinei p.o. poate da rezultate favorabile. Utilizarea O_2 continuu sau intermitent este necesară la cei cu dispnee marcată de efort înaintea începerii acestuia.

Anticoagulantele (inclusiv aspirina şi dipiridamolul) sunt indicate la cei cu arteriopatie plexiformă şi tendinţa la tromboze arteriolare pulmonare. Utilizarea inhalatorie a NO a dat rezultate încurajatoare.

Atrioseptostomia poate ameliora debitul cardiac la cei cu sincope sau insuficienţă cardiacă dreaptă severă.

Sindromul de hipertensiune arterială pulmonară persistentă la nou-născut (sindromul persistenței circulației fetale)

Survine în 1/1 500 naşteri şi este datorat fie unei anomalii funcţionale a celulelor musculare arteriolare pulmonare sau a metabolismului unora dintre mediatorii vasoactivi eliberaţi de endoteliul pulmonar, fie este expresia unei dezvoltări anormale intrauterine a endoteliului şi musculaturii netede arteriolare pulmonare. Consecinţa este menţinerea unei PAP (presiune arterială pulmonară) medii superioare celei sistemice, care determină persistenţa şunturilor dreapta-stânga prin canalul arterial şi/sau foramen ovale, cu hipoxemie persistentă refractară la ventilaţia cu FiO_2 100%.

Etiologie:

a) *Forme idiopatice* (1/5 din cazuri).

b) *Forme secundare:* cauze pulmonare, cele mai frecvente: aspiraţie de meconiu, hernie diafragmatică, detresă respiratorie idiopatică, hemoragii, malformaţii şi infecţii pulmonare, fistule esotraheale; cardiopatii: obstrucţia căii venoase pulmonare de drenaj – retur venos pulmonar anormal total, stenoză mitrală; cardiomiopatii: în principal de natură ischemică perinatală, fibroelastoză, infarct miocardic, miocardite; obstrucţia fluxului VS – stenoza şi CoA, sindromul cordului stâng hipoplazic; şunt dreapta-stânga în malformaţii arteriovenoase cerebrale, hepatice; cauze diverse: infecţii, tulburări metabolice (hipocalcemie, hipoglicemie, acidoză, hipoxie), policitemie, omfalocel, perforaţii gastrointestinale; cauze gestaţionale: postmaturitate, rar prematuritate, închidere prematură a canalului arterial (uneori indusă de medicaţie maternă: aspirină, naproxen, fenilbutazonă), hipoxie şi anemie maternă; ligaturarea tardivă a cordonului ombilical

Clinică: debutul este imediat sau în primele 12 ore după naştere, cu *tahipnee*, fără tiraj important sau stridor. *Cianoza*, semnul major, este uneori mai intensă la nivelul jumătăţii inferioare a corpului şi umărul stâng (şuntul ductal).

Zgomotul II este accentuat la pulmonară. Gradientul PaO_2 între artera radială dreapta şi aorta descendentă > 20 mmHg atestă şuntul ductal. Hipoxia nu este influenţată de FiO_2 de 100%, dar hiperventilaţia cu hiperoxie creşte PaO_2 tranzitor.

Echo 2D cu Doppler demonstrează şi cuantifică şuntul dreapta-stânga, insuficienţa mitrală şi/sau tricuspidiană şi estimează presiunea medie în AP.

Diagnostic diferenţial: alte cardiopatii cianogene cu debut neonatal.

Prognosticul depinde în principal de cauza inductoare, fiind mai favorabil în forma idiopatică, şi aplicarea precoce a terapiei specifice.

Tratamentul vizează:

– combaterea vasoconstricţiei pulmonare se face cu tolazolin (alfa-blocant): 1 mg/kg i.v. în bolus, într-un minut ca doză test, urmărindu-se ameliorarea PaO_2, iar dacă este eficace administrarea în PEV 2 mg/kg/oră. Efecte adverse, uneori importante: hipotensiune arterială sistemică, sângerări gastrointestinale. Dopamina ± dobutamina în PEV pot reduce hipotensiunea indusă de tolazolin, iar prin creşterea presiunii sistemice scad gradientul presiune pulmonară/presiune sistemică, reducând şuntul dreapta-stânga.

Asocierea unor inotropice de tipul inhibitorilor de fosfodiesterază III (amrinone) şi diuretice reduce insuficienţa cardiacă;

– hiperventilaţia şi respiraţia asistată induc hipocapnie şi alcaloză respiratorie cu vasodilataţie pulmonară;

– combaterea acidozei metabolice ($NaHCO_3$ sau THAM), a hipoglicemiei şi a hipocalcemiei;

– oxigenul este excelent vasodilatator arterial pulmonar, existând însă riscul retinopatiei la prematur. Asistenţa respiratorie: ventilaţia asistată asociată cu blocaj neuromuscular sau narcotice i.v. sau ventilaţia cu înaltă frecvenţă (240-1800 respiraţii/minut), cât şi oxigenarea extracorporală (extracorporeal membrane oxigenation) şi-au dovedit deosebita eficacitate şi utilitate mai ales în situaţiile deosebit de severe;

– NO (oxidul nitric) administrat pe cale inhalatorie se profilează ca variantă terapeutică în viitor, dar va fi utilizat cu prudenţă, doar în centre foarte bine utilizate din cauza riscului de methemoglobinemie.

Bibliografie

DUPUIS Cl. (sub red.): Cardiologie pédiatrique, ed. a 2-a. Flamarion-Médecine-Sciences, Paris. 1991, p. 709-732.

GRIGORESCU-SIDO PAULA (sub red.): Tratat elementar de pediatrie. Vol. I. Edit. Casa cărţii de ştiinţă, Cluj-Napoca, 1998, p. 202-203, 235-264.

[1] PEV – perfuzie endonervoasă.

GROSSMAN W., BRAUNWALD E.: In Braunwald E. et al. (eds.): Heart Disease. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992, p. 790-816.
HOFFMAN J.I.E, STANGER P.: In: Rudolph's Pediatrics, ed. a 20-a. Prentice Hall International, New Jersey, 1996, p. 1 534-1 535, 1 596.
NIHILL M.R.: In: Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescent, ed. a 5-a. Williams and Wilkins, Baltimore, p. 1 695-1 708.
POPA I., RAICA A., BEJAN L.: Cardiologie pediatrică. Edit. Helicon, Timişoara, 1994, p. 62-64.

ARITMII CARDIACE

Nicolae Iagăru

Aritmiile cardiace definesc acele circumstanţe în care apar modificări ale succesiunii în timp a bătăilor cardiace şi/sau ale relaţiilor dintre activitatea etajului atrial şi a celui ventricular al inimii, induse de anomalii în formarea impulsului sau în transmiterea sa.

Aritmiile cardiace pediatrice acoperă un larg spectru de vârste, de la primele semne de viabilitate fetală (aritmii fetale) până la adolescenţă. Ele diferă în multe privinţe de aritmiile adultului, prin incidenţă (mai redusă), cantitativ (frecvenţa cardiacă de 150/min este normală la nou-născut, dar reprezintă o tahicardie supraventriculară la adult) şi calitativ (AV de 300/min la sugar este relativ bine tolerată câteva ore de miocardul sugarului în timp ce la adult conduce rapid la sincopă).

O problemă cu adevărat importantă pentru pediatri este însă aceea a distincţiei între aritmiile benigne şi cele potenţial letale. Experienţa redusă în domeniul aritmiilor cardiace impune limitarea competenţei pediatrilor la tratamentul extrasistolelor atriale, ventriculare şi al formelor necomplicate ale tahicardiilor atriale, celelalte fiind necesar să fie încredinţate cardiologilor pentru a fi tratate (sau netratate) pe o bază ştiinţifică raţională. Din fericire, majoritatea aritmiilor pediatrice sunt reprezentate de cele benigne. Un studiu multicentric asupra a 581 cazuri, efectuat între 1975-1992, evidenţiază numai 14,5% aritmii potenţial letale (N. Iagăru).

Aritmii fetale

Ritmul sinusal se instalează în a şaisprezecea săptămână gestaţională, frecvenţa cardiacă fetală normală fiind între 120-170/min. Aritmiile cardiace fetale au o incidenţă de 1%, cele mai frecvente fiind reprezentate de extrasistolele atriale (85%) cu risc de apariţie a unei tahicardii supraventriculare în 1-2% din cazuri, urmate de tahicardiile supraventriculare (10%), extrasistolele ventriculare, tahicardia ventriculară, bradicardia sinusală şi bradicardia din blocul AV total.

Tahicardia supraventriculară fetală (TSVF) prezintă în mod obişnuit două mecanisme de producere: reintrarea atrială (musculară) şi reintrarea AV, tahicardia atrială ectopică (prin automatism) nefiind încă descrisă la făt.

Din cauze încă neclare, fătul tolerează TSV mai rău decât nou-născutul şi sugarul.

Astfel, după numai câteva ore de la instalarea tahiaritmiei, fătul prezintă deja hidrops, pe când nou-născutul va tolera frecvenţe mai mari pe o durată mai lungă de timp, fără decompensare cardiacă. Explicaţia ar putea consta în *hemodinamica fetală* diferită (cu amestecul intraatrial de sânge bine oxigenat, provenind din partea inferioară a corpului şi din placentă, cu sângele mai puţin oxigenat din vena cavă superioară), în *particularităţile intrinseci ale miocardului fetal* mai sărac în elemente contractile (făcându-l mai puţin compliant) şi în *imaturitatea sistemului nervos vegetativ*, toate acestea predispunând fătul la insuficienţa cardiacă congestivă.

Etiologia aritmiilor fetale nu implică obligatoriu prezenţa unor malformaţii cardiace structurale. Totuşi, anomalia Ebstein şi canalul atrioventricular comun se însoţesc mai frecvent de aritmii fetale.

Diagnosticul pozitiv se stabileşte de regulă în timpul monitorizării întâmplătoare a frecvenţei cardiace fetale deşi, rareori, mamele pot remarca reducerea mişcărilor fătului. Este posibil ca moartea fătului în uter să fie uneori provocată de TSV cu hidrops.

În absenţa ECG fetale (virtual imposibil de efectuat din cauza interferenţelor cu ECG maternă şi a dificultăţilor de înregistrare a activităţii atriale), diagnosticul se face pe baza examenului echografic mod-M şi Doppler fetal. Examenul echocardiografic fetal (EF) poate oferi relaţii asupra substratului anatomic, hemodinamicii şi eficienţei tratamentului antiaritmic „in utero". EF utilizează contracţia pereţilor atriali şi ventriculari şi/sau mişcările valvelor AV şi semilunare. Astfel, dacă se constată contracţii atriale multiple în raport cu o singură contracţie ventricu-

lară, se stabileşte diagnosticul de „reintrare atrială". La mulţi fetuşi, TSV prin reintrare începe şi se termină brusc. Se consideră că cele mai rapide tahicardii cu conducere 1:1 sunt prin reintrare AV, deoarece cei mai mulţi nou-născuţi şi sugari la care s-a identificat mecanismul tahicardiei au acest tip de TSV. (Nu s-au efectuat studii de electrofiziologie intracardiacă la făt.) La examenul echo Doppler (ED) se compară fluxurile atrioventriculare cu fluxul aortic, respectiv pulmonar.

După stabilirea diagnosticului de aritmie, medicul curant se află de fapt în faţa a doi pacienţi şi trebuie să ţină seama de trei fiziologii: *mama* (cu referire la medicamentul antiaritmic şi la cinetica sa), *funcţia de transfer placentar* şi *fătul*. Dacă nu există hidrops fetal şi placentar (placenta hidropică nu transferă normal medicamentul antiaritmic) tratamentul aritmiei este cel mai uşor de realizat administrând mamei per os medicamentul ales. În caz de hidrops sever, antiaritmicele se administrează în vena ombilicală (amiodarona, în ţările europene). Volumul de distribuţie crescut către sfârşitul sarcinii impune utilizarea unor doze mari. Frecvent sunt necesare determinări ale concentraţiilor serice materne pentru obţinerea unor doze fetale corecte, netoxice. În acest sens sunt disponibile date asupra raportului concentraţiilor serice maternofetale: pentru digoxină 1:1; pentru propranolol 0,2:1; pentru flecainidă 0,7:1. Verapamilul, deşi s-a dovedit eficace, a fost însoţit după conversie de cazuri de moarte a fătului. Digoxina şi flecainida rămân AAR (medicamente antiaritmice) de primă alegere, cu restabilirea unui ritm cardiac acceptabil în 82% din cazuri (van Engelen şi colab.). Flutterul atrial fetal indică cu mare probabilitate existenţa unei căi accesorii.

Doza de încărcare pentru digoxină (fracţionată în 3 prize) poate ajunge până la maximum 2 mg, iar doza de întreţinere (divizată în 2-3 prize) este de 0,5-0,75 mg/zi. În cazuri refractare, digoxina se poate asocia cu sotalol (80-160 mg/doză) sau cu amiodaronă (doza de digoxin va fi redusă cu 50%!). În caz de eşec, se administrează flecainidă, 150 mg de 2 ori pe zi (doza de atac), urmată de tratamentul de întreţinere cu doze de 100 mg de 2 ori pe zi.

Alte antiaritmice: adenozina în vena ombilicală; amiodarona, transplacentar, în doză de încărcare de 1 200 mg/zi timp de 5 zile, apoi în doze de întreţinere de 600-800 mg/zi. Pentru administrare directă în vena ombilicală se recomandă 2,5 mg/kg de greutate fetală.

Flutterul atrial prenatal este foarte rar (sub 1,2%) şi beneficiază de tratamente similare cu TSVF.

Tahicardia ventriculară, de asemenea rară la făt, beneficiază de AAR din clasele IA şi IB.

Dacă monitorizarea cordului fetal indică scurte episoade de TSV fără un substrat organic, nu este necesar un tratament farmacologic. Preventiv, se va recomanda mamei să evite consumul de cafea şi utilizarea medicaţiei adrenergice (efedrina), tocolitice etc. Dacă răspunsul la tratamentele antiaritmice este nefavorabil, atunci când vârsta, dimensiunile şi testele biochimice atestă maturitatea fătului, se poate recurge la declanşarea naşterii.

Principalele aritmii cardiace pediatrice simptomatice

• Tahicardii supraventriculare[1]

Tahicardia paroxistică supraventriculară

Tahicardia paroxistică supraventriculară (TPSV) este cea mai frecventă tulburare de ritm simptomatică la copil (1,2% din copiii spitalizaţi, după Gillette şi Garson). Sex ratio indică mai frecvent afectarea sexului masculin, iar incidenţa familială certă a fost întâlnită în 6% din cazuri. TPSV se caracterizează clasic prin alura atrială rapidă şi fixă, cu debut şi sfârşit brusc, cu o frecvenţă medie de 230/min, cu limite extreme între 128 şi 325/min în funcţie de vârstă şi sediul focarului ectopic.

TPSV include în prezent orice tahicardie care necesită pentru iniţiere şi menţinere ţesutul atrial sau joncţional atrioventricular. Timp de decenii termenul de tahicardie paroxistică atrială a fost utilizat pentru a descrie tahicardia supraventriculară cu debut şi sfârşit brusc. În prezent termenul este considerat depăşit deoarece multe din tahicardiile supraventriculare apar în zona joncţiunii atrioventriculare. Ele apar prin *automatism crescut*, prin *reintrare* (cauzată de blocul de conducere unidirecţional într-o zonă a inimii şi conducerea lentă într-alta) sau printr-un *mecanism declanşator* (triggered). TPSV este astăzi un „termen util ca ipoteză de lucru" (Ioan Alexandru). TPSV include cel puţin următoarele entităţi clinice

[1] Clasificarea aritmiilor cardiace este redată în tabelul 9.II.

TABELUL 9.II

CLASIFICAREA ARITMIILOR
(după E. P. Walsh)

1. **Bătăi premature** (extrasistole)
   - Atriale
   - Ventriculare
2. **Tahicardii**
   - Tahicardii supraventriculare
     - Flutter atrial
     - Fibrilaţie atrială
     - Tahicardie atrială ectopică
     - Tahicardie atrială multifocală
     - Tahicardie prin reintrare nodală atrioventriculară
     - Tahicardie prin reintrare via WPW
     - Tahicardie prin reintrare via căi accesorii ascunse
   - Tahicardii ventriculare (TV)
     - TV prin reintrare monomorfă
     - TV prin reintrare polimorfă
     - TV prin focar de automatism (automatism focal)
     - Torsada vârfurilor
3. **Bradicardii**
   - Bradicardia sinusală
   - Sindromul „Tahi-Bradi" (sindromul nodului sinusal bolnav)
   - BAV
     - Gr. I
     - Gr. II – Mobitz I
     - Gr. II – Mobitz II
     - Gr. III – Congenital
     - Gr. III – Dobândit

şi/sau electrofiziologice: tahicardia atrială ectopică, tahicardia prin reintrare joncţională, tahicardia joncţională ectopică, tahicardia prin reintrare via WPW sau prin căi accesorii oculte.

Etiologie: apariţia TSV la copiii cu cord sănătos este diferit raportată: 60% în statistica Gillette şi Garson şi 42% în studiul lui Bricker şi McNamara (1988), în restul cazurilor putând fi demonstrat un factor etiologic, fie în cadrul unei afecţiuni cardiace cronice (boli congenitale de inimă pre- sau postoperator, cardiomiopatii, WPW, LGL, hipertiroidism), fie circumscris unei boli acute (febră, septicemie, miocardită, encefalită, traumatisme toracice, acidoză, hipoglicemie, detresă respiratorie, hipotensiune în cadrul exsanguinotransfuziei) sau administrării unor medicamente (cofeină, adrenalină, efedrină, decongestive, metilfenidat). Bolile congenitale de inimă se însoţesc de TPSV atât preoperator (30% dintre factorii etiologici: DSV, L-transpoziţia, DSA, stenoza aortică, persistenţa canalului arterial, anomalia Ebstein, prolapsul de valvă mitrală, în ordinea descrescândă a frecvenţei), cât şi postoperator (26% din factorii predispozanţi: operaţia Mustard, DSA, CAV, operaţia Blalock-Hanlon, anomalia Ebstein).

Vârsta la debut se conturează ca element de prognostic, având ca suport constatarea unei delimitări semnificative între TPSV apărut în primele 4 luni de viaţă şi cea cu debut după vârsta de 4-5 luni. În prima categorie factorii predispozanţi sunt în general absenţi, insuficienţa cardiacă congestivă este mai frecventă, recurenţele sunt mai rare, tratamentul iniţial este mai eficient. Vârsta mare la debut presupune un risc mai mare de recurenţă pe termen lung. În formele cu debut precoce riscul recurenţelor este în general prezent numai în primul an după debut, element important în decizia terapeutică profilactică.

Tabloul clinic este particular la nou-născut şi sugar: debut insidios cu agitaţie, oboseală în timpul alimentaţiei, vărsături, paloare, apoi dispnee cu tahipnee, cianoză, febră (o treime din cazuri) sugerând o pneumonie acută. Dacă TPSV depăşeşte 24 ore, se pot instala semne de insuficienţă cardiacă congestivă (peste 30% din cazurile cu o durată mai mare de 48 ore), în special în primele 4 luni de viaţă. Uneori apar convulsii. Tahicardia cu alură fixă, peste 200/min (250 şi chiar 320/min), mai accentuată în primele 4 luni de viaţă, sugerează imediat o TPSV. La copilul mare şi la adolescent semnele clinice sunt superpozabile TPSV la adult: palpitaţii, ameţeli, dureri anginoase, iritabilitate, anxietate, poliurie la oprirea atacului. Poliuria atestă un cord sănătos, fiind absentă în stenoza mitrală, insuficienţa cardiacă şi insuficienţa ventriculară stângă (cordul este deja în distensie). Insuficienţa cardiacă este rară. Rareori un acces de TPSV este asimptomatic la această vârstă. Spre deosebire de nou-născut şi sugar la care TPSV nu cedează spontan decât în aproximativ 10% din cazuri, la copilul mare de cele mai multe ori paroxismul cedează spontan.

La *examenul clinic* al cordului pot fi decelate: galop presistolic, puls alternant, unde „a" ample, hipotensiune arterială. Zgomotul I este fix (fără variaţii de intensitate). Conducerea AV este 1:1 în cele mai multe cazuri. Intoxicaţia digitalică diminuează conducerea prin NAV (nodul atrioventricular), blocul 2:1 fiind o eventualitate obişnuită. Nu întotdeauna însă TPSV cu bloc 2:1 se datorează intoxicaţiei digitalice şi, de aceea, diagnosticul nu se va baza în exclusivitate pe ECG.

Tahicardia prin reintrare nodală atrioventriculară (TRNAV; boala Bouveret). Reintrarea este

de departe cel mai frecvent mecanism al TPSV la copii, fie „via" NAV, fie „via" căi accesorii (E. P. Walsh, 1996). La aceşti bolnavi există cel puţin două căi de conducere diferite funcţional în zona nodală atrioventriculară (NAV) demonstrabile electrofiziologic (fig. 9.47): *calea lentă* (sin.: calea alfa sau „slow"), cu viteză de conducere redusă şi perioadă refractară scurtă, şi *calea rapidă* (beta sau „fast"), cu viteză de conducere rapidă şi perioadă refractară lungă. Într-un ritm sinusal conducerea la nivelul NAV se face pe calea rapidă.

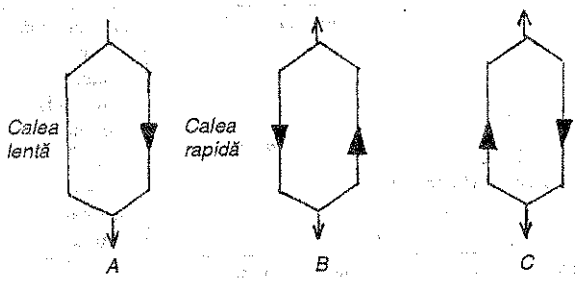


Fig. 9.47 – Mecanismul tahicardiei prin reintrare nodală AV (dualitatea căii joncţionale atrioventriculare). A: Conducere normală, pe cale rapidă. B: Tahicardie prin reintrare NAV de tip „slow-fast" (prin blocarea anterogradă a căii rapide). C: Tahicardie prin reintrare NAV de tip „fast-slow" (reintrare atipică, inversată, cu conducere anterogradă pe calea rapidă).

Accesele de TRNAV au o durată variabilă de la câteva secunde la câteva ore sau zile şi se pot repeta la intervale de zile, săptămâni sau luni.

ECG pune în evidenţă unele modificări sugestive pentru prezenţa mecanismului de reintrare: absenţa fenomenului de încălzire a focarului; prima undă P, care „intră" (în circuit), este diferită de următoarele (care vor fi retrograde), iar primul PR este mai lung; absenţa blocului AV; accesul poate fi oprit de un stimul ectopic prematur sau prin pacing; manevrele vagale opresc accesul fără apariţia de unde P seriate izolate (ca în tahicardia ectopică).

TRNAV este iniţiată de o extrasistolă atrială care găseşte calea rapidă în perioada refractară şi este transmisă pe calea lentă către ventricule. Impulsul se reîntoarce spre atrii pe calea rapidă, care, între timp, a ieşit din perioada refractară. De la atrii, stimulul va fi din nou condus pe calea lentă antegrad, formându-se circuitul de reintrare joncţională. Deoarece conducerea anterogradă prin fasciculul His şi ramurile sale către ventricule are loc în acelaşi timp cu conducerea retrogradă pe calea rapidă spre atrii, complexele QRS şi undele P se vor înscrie aproape simultan pe ECG (unda P este invizibilă, inclusă în complexul QRS) (fig. 9.48). Atunci când este vizibilă unda P, este negativă în timpul atacului, putând fi confundată cu unda S în DII, DIII şi aVF (impuls transmis caudocranial). RP' este mai scurt decât P'R.

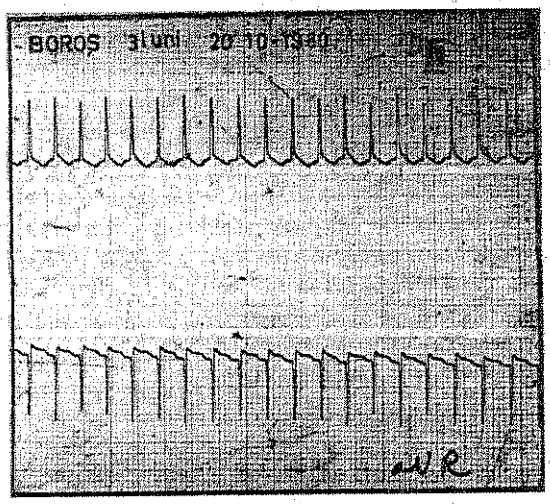


Fig. 9.48 – ECG. Tahicardie paroxistică supraventriculară.

În 10% din cazuri reintrarea este inversată, atipică, cu conducerea anterogradă pe calea rapidă şi retrogradă pe cea lentă: undele P vizibile, precoce, inversate în DII, DIII şi aVF, R'P este mai lung decât P'R.

Tahicardia atrială ectopică (prin automatism, tahicardia atrială), deşi poate avea şi alte cauze, este provocată de intoxicaţia cu digitală, mai ales dacă se asociază cu un bloc atrioventricular 2:1 (atenţie la semnele clinice ale supradozajului digitalic!)

ECG prezintă semne sugestive pentru mecanismul de automatism ectopic: *fenomenul de încălzire a focarului* (accelerarea treptată a ritmului la debutul TPSV); toate *undele P sunt identice între ele*, inclusiv primul P, de inaugurare a atacului; *stimulii prematuri* (o extrasistolă atrială spontană sau prin stimulare endocavitară) *nu opresc accesul*, ci „îi schimbă pasul" pacemakerului (aşa cum o extrasistolă atrială decalează impulsul nodului sinusal normal); existenţa unei relaţii recognoscibile între unda P ectopică anterogradă şi complexul QRS.

De regulă, undele P' sunt anterograde, excepţie făcând undele P' provenite din focare ectopice atriale inferioare. Tahicardia atrială ectopică rareori înregis-

trează conducerea 1:1. De obicei este prezent un bloc 2:1 sau un bloc variabil. În timpul manevrelor vagale apar unde P' „în serie", fără complexe QRS (prin bloc AV) dar fără oprirea aritmiei atriale.

Tahicardia joncţională ectopică este o aritmie severă frecvent întâlnită după intervenţiile chirurgicale pentru corectarea unor malformaţii congenitale de cord.

Tahicardia atrială multifocală (haotică) se caracterizează prin existenţa a cel puţin trei tipuri de activitate atrială (de unde P) alternând cu scurte secvenţe de flutter, de fibrilaţie atrială sau de tahicardie. Între salve, revenirea intermitentă la linia izoelectrică este caracteristică acestei aritmii în care lamburile de ritm sinusal alternează cu paroxisme foarte rapide, de 400-500/min. Uneori este rău tolerată, putând fi responsabilă de insuficienţa cardiacă la sugar (sau prenatal).

Tahicardia prin reintrare „via" WPW va fi dezvoltată la capitolul „Sindromul de preexcitaţie".

Tratamentul tahicardiilor paroxistice supraventriculare are ca obiective oprirea tahicardiei şi prevenirea recurenţelor.

Manevre vagale: la sugar submersia facială în soluţie salină sau în apă rece ca gheaţa, sau aplicarea fermă pe faţă timp de 20 secunde a unei comprese (scutec, prosop) îmbibate în apă rece ca gheaţa reprezintă cea mai simplă metodă de tratament „acut" al TPSV. La copilul mare, cooperant, acelaşi rezultat se poate obţine prin scufundarea capului în apă rece ca gheaţa, prin manevra Valsalva sau prin ingestia de apă cu gheaţă. Compresiunea sinusului este rareori eficace sub vârsta de 14 ani, iar compresiunea globilor oculari este deconsiliată din cauza riscului de lezare oculară severă.

Tratamentul farmacologic al TPSV presupune asigurarea unei linii venoase în vederea administrării medicaţiei antiaritmice (tabelul 9.III).

Adenozina i.v. vizează blocarea conducerii la nivelul NAV cu posibilitatea restaurării ritmului sinusal la bolnavii cu TPSV, inclusiv la cei cu TPSV şi WPW. Administrarea în bolus rapid în doză de 0,05 mg/kg permite apariţia efectului terapeutic în 15-30 s. În caz de eşec, administrarea se poate repeta crescând doza cu 0,05 mg/kg până la 0,10-0,50 mg/kg în caz de recurenţă. Adenozina se poate utiliza la toate vârstele, inclusiv la nou-născuţi la termen sau prematuri, i.v. sau chiar intraosos, cu rezultate remarcabile. La adolescent, doza este de 6-12 mg. Din cauza timpului de înjumătăţire foarte scurt, efectele sale dispar în 10-20 secunde, fiind necesară administrarea unui tratament cronic cu alte antiaritmice (digoxin). Eficienţa sa a fost evaluată la 90% în TPSV prin reintrare NAV sau WPW, dar este slabă în tahicardia atrială unifocală şi nulă în FiA, FlA şi tahicardia atrială multifocală.

Efecte adverse: congestie a feţei, dureri toracice, dispnee. Interacţiuni medicamentoase: carbamazepina

TABELUL 9.III

CLASIFICAREA ANTIARITMICELOR
(după Vaughan-Williams, modif. Bigger şi Hoffman)

CLASA		
Clasa I Blocante ale canalelor de Na	A. (cinetica intermediară+ depresia curentului K)	Chinidină Procainamidă Disopiramidă Ajmalină
	B. (cinetica rapidă)	Lidocaină Fenitoină Mexiletină Tocainidă
	C. (cinetica lentă)	Propafenonă Flecainidă Encainidă Lorcainidă Moricizină
Clasa II Blocante β-adrenergice		Propranolol Atenolol Metoprolol Esmolol
Clasa III (prelungirea repolarizării, cresc DPA) Blocante de K		Amiodaronă Bretilium Sotalol
Clasa IV Blocante ale canalelor de Ca		Diltiazem Verapamil Nifedipină Bepridil

Restricţii de utilizare a antiaritmicelor (Perry şi Garson):
1. A nu se utiliza digoxina ca tratament preventiv în sindromul WPW.
2. A nu se omite diagnosticul de QT lung.
3. A nu se diagnostica „TSV cu conducere aberantă" (A se exclude mai întâi tahicardia ventriculară!).
4. A nu se utiliza AAR care deprimă nodul sinusal fără instalarea unui pacemaker la bolnavii cu boală de sinus.
5. A nu se utiliza verapamilul i.v. sub vârsta de 1 an sau în asociere cu beta-blocante.
6. A nu se utiliza compresia globilor oculari pentru conversia TSV.

şi dipiridamolul potenţează efectele adenozinei, în timp ce teofilina o face ineficientă. Formal este contraindicată în astmul bronşic din cauza posibilităţii (teoretice) de a produce bronhospasm.

În caz de eşec după adenozină, al doilea medicament antiaritmic cu administrare i.v. este preferabil să fie ales de comun acord cu cardiologul. Acesta poate fi: *digoxin* i.v., *flecainidă* i.v., *amiodaronă* i.v. (Perry, 1996), *propafenonă* i.v., *verapamil*, *procainamidă* sau *esmolol* (Walsh, 1996).

Digoxina i.v., preferată încă de pediatri în faţa noilor antiaritmice, cu potenţial aritmogen şi reacţii adverse remarcabile, este controversată în ultimii ani atât pentru eficienţa sa redusă, curativă sau preventivă, cât şi pentru riscurile administrării în prezenţa sindromului WPW (tabelul 9.IV).

Flecainida (clasa Ic) i.v. în doză medie de 1,5 mg/kg (1-2,4 mg/kg) este creditată cu eficienţa de 100% în TRNAV, necesită tratament de întreţinere p.o. în doză de 7,97 mg/kg/zi (6,7-9,5 mg/kg/zi) divizată în 3 prize, timp de 5 până la 9 luni.

Amiodarona i.v. (clasa III) este cotată cu o eficienţă de 87-100% în TPSV, TPSV cu WPW, tahicardia ectopică joncţională şi TSV postoperatorii. Doze i.v. „de încărcare": 7,5-13,5 mg/kg/zi sau 10 mg/kg în bolus, divizate în 10 alicote de 1 mg/kg la 5-10 minute interval chiar şi la sugari, urmate de tratamentul de întreţinere în doză de 5-12 mg/kg/zi ca monoterapie.

Reacţii adverse: prelungirea QT, bradicardie severă (cu necesitatea instalării unui pacemaker), hipotensiune arterială, toxicitate pulmonară acută (în a 7-a zi de tratament etc.) Atenţie la asocierea cu alte AAR! (propafenona).

Propafenona (clasa Ic) este eficientă în 80% din cazurile de TRNAV, în 83% din tahicardiile ectopice atriale şi joncţionale, în 80% din tahicardiile supraventriculare cu debut prenatal şi în 87% din TSV postoperatorii precoce. Cea mai slabă eficienţă (31%) se înregistrează în TSV postoperatorii tardive. Ca şi în cazul flecainidei, utilizarea sa la bolnavii fără boli structurale sau fără ischemie miocardică nu induce riscul de moarte subită. Oricum, înainte de a introduce în tratamentul TPSV un antiaritmic din clasele Ia şi Ic se impune consultul cu un cardiolog cu experienţă (Ganz şi Friedman). Dozele medicamentelor antiaritmice sunt prezentate în tabelul 9.IV.

TABELUL 9.IV

MEDICAMENTELE ANTIARITMICE ŞI CARDIOVERSIA

AAR	
Adenozină	0,1-0,2 mg/kg în bolus rapid i.v.
Amiodaronă	7,5-13,5 mg/kg (sau 10 mg/kg div. în 10 alicote de 1 mg/kg la 5-10 min i.v.
Bretilium	5 mg/kg în 10-20 min, apoi 5-10 mg/kg i.v. lent
Digoxin	– sub vârsta de 2 ani: 0,04 mg/kg div. în 3 prize i.v. – peste vârsta de 2 ani: 0,03 mg/kg div. în 3 prize i.v.
Disopiramidă	1,5-2,5 mg/kg i.v. lent
Esmolol	0,5 mg/kg i.v. în bolus rapid, urmat de PEVC cu 50-250 µg/kg/min
Flecainidă	1,5 mg/kg i.v.
Lidocaină	1 mg/kg în bolus i.v. rapid repetat de 3 ori la 10 min interval (apoi PEVC cu 20-50 µg/kg/min)
Mexiletină	6-8 mg/kg i.v. (doza de încărcare)
Procainamidă	7-15 mg/kg i.v. în 15 min, apoi PEVC cu 20-60 µg/kg/min
Propafenonă	1-2 mg/kg (doză start) i.v.
Propranolol	0,1-0,15 mg/kg i.v. lent
Sulfat de magneziu	25 mg/kg i.v. în 10-15 min
Verapamil	0,05-0,1 mg/kg i.v. în bolus rapid (C.I. la sugari şi la bolnavii trataţi anterior cu beta-blocante)
Cardioversie electrică	FIA : 0,25-0,5 j/kg (2 j/kg la bolnavii cu dilataţie atrială). TSV: 0,5 j/kg, repetată la nevoie în doză dublă. TV: 1 j/kg, repetată la nevoie în doză dublă FiV: 2 j/kg repetată la nevoie în doză dublă.

Verapamilul la copilul mare fără insuficienţă cardiacă şi netratat cu beta-blocante este eficient ca AAR de conversie pe cale i.v. lent, dar formal rămâne contraindicată administrarea pe această cale la sugari.

Diltiazemul (0,3 mg/kg, lent, în 2-3 minute i.v.) se poate repeta la 30 minute sau administra în perfuzie de 0,2 mg/min fără a depăşi doza adultului (300 mg/zi); poate provoca hipotensiune arterială.

Sotalolul, utilizat în cazuri refractare de TRNAV şi TSV ectopică, este considerat eficient în 80-93% din cazuri, dar se asociază cu frecvente reacţii adverse de tip proaritmic (QTL, torsada vârfurilor).

Atenololul este cotat cu ≈60% eficienţă în tratamentul preventiv de lungă durată, în timp ce *moricizina* (fenotiazina, clasa Ic), utilizată în aritmii supraventriculare refractare ca o achiziţie nouă, are un rol limitat în arsenalul antiaritmic.

Overdrive pacing-ul esofagian, realizat prin intermediul unui stimulator special, presupune introducerea sondei esofagiene pe cale nazală şi administrarea unor impulsuri cu durata de 10 milisecunde pentru captarea atriului. Este indicat în TPSV prin reintrare.

Cardioversia electrică sincronizată reprezintă tratamentul de elecţie în cazurile severe sau rezistente la alte tratamente. Dozele de energie necesare sunt mult mai mici la sugar (0,25 watt/s/kg) decât la adult, energii mai mari de 5 watt/s putând conduce la leziuni miocardice severe cu cardiomiopatie consecutivă şi deces. Metoda este total ineficientă în TPSV cu disociaţie AV.

Overdrive pacing-ul atrial se efectuează în cazul eşecului măsurilor terapeutice enumerate, prin cateterizarea bolnavului şi introducerea unui cateter-electrod intraatrial utilizat pentru stimulare cu 10-20 bătăi mai mult decât frecvenţa atrială, timp de 60 s.

Prevenirea recurenţelor: profilaxia recurenţelor cu medicamente antiaritmice este o metodă relativ nesigură, eficienţa curativă a unui AAR negarantând şi acţiunea preventivă a acestuia. Deşi controversată, digoxina este considerată eficace în tratamentul de întreţinere după atacul TPSV, timp de 3-6 luni sau chiar mai mult. La nou-născut se va administra digoxina chiar dacă atacul a fost abolit cu alte mijloace, din cauza riscului de recurenţă. Dacă digoxina nu este eficace se poate adăuga propranolol sau verapamil. În WPW, digoxina şi verapamilul nu trebuie folosite în tratamentul cronic preventiv.

Tratamentul de întreţinere la bolnavii cu sindroame de preexcitaţie ar trebui stabilit numai după efectuarea de studii electrofiziologice (SEF) pentru determinarea perioadei refractare efective (PRE) anterograde a căii accesorii. La bolnavii cu PRE scurtă şi AV rapidă, AAR care blochează conducerea în NAV nu ar trebui utilizate singure. La aceşti bolnavi se preferă AAR din clasa I care prelungesc PRE a căii accesorii, singure sau în asociere cu un blocant al NAV. Sotalolul şi amiodarona, utilizate la bolnavii simptomatici, sunt eficiente, dar efectele proaritmice (sotalol) sau reacţiile adverse (amiodarona) limitează utilizarea acestora.

Ablaţia prin cateter cu radiofrecvenţă (RF) este în prezent metoda de elecţie pentru tratamentul preventiv al tuturor formelor recurente sau cronice de tahicardie supraventriculară, cu o eficienţă de 90-96%. Tehnica presupune o abordare invazivă („ritmologie intervenţională"): cateterism cardiac drept, eventual şi stâng, utilizarea unor curenţi de radiofrecvenţă de mică energie (≤ 40-50 jouli), cu posibilitatea electrocoagulării (ablaţiei) unei zone limitate de ţesut cardiac (căi accesorii, focare ectopice), care reprezintă substratul aritmogen. Localizarea căii se realizează prin studiul ECG de suprafaţă, al undei delta, intervalului AV şi VA, potenţialului căii accesorii. Sediile RF: căile stângi abordate transeptal supramitral, transaortic submitral, transsinus coronar; căile drepte abordate femural (lateral, postero-lateral, posteroseptal) sau jugular, căile posteroseptale abordate prin atriul drept, ventriculul stâng, sinusul coronar, bipolar.

Indicaţii: simptomatologie severă şi persistentă [palpitaţii, ameţeli, tahicardie manifestă, tahicardie documentată (ECG-Holter, test de efort), insuficienţă cardiacă].

Flutterul atrial

Etiologia este dominată la copii de 3 categorii de cauze: (1) nou-născuţi cu hidrops fetal, cu tahiaritmie (flutterul atrial alternează cu tahicardia paroxistică la acelaşi bolnav), la care constant se asociază un sindrom WPW; (2) sugari sub vârsta de 6 luni, cu extrasistole atriale frecvente în perioada neonatală, dar cu cord sănătos; (3) bolnavi cu intervenţii chirurgicale pentru boli congenitale de inimă (Mustard, Senning, Blalock-Hanlon, Fontan). Această ultimă categorie furnizează 3/4 din totalul cazurilor de flutter la copil. Dintre acestea, 1/4 apar imediat postoperator (Garson), macroreintrarea având loc în jurul cicatricelor postoperatorii. Este de notorietate constatarea că majoritatea cazurilor apar la bolnavi cu afecţiuni cardiace subiacente, exceptând sugarii menţionaţi în primele 2 categorii. Pe lângă cicatricele atriale postoperatorii, este subliniat rolul altor *factori favorizanţi:* cardiomiopatii diverse, presiune atrială crescută cu dilataţie secundară, regurgitări valvulare, prolapsul de valvă mitrală, pericarditele, rabdomiosarcomul etc.

Studii statistice multicentrice au evidenţiat un înalt grad de *recurenţă a atacurilor de flutter* de-a lungul a peste 6 ani de supraveghere (35%), cu o mortalitate de 16% (de 5 ori mai mare decât la bolnavii fără recurenţe).

Diagnosticul de flutter atrial este stabilit numai pe baze morfologice cu ajutorul ECG în 12 conduceri: tahiaritmie regulată, a cărei frecvenţă atrială (reprezentată de undele F cu clasicul aspect de „dinţi de fierăstrău") poate atinge 400-500/min. Aceste frecvenţe înalte sunt considerate atât de obişnuite la copii, încât s-a afirmat că acelea mai mici de 280/min nu pot fi luate în considerare pentru diagnosticul de flutter atrial. Totuşi, frecvenţele atriale cuprinse între 240 şi 360/min, cu o medie de 300/min sunt acceptate (Fish, Benson Jr., 1996). Pentru frecvenţe sub 350/min, s-a propus termenul de *flutter atrial pur*, în timp ce *flutterul atrial impur* ar denumi frecvenţele peste 350/min (Chung). Undele F caracteristice, vizibile în DII, DIII, aVF şi precordialele drepte, au o durată de 0,08-0,09 s şi sunt distanţate la 0,18-0,20 s în intervalele RR (fig. 9.49). Aceste intervale reprezintă de regulă un multiplu întreg al lungimii ciclului atrial, dar ele nu sunt fixe, ci mai degrabă remarcabil variabile, din cauza conducerii inconstante la nivelul nodului atrioventricular. Cel mai frecvent, este de 2:1, cu o frecvenţă ventriculară de 150/min, dar pot fi întâlnite şi răspunsuri ventriculare de 4:1 sau 6:1 (blocuri etajate) în tulburările de conducere joncţionale sau

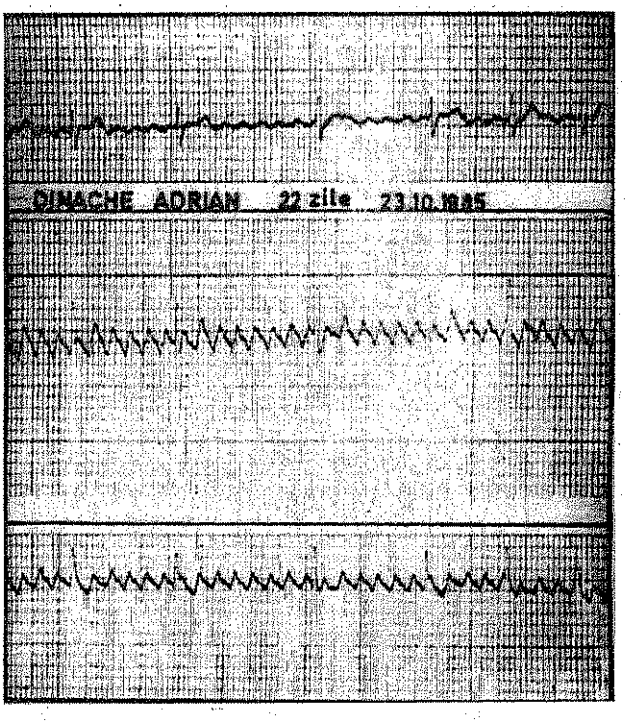


Fig. 9.49 – Flutter atrial tip 1 (undă F cu pantă ascendentă abruptă şi pantă descendentă lentă).

în blocul AV indus de digitală. Răspunsul 3:1 sau 5:1 este extrem de rar în flutterul atrial (Chung), având semnificaţia unei conduceri ascunse.

La nou-născuţi şi sugarii mici, conducerea este adesea 1:1, fie printr-o conducere AV rapidă, în prezenţa unor frecvenţe atriale mai reduse, fie prin existenţa unor căi accesorii. Conducerea ventriculară aberantă generează complexe QRS largi, ansamblul putând imita tahicardia ventriculară.

Mecanismul de producere este reprezentat de reintrarea intraatrială cu hiatus excitabil, unda de excitaţie cuprinzând întreg atriul (spre deosebire de fibrilaţia atrială). Circuitul pare situat în atriul drept (ablaţia lui suprimă aritmia). Acesta ar putea fi cuprins în ţesutul atrial dintre vena cavă superioară şi valva tricuspidă (inelul muscular din jurul venei cave inferioare). Reintrarea în regiunea nodului sinusal reprezintă un caz special de reintrare atrială (Fish şi Benson). Antrenamentul tranzitoriu al FlA (captura unui pacing al circuitului de reintrare) şi întreruperea FlA probează ritmul de reintrare ca mecanism de producere.

Morfologia undelor F permite distincţia între un circuit caudocranial (flutter de tip I, tipul comun), cu hiatus excitabil lung, versant ascendent abrupt şi panta descendentă lentă în V1, cu unde negative vizibile în DII, DII şi aVF (vezi fig. 9.47 A, B şi C) şi un circuit craniocaudal cu unde F pozitive în DII, DIII şi aVF (flutter de tip II, tipul rar, cu hiatus scurt). Tipul I poate fi oprit prin stimuli rari, în timp ce tipul II numai prin overdriving (Ioan Al.).

Flutterul atrial şi fibrilaţia atrială au multe trăsături comune, făcând dificilă, uneori chiar arbitrară, distincţia între ele. Mai mult, tranziţia spontană între ele este obişnuită în flutterul neonatal. Această degenerare a unui flutter atrial regulat într-o fibrilaţie atrială mult mai neregulată a condus la apariţia termenului hibrid de *fibriloflutter* („atrial fibrilo-flutter", Fish şi Benson, 1995). Fibrilaţia atrială diferă prin pronunţata neregularitate a depolarizărilor atriale, răspunsul ventricular fiind haotic, neregulat („irregularly irregular"). Cu toate acestea, pot exista lambouri scurte de flutter atrial cu conducere AV neregulată („coarse atrial fibrillation", Chung), situaţie în care diferenţierea nu se poate face decât după efectuarea unor atriograme esofagiene sau intracavitare (atriale drepte).

Examenul echocardiografic este necesar în cazurile în care flutterul atrial apare la bolnavi fără antecedente cunoscute de boală congenitală de inimă.

Studiile electrofiziologice nu sunt indicate la bolnavii cu flutter atrial cunoscut, cu excepţia celor cu risc postoperator (tehnici Mustard, Senning), la care după 1 an de la intervenţie devin obligatorii. În aceste cazuri, se încearcă inducţia flutterului atrial pentru predicţia episoadelor postoperatorii.

Potenţialul letal prin flutter atrial creşte când frecvenţa accesului depăşeşte 12-24 ore (în special la sugarii de vârstă mică), situaţii în care se instalează insuficienţa cardiacă.

Diagnosticul diferenţial se face în principal cu fibrilaţia atrială şi cu tahicardia atrială.

Tratamentul are 3 obiective: (1) oprirea flutterului atrial; (2) profilaxia recurenţelor; (3) diminuarea simptomatologiei pe parcursul recurenţelor.

La copil, nu este acceptabilă trecerea într-un flutter cronic cu frecvenţe ventriculare normale şi activitate continuă de flutter, deoarece mortalitatea este de 5 ori mai mare la bolnavii cu recurenţe (Garson). Deoarece tratamentul medicamentos poate avea rezultate decepţionante în conversia flutterului atrial în ritm sinusal, metoda actuală de elecţie este considerată overdrive pacing-ul esofagian sau intraatrial (în flutterul atrial tip I şi în flutterul atrial postoperator precoce, prin intermediul electrodului atrial epicardic temporar), acesta având avantajul că poate fi util şi în cazul unei asistolii apărute după încetarea atacului. Ca şi la adult, frecvenţa stimulării atriale va fi cu 10-20 bătăi mai mare decât a flutterului şi va continua timp de 60 secunde. În caz de eşec, cardioversia electrică[1] posedă cea mai mare eficienţă în formele acute, cu hemodinamica grav compromisă prin conducere AV rapidă. Medicaţia anticoagulantă nu este necesară la copii înaintea conversiei flutterului (Garson). Dacă nu există posibilităţi de electroconversie sau dacă apar recurenţe după cardioversie, se utilizează digoxină singură sau în asociere cu amiodaronă. Deşi considerat „istoric", tratamentul standard iniţial cu digoxină i.v. în doze agresive este încă acceptat, dar în general nu este un tratament de elecţie.

Digitalizarea rapidă poate avea 3 consecinţe: conversia în ritm sinusal; trecerea în fibrilaţie atrială; persistenţa flutterului cu creşterea gradului de bloc AV (blocul AV reprezintă cea mai frecventă asociere după digitalizare). În prezent se consideră însă că nici unul dintre medicamentele antiaritmice de utilizare curentă pe cale i.v. (exceptând unele comunicări optimiste cu flecainidă i.v.) nu poate converti FlA în ritm sinusal ci, cel mult, poate rări frecvenţa atrială (L. A. Waldo).

Atunci când este necesar un control rapid al răspunsului ventricular, se pot administra i.v. fie blocante ale canalelor de calciu (verapamil, diltiazem), fie beta-blocante (esmolol).

Pentru reducerea accesului de flutter atrial vor fi evitate antiaritmicele din clasa IA[2] şi Ic, din cauza riscului de accelerare a alurii ventriculare.

Profilaxia recurenţelor poate fi realizată fie cu digoxina[3] ca monomedicaţie în flutterul perinatal (3-6-12 luni), fie cu antiaritmice din clasele IA şi Ic sau din clasa a III-a (sotalol, amiodaronă). Din nefericire, nici o schemă nu este uniform eficientă şi cu atât mai puţin infailibilă.

Alte opţiuni se referă la fulguraţii ale fasciculului His sau la secţiuni chirurgicale, fulguraţii sau aplicare de curenţi de radiofrecvenţă asupra zonei atriale cuprinse între inelul tricuspidian, orificiul venei cave inferioare şi sinusul coronar (pentru întreruperea circuitului de reintrare).

Pe termen lung, s-a propus implantarea unui pacemaker antitahicardie pentru menţinerea ritmului sinusal, dar certitudini nu s-au stabilit.

Prognosticul este impus de boala subiacentă (leziuni postoperatorii cu regurgitări valvulare AV, cardiomiopatii dilatative sau hipertrofice etc.). În absenţa bolii subiacente, flutterul atrial este autolimitat şi nu necesită tratament profilactic după conversia iniţială (Fish şi Benson Jr.). În aceste cazuri, recăderile tardive nu par să aibă nici o legătură cu flutterul atrial precoce. Vindecarea reprezintă o regulă în flutterul atrial perinatal, fără recidive, tratamentul preventiv putând fi sistat chiar după numai 6 luni.

Fibrilaţia atrială

Este o aritmie neobişnuită în copilarie, mai ales după declinul formelor severe de RAA cu cardită.

[1] Dacă bolnavul nu a fost digitalizat recent.

[2] Chinidina nu poate fi utilizată cu antiaritmic de conversie în flutter atrial decât dacă alura ventriculară a fost redusă în prealabil cu digoxină, propranolol sau verapamil. În caz contrar, prin reducerea frecvenţei atriale, chinidina poate trece flutterul atrial la conducerea 1:1 (efectele anticolinergice ale clasei IA potenţează conducerea anterogradă; ele sunt neutralizate de digoxină sau propranolol).

[3] Cu excepţia cazurilor asociate cu sindrom WPW.

În serviciile de chirurgie cardiovasculară fibrilaţia atrială (FiA) apare postoperator sau preoperator în anumite boli congenitale de cord (anomalia Ebstein, atrezia de tricuspidă, DSA) sau în sindromul WPW. Alte cauze cardiace: boală mitrală reumatismală, miocardite, cardiomiopatii, pericardită constrictivă, boli pulmonare cu cord pulmonar cronic şi hipoxemie cronică severă, insuficienţă cardiacă rapid instalată cu dilatarea AS, tromboză atrială, tumori cardiace, cateterism cardiac. Cauzele extracardiace sunt foarte rare la copii: intoxicaţia alcoolică acută, electrocutarea, tireotoxicoza, embolia pulmonară.

FiA se caracterizează prin depolarizarea fragmentată, haotică şi permanentă a miocardului atrial care generează contracţii ventriculare cu frecvenţa de 400-600/min şi pierderea funcţiei mecanice a atriilor. Alura ventriculară este complet neregulată („aritmie totală"). Neregularitatea activităţii ventriculare se datorează conducerii ascunse prin joncţiunea atrioventriculară. La acest nivel, dintre numeroşii stimuli atriali, unii penetrează zona atrioventriculară determinând refractibilităţi locale care vor interfera cu conducerea stimulilor următori. FiA poate fi *paroxistică* (la persoane cu cord sănătos) cu durată de câteva ore sau zile sau *cronică* (valvulopatii reumatismale, tireotoxicoză, cardiomiopatii, miocardite, sindrom WPW, sindromul sinusului bolnav etc.).

Mecanismul de iniţiere a FiA poate fi un stimul plecat dintr-un focar ectopic unic sau din focare multiple sau reintrarea unui impuls.

Mecanismul de întreţinere este reprezentat de microreintrare cu numeroase unde de depolarizare care generează multiple fronturi de excitaţie, impulsuri secundare, reintrări şi interferenţe (în FiA circuitul de reintrare este lung şi individualizat, la nivelul întregului atriu). Persistenţa FiA conduce la tromboză atrială cu risc de embolii sistemice sau pulmonare şi la perturbări hemodinamice prin alterarea pompei atriale (cu reducerea debitului cardiac) şi prin creşterea frecvenţei ventriculare (idem).

Clinic este caracteristică „triada esenţială": *inechivalenţă* (deficitul de puls), *inechipotenţă* (variaţia amplitudinii pulsului) şi *inechidistanţă* (neregularitatea pulsului şi a zgomotelor cardiace).

Electrocardiografic: absenţa undelor P, neregularitatea totală a ritmului ventricular şi prezenţa patognomonică a undelor „f" sub forma unor oscilaţii rapide, neregulate ale traseului dintre complexele QRS, cu o frecvenţă de 400-600/min şi amplitudine redusă, cu morfologie diferită. Undele „f" se disting cel mai bine în DII, DIII, aVF, V1 şi V2R (fig. 9.50).

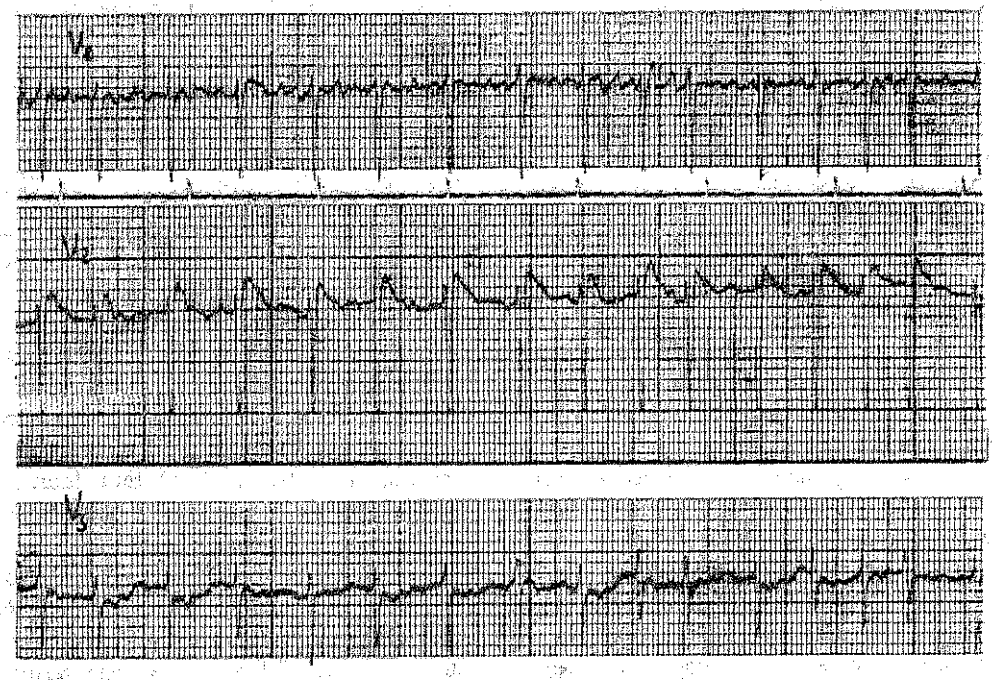


Fig. 9.50 – Fibrilaţie atrială (unde „f" în V1).

Diagnosticul diferenţial se face cu FlA cu răspuns variabil, cu tahicardia atrială multifocală, cu extrasistolele atriale frecvente.

Tratamentul FiA are ca obiective defibrilarea şi rărirea ritmului ventricular. Aceasta se realizează în funcţie de forma clinică, paroxistică sau cronică, de boala de fond etc. Şansele tratamentului curativ sunt bune dacă fibrilaţia atrială evoluează de mai puţin de 1 an iar (la adolescenţi) atriul stâng este mai mic de 45 mm.

Defibrilarea farmacologică (chimică) este creditată cu o eficienţă între 60 şi 80% şi se realizează cu o gamă largă de antiaritmice. După declinul chinidinei (risc de moarte subită!) au intrat recent în practică disopiramida (Ia), flecainida, propafenona şi cibenzolina (Ic), amiodarona şi sotalolul (III) şi verapamilul (IV). Uneori, digoxina i.v. reduce frecvenţa ventriculară, fiind indicată în acest scop în cazurile în care cardioversia electrică nu este folosită.

Cardioversia electrică sincronizată (pentru a preveni apariţia fibrilaţiei ventriculare) are puţine indicaţii în pediatrie: FiA cu impact hemodinamic sever, FiA cu cord sănătos, FiA paroxistică din stenoza mitrală, FiA din WPW. Este contraindicată în: FiA cronică, hipertiroidism, intoxicaţia digitalică, hipokaliemie, sindromul nodului sinusal bolnav, BAV gradul III, boli acute asociate este bine (pneumonii, pericardită), cordul pulmonar.

Tratamentul anticoagulant aplicat cu 2-3 săptămâni înaintea defibrilării este obligatoriu în FiA mai veche de 48 ore sau dacă echografia esofagiană cu sondă multiplană arată prezenţa trombilor atriali. Tratamentul anticoagulant va fi menţinut patru săptămâni după defibrilare.

Profilaxia recurenţelor nu dispune de nici un AAR sigur nici în privinţa eficienţei, nici în privinţa efectelor proaritmice. Totuşi, flecainida, amiodarona şi chinidina asociată cu propranolol par să fie satisfăcătoare, dar, dacă recurenţele sunt frecvente, digitala, singură sau asociată cu propranolol sau verapamil, rămâne opţiunea cea mai înţeleaptă.

În caz de eşec cu mijloacele terapeutice expuse se poate recurge la *tratamentul invaziv* (impact hemodinamic sever, recurenţe foarte frecvente). Acesta constă în *ablaţia prin radiofrecvenţă* (aplicată în partea posterioară sau medioseptală a AD lângă ostiumul sinusului coronar), *ablaţia fasciculului His* prin radiofrecvenţă (urmată de instalarea unui pacemaker ventricular) şi *intervenţii chirurgicale de izolare* a fasciculului care transmite impulsul sinusal la NAV, împiedicând apariţia circuitelor de reintrare (operaţia „coridor", operaţia „labirint").

Prognosticul FiA este sumbru la bolnavii cu valvulopatii şi cardiomiopatii şi favorabil la cei cu cord sănătos.

• Aritmii ventriculare

Extrasistole ventriculare

Extrasistolele ventriculare (bătăi ventriculare premature, contracţii ventriculare premature) sunt depolarizări premature (în raport cu ciclul cardiac) şi ectopice (ca teritoriu de formare a excitaţiei). Extrasistolele ventriculare (EsV) au originea sub bifurcaţia fasciculului His şi induc o activitate mecanică ventriculară asincronă (contracţia unui ventricul o precedă pe a celuilalt).

EsV posedă cinci trasături ECG caracteristice (Garson): complex ventricular precoce; complexe QRS cu durata peste 0,12 s, cu morfologie diferită de RS; faza terminală secundar modificată în funcţie de modificările QRS; absenţa relaţiei dintre QRS şi unda P; pauză compensatorie variabilă în funcţie de frecvenţa şi precocitatea complexului QRS extrasistolic (2R = 3R).

EsV pot fi sporadice sau repetitive (perechi sau dublete; triplete) sau sistematizate prin apariţia cu o anumită regularitate (bigeminism, când fiecare sistolă normală este urmată de o EsV; trigeminism, când 2 sistole normale sunt urmate de o EsV etc.). Succesiunea regulată a trei EsV este convenţional considerată ca o salvă de tahicardie ventriculară. Intervalul dintre EsV şi sistola precedentă, denumit cuplaj, are tendinţa de a rămâne constant (cuplaj fix).

EsV cu semnificaţie cert patologică (complexe) la bolnavi cu afecţiuni organice ale inimii: 1) EsV frecvente (peste 5-10/min); 2) EsV grupate în salve; 3) EsV politope; 4) EsV cu morfologie profund deformată, „monstruoasă"; 5) EsV foarte precoce (fenomenul „R pe T") cu risc de fibrilaţie sau tahicardie ventriculară (cuplaj scurt, apropiind complexul QRS al EsV de apexul undei T anterioare). Raportul dintre intervalul de cuplaj al Es (RR') şi intervalul QT precedent reprezintă indicele de precocitate. Dacă RR'/QT > 1, EsV este tardivă. EsV cele mai precoce posedă RR'/QT < 0,85 şi survin pe

vârful undei T sau chiar mai devreme. Clasificarea lui Lown a EsV redă gravitatea acestora corelată cu ultimele trei grade.

Mecanisme de producere: ectopism ventricular, reintrare, parasistolie (în ordinea descrescândă a frecvenţei); EsV cu cuplaj fix sunt produse de regulă prin reintrare, dar există EsV prin alterarea automatismului normal şi prin automatism anormal.

Recent (Yabek, 1991), s-a descoperit o asociere între un fals tendon ventricular stâng, un suflu sistolic inocent şi aritmii ventriculare la copil şi la adult. Acest tendon conţine fibre Purkinje care pot fi aritmogene în special în condiţii de distensie (≈25%) şi este situat între septul ventricular şi peretele liber al VS sau între sept şi muşchii papilari ai VS.

Diagnosticul clinic *şi ECG standard* oferă date arhicunoscute. În mare, EsV au o morfologie similară cu a blocului complet al ramurii opuse: EsV dreaptă cu BRS şi EsV stângă cu BRI. EsV pot fi monomorfe sau polimorfe.

Testele de efort, echocardiograma şi *ECG continuă* (24 ore) se efectuează tuturor bolnavilor cu EsV monomorfe cu cord sănătos. Testele de efort la bolnavii cu cord sănătos au ca obiectiv răspunsul normal, cu suprimarea aritmiei sau declanşarea acesteia la cei cu cord cunoscut anormal. Echocardiograma depistează cardiomiopatia hipertrofică, prolapsul de valvă mitrală, displazia aritmogenă a ventriculului drept şi tumorile ventriculare voluminoase (cele mici uneori scapă chiar şi angiografiei). ECG continuă (Holter) măsoară intervalul QT la diferite frecvenţe ale inimii şi depistează unele EsV polimorfe sau tahicardie ventriculară.

Cateterismul cardiac se efectuează la bolnavii cu EsV şi cord sănătos dacă acestea sunt polimorfe, cuplate sau în caz de tahicardie ventriculară. În acest mod s-a constatat că aproximativ jumătate din bolnavii cu cord sănătos, dar care au prezentat TV (tahicardie ventriculară), au anomalii cardiace anatomice.

Studiile electrofiziologice intracardiace (SEF) efectuate cu ocazia cateterismului au ca scop inducerea aritmiei ventriculare. Imposibilitatea inducerii a devenit astfel unul din criteriile de definire a unui „cord sănătos" la bolnavii cu aritmii ventriculare.

Diagnosticul diferenţial se face cu Es supraventriculare cu conducere aberantă şi cu sindromul WPW cu fibrilaţie atrială.

Tratamentul EsV: când EsV survin izolat la persoane cu cord indemn şi dispar spontan, nu este necesar nici un tratament. În general, la un bolnav cu cord sănătos aritmiile ventriculare dispar foarte greu (Garson). Când persistă, este necesară îndepărtarea unor factori precipitanţi (anxietate, digitală etc.), calmarea bolnavului şi administrarea de sedative. Când EsV survin la bolnavi nedigitalizaţi cu insuficienţă cardiacă congestivă, digitalizarea corectă cu doze terapeutice optime duce de cele mai multe ori la dispariţia extrasistolelor. În supradozajul sau intoxicaţia digitalică se opreşte administrarea preparatului digitalic, se administrează clorură de potasiu per os sau, la nevoie, în perfuzie i.v., la care se adaugă, după caz, difenilhidantoină (fenitoin). Când frecvenţa cardiacă este mică şi apar EsV, se poate administra atropină dar, dacă bolnavul nu a prezentat TV sau aritmii atriale, este mai bine să nu fie tratat. EsV *precoce* (care cad pe vârful undei T sau pe panta ascendentă a acesteia – „fenomenul R/T"), cele *multifocale* şi cele care apar *„în salve"* (provocate de efort) necesită tratament de urgenţă pentru evitarea declanşării tahicardiei sau fibrilaţiei ventriculare. În ordinea eficacităţii, se administrează: xilină, chinidină asociată cu propranolol sau procainamidă. Mai pot fi utilizate: amiodaronă, disopiramidă, mexiletină, sotalol, metoprolol. Fenitoina este ineficace în EsV, cu excepţia celor produse de digitală şi în EsV postoperatorii din tetralogia Fallot, pentru a preveni moartea subită.

Recent a fost reactualizată utilizarea sulfatului de magneziu, mai ales în tratamentul EsV de origine digitalică (în care există de regulă hipomagneziemie).

Tahicardia ventriculară

Tahicardia ventriculară (TV) se defineşte prin prezenţa a cel puţin patru sau mai multe depolarizări succesive de origine ventriculară (sub bifurcaţia fasciculului His) cu frecvenţa rapidă, relativ regulată şi fixă. Complexele QRS au o durată mai mare de 0,12 s şi o morfologie aberantă, mono- sau polimorfă. Salvele de şase sau mai multe EsV consecutive separate de scurte perioade de ritm sinusal normal sau de alt ritm supraventricular reprezintă forma repetitivă sau nesusţinută a bolii (TVNS).

Accesele de TV cu durată mai mare de 30 minute sunt incluse în termenul generic de tahicardie ventriculară susţinută (TVS), în timp ce „incessant ventricular tachycardia" este denumirea utilizată pentru TVS neîncetate sau necontenite, imposibil sau foarte dificil de întrerupt.

Etiologia cea mai comună a TV în primii patru ani de viaţă este reprezentată de tumorile hamartomatoase, iar la copilul mare, de TV postoperatorii. Alte cauze: sindromul QT lung (SQTL), miocardite, cardiomiopatii, displazia aritmogenă a ventriculului drept, anomalii ale arterei coronare, intoxicaţia digitalică, efecte aritmogene ale medicamentelor AAR din clasele IA şi Ic, cateterismul cardiac, arteriografia, hiperkaliemia, sindromul WPW, prolapsul de valvă mitrală, după şocul electric extern etc. La copii TV nu apare aproape niciodată din cauza ischemiei miocardice. Cel mai mare risc de mortalitate este întâlnit în TV din SQTL (adulţii cu SQTL sunt supravieţuitorii!) şi în TV postoperatorii (tetralogia Fallot sau alte malformaţii complexe) atunci când intervenţia chirurgicală s-a efectuat tardiv.

ECG în TV se caracterizează printr-o succesiune de extrasistole ventriculare care pot lua naştere dintr-un singur focar generator de stimuli (mai rar din două sau mai multe focare). Uneori, ventriculele captează un impuls sinusal. Rezultă un complex ventricular de fuziune, după care tahicardia se poate opri brusc. Undele P pot fi puse în evidenţă pe traseul ECG numai în 25% din cazuri, traducând activitatea nodului sinusal care comandă atriile. Ele nu au nici o legătură cronologică cu complexele QRS, ritmul sinusal atrial fiind independent de ritmul ventricular ectopic (disociaţie atrioventriculară, element de maximă specificitate). Atriile pot fi în fibrilaţie sau flutter. Rareori, o parte din stimulii ectopici ventriculari pătrund în nodul atrioventricular şi mai departe în atrii, pe care le activează retrograd, dând naştere undelor P inversate. Aceste activări atriale intermitente de către stimuli de origine ventriculară se numesc *capturi atriale*. Când toate impulsurile ventriculare ectopice reuşesc să treacă prin nodul AV şi să activeze atriile retrograd, se realizează aspectul electrocardiografic de *tahicardie ventriculară cu conducere ventriculoatrială retrogradă*, în care unda P' este situată după complexul QRS. Acest aspect este dificil de diferenţiat de cel al unei tahicardii paroxistice joncţionale cu conducere intraventriculară aberantă. Rareori, tahicardia ventriculară se poate suprapune peste o tahicardie atrială sau joncţională.

Complexele QRS sunt lărgite (durata peste 0,12 s) şi deformate, asemănătoare cu complexele QRS ale EsV, înregistrate imediat, înainte şi după accesul de tahicardie ventriculară. Ele se succedă la intervale regulate sau uşor neregulate, variaţiile distanţei RR nedepăşind 0,02-0,03 s de la un ciclu la altul. Frecvenţa complexului QRS variază între 120-250 bătăi/min, în cele mai multe cazuri între 150-200 bătăi/min. Pe traseul electric se pot observa din când în când *capturi ventriculare şi bătăi de fuziune*, ambele modificări fiind valoroase pentru diagnosticul de TV (fig. 9.51). Capturile ventriculare se înscriu pe ECG sub formă de complexe QRS de aspect normal, generate de activarea ventriculară de către stimuli atriali sau ectopici, care reuşesc să treacă prin nodul AV şi să activeze ventriculele atunci când nodul AV nu se găseşte în perioada refractară de conducere anterogradă. Bătăile de fuziune se înscriu între complexele normale şi cele ale tahicardiei, care sunt intens deformate. În *forma repetitivă* a tahicardiei ventriculare, complexele QRS lărgite şi deformate apar în salve de peste şase, separate de 1-2 complexe QRS normale. În *tahicardia ventriculară bidirecţională*, sensul complexelor QRS se modifică de la un ciclu la altul, aspectul de extrasistolă ventriculară stânga alternând cu cel de extrasistolă ventriculară dreaptă datorită schimbării sediului focarului ectopic. În *forma alternantă*, complexele ventriculare sunt de acelaşi sens, dar alternante ca înălţime, iar în *forma prefibrilatorie*, complexele QRS prezintă variaţii atât de morfologie, cât şi de sens. *Faza terminală*, segmentul ST şi unda T nu pot fi interpretate, undele T fiind de obicei inversate, iar segmentul ST deformat, datorită modificărilor secundare, la care se adaugă cele primare de fază terminală. Uneori, separarea fazei terminale de complexul QRS este imposibilă. După terminarea accesului, undele T pot rămâne inversate cu sau fără deformarea segmentului ST, pentru mai multe ore sau zile.

Diagnosticul diferenţial se face cu alte tahicardii cu QRS largi: TPSV cu conducere ventriculară aberantă (ritm perfect regulat, aspect obişnuit de BRD, evidenţierea undelor P în corelaţie normală cu complexele QRS, manevre vagale eficiente); sindrom WPW cu fibrilaţie, flutter atrial sau tahicardie supraventriculară antidromică în care activarea ventriculelor se face anterograd pe calea accesorie, complexele QRS fiind largi; BRD sau BRD cu tahicardie supraventriculară.

Tratament: dacă TV apare în condiţiile unui cord sănătos, confirmat prin ECG, examen echogra-

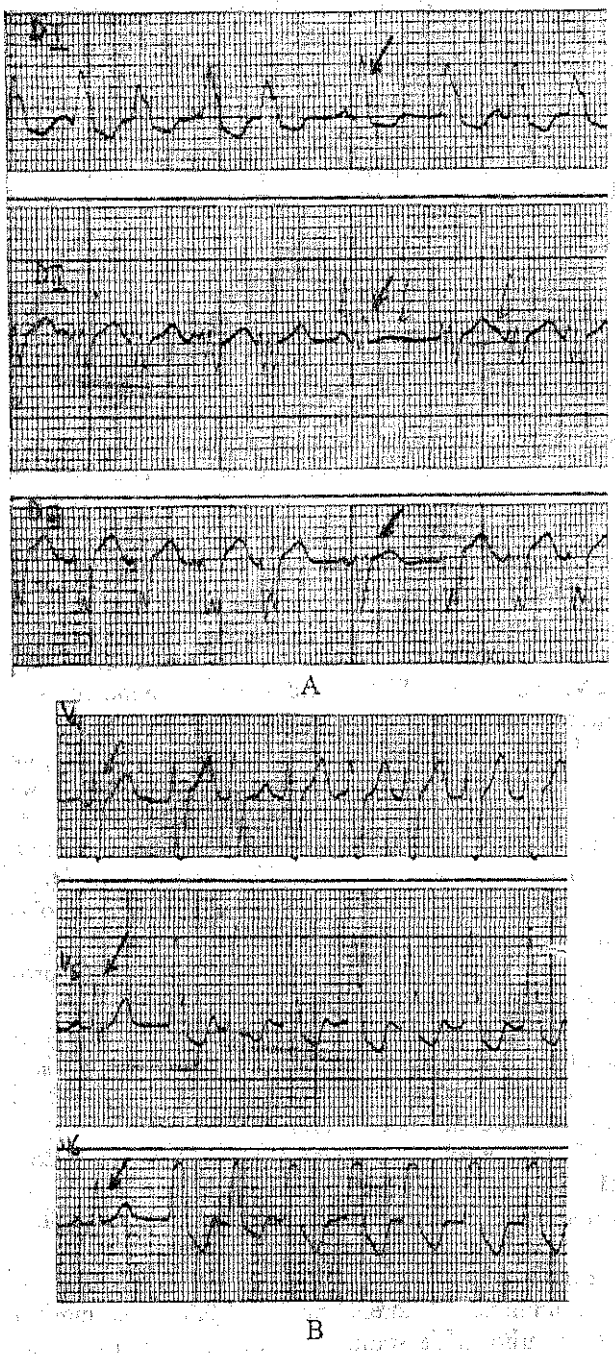


Fig. 9.51 – Tahicardie ventriculară. A: bătaie de fuziune. B: captură ventriculară.

fic, RMN şi angiografie şi dacă stimularea programată nu induce o TV susţinută, tratamentul aritmiei nu este necesar.

Alegerea conduitei terapeutice depinde de *boala cardiacă de fond* (eficacitatea antiaritmică a unui medicament nu implică şi ameliorarea prognosticului vital), de *forma atacului de TV* (la copil, în atacul de TV paroxistică trecerea în TV neparoxistică, mai bine tolerată, este considerată satisfăcătoare), de prezenţa sau absenţa *tulburărilor hemodinamice grave* şi de starea clinică a bolnavului.

În prezent, în centrele moderne de ritmologie cardiacă ghidarea tratamentului antiaritmic prin stimulare programată presupune iniţierea reproductibilă a TVS înaintea introducerii unui agent AAR. Dacă după administrarea i.v. a unui AAR (procainamidă, propafenonă, sotalol, amiodaronă etc.) inducerea unei TVS este suprimată, acesta este cel mai bun element de predicţie pentru eficienţa sa ulterioară. În absenţa acestor posibilităţi se recurge la *abordarea empirică* prin alegerea unui AAR eficace cu efecte adverse minime sau a cardioversiei. În acest scop este utilă aplicarea unui algoritm terapeutic după evaluarea clinică: prezenţa sau absenţa pulsului, tulburări hemodinamice (TA scăzută, şoc, insuficienţă cardiacă, sincopă etc.). În cazul în care pulsul este absent se recurge la cardioversie (1 j/kg, repetată la nevoie în doză dublă, fără a depăşi 400 j doză totală). Dacă bolnavul are o stare hemodinamică stabilă se aplică tratamentul antiaritmic adecvat. *Xilina* reprezintă medicamentul de elecţie. Ea are efect rapid, nu scade tensiunea arterială, poate fi folosită şi în insuficienţa renală. Pentru copilul mare şi adult, concentraţia terapeutică eficace este de 3-6 µg/ml ser. Aceasta se obţine prin administrarea unei doze iniţiale de atac în bolus de 1-2 mg/kg (repetată de 3 ori la interval de 5-10 minute), urmată de instalarea unei perfuzii cu un debut de 2-4 mg xilină/min. Nivelul optim se obţine prin perfuzia i.v. continuă a dozei cuprinse între 2-3 mg/min, inclusă în soluţie glucozată izotonică[1]. Durata perfuziei i.v. de xilină, în doză terapeutică optimă de 2-4 mg/min, variază în funcţie de caz, de la câteva ore la câteva zile.

Prin continuarea perfuziei până la 48 ore, se previne recidivarea TV sau instalarea unei alte aritmii ventriculare. În cazurile în care xilina s-a dovedit ineficace şi când nu avem la îndemână defibrilator electric, se încearcă administrarea de procainamidă.

[1] Dacă perfuzia este reglată în aşa fel încât 1 ml soluţie = 60 picături, atunci dozele de xilină corespunzătoare sunt: 1 mg/min = 15 pic./min; 2 mg/min = 30 pic./min; 3 mg/min = 45 pic./min; 4 mg/min = 60 pic./min.

Pentru *copilul mic şi sugar* se recomandă 30-50 mg/kg/zi i.v. în 6 prize, 30 mg/min, până la suprimarea disritmiei.

Alte antiaritmice eficace, alese pe baza experienţei clinice: amiodarona i.v., mexiletina i.v., bretiliul i.v. În TV digitalică fenitoina sau xilina i.v. reprezintă prima alegere, completată eventual cu administrarea de sulfat de magneziu i.v. sau cu digibind (fragmente FAB ale anticorpilor antidigoxină).

Fenitoina asigură prevenirea ectopiilor ventriculare la bolnavii operaţi (tardiv) de tetralogie Fallot (Gillette şi Garson).

Durata tratamentului preventiv cu antiaritmice variază de la câteva luni la ani de zile sau, uneori, toată viaţa.

Torsada vârfurilor („torsades des pointes")

Defineşte o tahicardie ventriculară particulară, intermediară între fibrilaţia/flutterul ventricular şi tahicardia ventriculară apărută la bolnavi cu QT prelungit. Torsada vârfurilor se caracterizează prin torsiunea undelor R în cursul accesului de tahicardie în jurul liniei izoelectrice, cu o periodicitate de 5-10 complexe QRS lărgite. Fusurile de complexe QRS sunt patognomonice prin alternanţa regulată a vârfurilor (dacă într-un fus vârfurile complexului vor fi orientate în sus, în următorul vor fi orientate în jos).

Mecanismul de producere este reprezentat de apariţia postpotenţialelor precoce (trigger) favorizată de tahicardie şi de stimulare simpatică. În marea majoritate a cazurilor torsada vârfurilor apare în SQTL.

Tratamentul constă în administrarea de sulfat de magneziu i.v. lent. Recurenţele se previn în formele genetice de SQTL prin administrarea de beta-blocante (atenolol, sotalol), dar eficacitatea lor nu este sigură. În formele rebele se recurge la simpatectomie cervicotoracică stângă şi/sau la instalarea unui pacemaker în special în cazurile în care bradicardia împiedică utilizarea beta-blocantelor.

Fibrilaţia ventriculară

Fibrilaţia ventriculară (FiV) este o aritmie foarte rapidă (300-400/min) reprezentată de depolarizări ventriculare neregulate, necoordonate şi neasociate cu debit cardiac. Traseele ECG sunt alcătuite din deflexiuni de diferite mărimi conferind aspectul ondulat al înregistrării, cu dispariţia complexelor QRS normale (fig. 9.52).

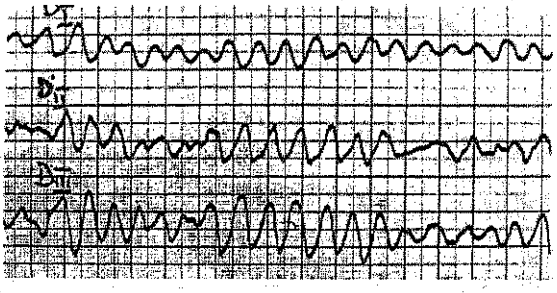


Fig. 9.52 – Fibrilaţie ventriculară (deflexiuni de amplitudine variabilă cu caracter ondulatoriu, fără complexe QRS).

FiV este foarte rar întâlnită la copil (numai în 6% din cazurile terminale, în rest oprirea inimii producându-se prin bradicardie sinusală progresivă), dar la adult reprezintă modul obişnuit de moarte a inimii.

Mecanismul de producere este reprezentat de o EsV, întreţinerea FiV având loc prin fenomenul de microreintrare.

Există trei grupe importante de copii cu risc de FiV: 1) sindromul de QT lung; 2) cardiomiopatii severe (dilatative), boli congenitale de inimă severe netratate; 3) sindromul WPW cu perioada refractară anterogradă scurtă a fasciculului Kent, permiţând transmiterea precoce a impulsurilor în cursul repolarizării ventriculare. Aceste impulsuri pot iniţia depolarizarea ventriculelor în perioada vulnerabilă, provocând FiV (fenomenul R/T).

Clinic: absenţa zgomotelor cardiace, absenţa pulsului la arterele mari, prăbuşirea TA şi, după câteva secunde, oprirea respiraţiei. Practic, bolnavul se află în stare de moarte clinică.

Tratamentul FiV implică o extremă urgenţă, acordând şanse bolnavului numai dacă este aplicat în primele 2-3 minute. Practic, singura metodă eficientă este defibrilarea electrică (1-2 jouli/kg) repetată în caz de eşec până la 4 şocuri electrice. În caz de eşec se administrează adrenalină 1‰ (0,01-0,03 mg/kg) i.v., bicarbonat de sodiu 8,4% (2 mEq/kg) i.v. (dacă oprirea inimii a fost de lungă durată) şi lidocaină i.v. După fiecare administrare se poate repeta, cu mai multe şanse de reuşită, şocul electric în doze duble de energie.

Dacă bolnavul nu este monitorizat: lovitură precordială cu pumnul (la copilul mare), masaj cardiac

extern, respiraţie asistată sau artificială (la nevoie „gură la gură"), şoc electric repetat (de regulă întârziat de celelalte măsuri prevăzute de algoritmul de resuscitare).

• Sindroame particulare cu tulburări de ritm şi de conducere

Sindromul nodului sinusal bolnav

Sindromul nodului sinusal bolnav (SNSB, boala nodului sinusal) reprezintă un complex de tulburări clinice determinate de disfuncţia nodului sinusal care devine incapabil să funcţioneze ca pacemaker.

Aritmiile asociate cuprind patru forme principale: 1) bradicardie sinusală persistentă inexplicabilă; 2) oprirea sinusului; 3) bloc sinoatrial; 4) sindromul bradicardie-tahicardie (sindromul „bradi-tahi").

Etiologie: cel mai frecvent, SNSB se asociază cu leziuni ale nodului sinusal (hemoragie, necroză, suturi) în cadrul unor intervenţii chirurgicale (corecţia DSA de tip sinus venos, operaţia Mustard pentru transpoziţia marilor artere, canularea cavei etc.). Alte cauze: boli congenitale de cord neoperate, unele chiar benigne (persistenţa venei cave superioare stângi); SNSB idiopatic; SNSB extrinsec (disfuncţii ale sistemului nervos vegetativ). Cauzele extrinseci sunt reprezentate de hipotermie, diselectrolitemii, hiper- sau hipotiroidism, anorexie nervoasă, medicaţie cardioactivă. Medicamentele cardioactive cel mai frecvent implicate în SNSB extrinsec sunt glicozizii digitalici, agenţii beta-blocanţi, blocantele canalelor calciului şi antiaritmicele „de membrană". Mai rar au fost citate cimetidina, amitriptilina şi fenotiazinele.

Diagnosticul pozitiv implică evidenţierea disfuncţiei nodului sinusal cu ajutorul ECG, dublată de simptome (ameţeli, sincopă). În absenţa manifestărilor clinice este mai corectă denumirea de disfuncţie a nodului sinusal.

Pentru *diagnosticul neinvaziv* se utilizează: 1) ECG - 24 ore (Holter) şi testul cu atropină (dacă frecvenţa cardiacă nu creşte cu cel puţin 20% la copil, iar la adult nu depăşeşte 86-90/min se poate afirma disfuncţia NS). *Diagnosticul invaziv* (SEF) se bazează pe determinarea *timpului de recuperare a NS* (normal: 1600 ms), a *timpului de recuperare corectat al NS* (pentru excluderea influenţelor vagale se scade intervalul PP normal din valoarea precedentă) cu valori normale sub 450 ms şi *timpul de conducere sinoatrial* (valori normale sub 120 ms).

Tratamentul „acut" constă în administrarea de atropină 0,04 mg/kg i.v. şi/sau izoproterenol 0,05-0,5 μg/kg/min i.v.

Tratamentul cronic este dificil de realizat deoarece AAR utilizate pentru controlul tahiaritmiilor pot exacerba bradicardia. Cel mai eficace tratament medicamentos pare a fi cel cu hidralazină (hipopresol 0,75-7,5 mg/kg/zi în 3 prize) care reduce timpul de recuperare a NS.

Ameţelile şi sincopele în perioadele de rărire a ritmului sinusal cu scăpări joncţionale sunt predictive pentru necesitatea instalării unui pacemaker. Este preferabil ca pacemakerii să fie secvenţionali (atriali şi ventriculari) pentru că există frecvent asociate tulburări de conducere atrioventriculare. Se atrage atenţia că în fibrilaţia atrială din SNSB este ferm contraindicată defibrilarea electrică sau chimică (NS nu îşi mai reia activitatea!)

Sindromul WPW[1] (sindromul de preexcitaţie)

Sindromul de preexcitaţie ventriculară a fost definit clasic prin activarea prematură, parţială sau integrală, a miocardului ventricular printr-un impuls de origine supraventriculară. Substratul anatomic constă în prezenţa unor conexiuni sau căi accesorii de conducere care scurt-circuitează calea normală nodo-hisiană (fig. 9.53). Cele mai cunoscute tipuri de căi accesorii sunt: 1) fasciculul atrioventricular (Kent); 2) fasciculul atrionodal (conexiune între atriu şi porţiunea distală a NAV sau între atriu şi fasciculul His), cunoscut ca fasciculul sau fibrele James; 3) fasciculul nodoventricular; 4) fasciculele hisioventriculare (Mahaim); 5) conexiuni multiple.

Sindromul WPW a fost cunoscut ca prima şi cea mai frecventă formă a preexcitaţiei ventriculare prin fasciculul atrioventricular (Kent). În practică se face distincţie între *„pattern-ul" WPW* (fig. 9.54), noţiune strict electrocardiografică (PR scurt, prezenţa undei delta cu deformare iniţială a complexului QRS şi modificarea secundară a fazei de repolarizare) şi *sindromul WPW*, care asociază, conform descrierii princeps, şi prezenţa tahicardiei simptomatice.

[1] Sindromul Wolf-Parkinson White.

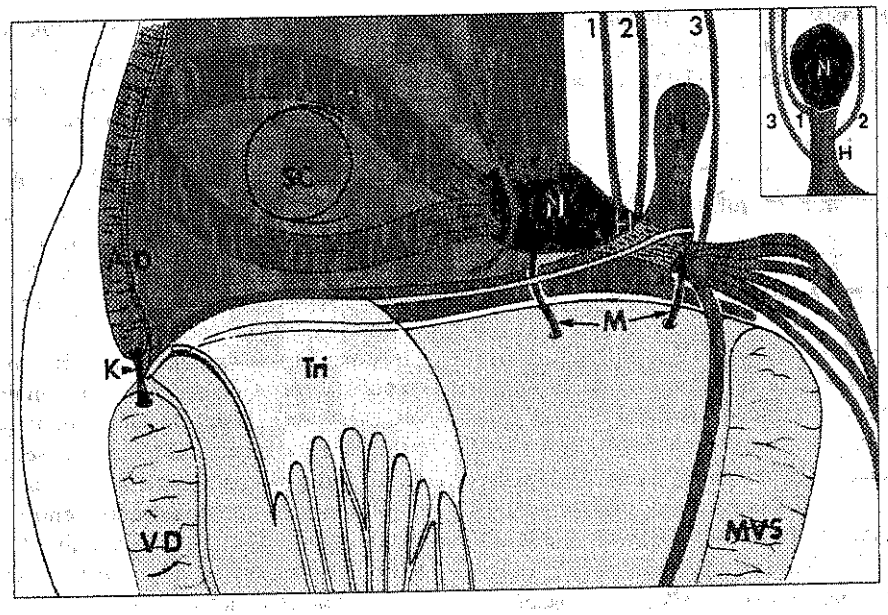


Fig. 9.53. – Sindromul WPW. Schemă a căilor de conducere accesorii pe o secțiune a peretelui posterior al atriului și ventriculului drept, septul conținând calea principală de conducere (fața sa dreaptă) (după C. Brechenmacher). K, fasciculul Kent; M, fibrele Mahaim hisioventriculare; 1-2-3, fibrele atriohisiene; SC, sinusul coronar; Tri, valva septală a tricuspidei (partea anterioară a fost secționată la inserție); MVS, miocardul ventricular septal; NFC, nodul fibros central; N, nodul atrioventricular; H, fasciculul His.

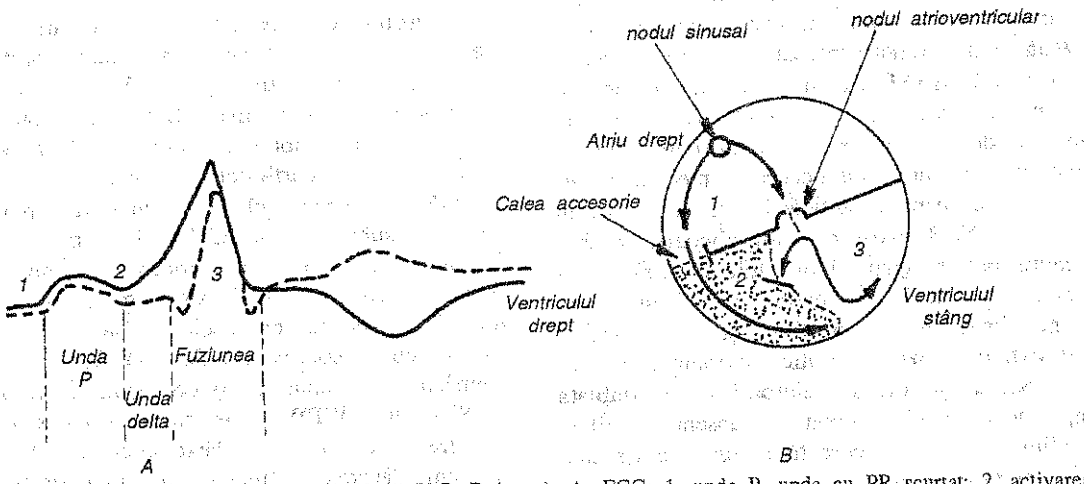


Fig. 9.54 – Bazele ECG în sindromul WPW (după J. P. Boineau). A: ECG: 1, unda P, unde cu PR scurtat; 2, activarea prematură a ventriculelor prin calea accesorie, care formează unde delta; 3, fuziunea tardivă a ambelor depolarizări ventriculare. B: Harta epicardică: conducerea anterogradă de la NS la NAV.

Definiția sindromului WPW s-a extins odată cu dezvoltarea studiilor de electrofiziologie cardiacă, astfel încât termenul include astăzi *atât preexcitația ventriculară* în ritm sinusal sau în cursul tahicardiilor prin reintrare atrioventriculară (TRAV) antidromice (în sens anterograd pe calea accesorie), cât și *preexcitația atrială* în cursul TRAV ortodromice (în sens retrograd pe calea accesorie).

Importanța sindromului WPW constă în faptul că preexcitația este responsabilă de 50% din TPSV la copii (Gillette).

Prevalența „pattern-ului" WPW este de 0,10-0,30% în populația generală, cu o distribuție pe

vârste de tip bimodal, cele două vârste situându-se în primul an de viaţă şi în a doua decadă. Evaluarea statistică este însă dificilă din cauză că preexcitaţia apare intermitent (în 22-27% din cazuri), are o tendinţă naturală la dispariţie a pattern-ului (30% pierd unda delta în primul an de viaţă), iar în multe cazuri căile accesorii sunt situate departe de căile de conducere normale. Tahicardiile supraventriculare vor dispărea în 50% din cazuri la sugarii afectaţi, dar vor reapărea în a doua decadă de viaţă, în acest interval nefiind necesar nici un tratament.

Bolnavii cu sindrom WPW pot prezenta aritmii specifice, corelate cu prezenţa căilor accesorii: TRAV (până la 80% din cazuri) ortodromice (cele mai frecvente) sau antidromice, tahicardia joncţională reciprocă permanentă, tahicardia prin reintrare paranodală etc.

Unele aritmii sunt favorizate de prezenţa unuia sau mai multor fascicule accesorii: fibrilaţia atrială (rară înaintea vârstei de 10 ani), flutterul atrial şi fibrilaţia ventriculară (explică moartea subită din WPW). Moartea subită în sindromul WPW pediatric netratat este extrem de rară, dar poate apărea la începutul celei de-a doua decade de viaţă, mai ales la atleţi. Este posibil ca bolnavii cu aritmii maligne în cadrul unui sindrom WPW să nu atingă niciodată vârsta adultă, iar adulţii cu aritmii şi WPW să fie consideraţi supravieţuitorii vârstei de copil (Gillette).

ECG de suprafaţă permite clasificarea sindromului WPW în subtipurile A (aspect de BRD în V1 şi V2), B (aspect de BRS, preexcitaţie ventriculară dreaptă), întâlnit cel mai frecvent şi C (unda delta şi complexul QRS pozitive în V1-V6). Deoarece sediul anatomic estimat pe baza polarităţii undei delta şi a aspectului QRS nu este confirmat întotdeauna, se impune evaluarea prin metode invazive. Pericolul unor aritmii letale implică efectuarea SEF la anumite categorii de bolnavi selectate pe baza activităţilor profesionale sau a unui stil de viaţă cu risc inacceptabil. Acestea permit confirmarea diagnosticului pentru aritmiile înregistrate anterior, stabilirea modului lor de iniţiere, măsurarea PRE a căii accesorii, localizarea fasciculului accesoriu şi stabilirea indicaţiilor terapeutice.

Tratament: bolnavii asimptomatici cu preexcitaţie intermitentă nu necesită tratament. De asemenea, tratamentul nu este necesar nici în sindromul WPW cu preexcitaţie intermitentă şi scurte atacuri de tahicardie reciprocă bine tolerate şi autolimitate sau oprite prin manevre vagale.

Conduita terapeutică empirică este acceptată în două situaţii: 1) bolnavii cu WPW şi tahicardie simptomatică trataţi de medicul pediatru înainte ca aceştia să se adreseze unui centru specializat de cardiologie; 2) la bolnavii cu risc de moarte subită demonstrat redus, care prezintă tahicardie reciprocă netratată anterior. Cele mai utilizate AAR sunt cele care reduc conducerea în NAV, beta-blocantele şi blocantele canalelor de calciu.

AAR din clasa Ic sunt de asemenea acceptate (în special flecainida), întrucât deprimă conducerea pe calea accesorie şi suprimă extrasistolele.

Dacă riscul de moarte subită este necunoscut şi trebuie ales un tratament (fără SEF), acesta va fi ales din clasele Ic şi III. Pentru bolnavii fără o cardiopatie organică vor fi preferate AAR din clasa Ic, deoarece acţiunea inotrop negativă şi efectele proaritmice sunt nesemnificative clinic, pe când utilizarea amiodaronei pe termen lung are efecte adverse redutabile. În cazurile cu disfuncţie ventriculară stângă va fi totuşi preferată amiodarona.

Glicozizii digitalici sunt categoric contraindicaţi la bolnavii fără evaluarea riscului de moarte subită, deoarece blochează joncţiunea AV prin acţiune vagală şi cresc viteza de conducere în fasciculul accesoriu, putând precipita fibrilaţia ventriculară. Verapamilul este, de asemenea, contraindicat la aceeaşi categorie de bolnavi.

În perspectivă, se preconizează efectuarea SEF în vederea ablaţiei prin cateter la bolnavii cu risc crescut de moarte subită demonstrat şi la cei cu tahicardii refractare la tratamentul cu AAR. Ablaţia prin radiofrecvenţă este metoda de primă alegere la bolnavii cu tahicardie simptomatică, chiar dacă simptomele sunt controlate cu AAR. Ablaţia chirurgicală are indicaţie numai în rarele cazuri în care ablaţia prin cateter nu a dat rezultate.

Sindromul de QT lung

Sindromul de QT lung (SQTL) este definit ca o tulburare a fazei de repolarizare a potenţialului de acţiune, în care intervalul QTc[1] este considerat patologic prelungit la valori de peste 0,45 s în primele 6 luni de viaţă şi peste 0,44 s după această vârstă.

[1] $QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$

Prelungirea QT este importantă deoarece purtătorii acestei anomalii devin vulnerabili la „torsada vârfurilor" („torsades des pointes"), o aritmie severă cu pierderea bruscă a conştienţei (sincopă) şi moarte subită.

Etiologie: există forme genetice şi forme dobândite. Formele genetice sunt reprezentate de: 1) sindromul Jervell şi Lange-Nielsen (SJLN) cu transmitere autozomal recesivă, în care QT lung se asociază cu surditate congenitală; 2) sindromul Romano-Ward (SRW), cu transmitere autozomal dominantă, fără nici o altă anomalie fenotipică. Aceste sindroame sunt provocate de mutaţii ale genelor care controlează formarea potenţialului de acţiune cardiac. Ele codifică proteinele care formează canale ionice la nivelul membranei celulare străbătute de fluxurile de sodiu şi de potasiu. Disfuncţia acestor canale prelungeşte repolarizarea potenţialului de acţiune conducând la apariţia QTL pe ECG şi la riscul de aritmie prin postpotenţiale precoce.

Formele dobândite sunt determinate în principal de medicamente (tabelul 9.V).

TABELUL 9.V

MEDICAMENTE ŞI SUBSTANŢE CARE PRELUNGESC INTERVALUL QT[1]

Clasa	*DCI*
Anestezice antiaritmice	Adrenalină
Antihistaminice	Terfenadină Astemizol Difenhidramină
Antibiotice şi/sau chimioterapice	Eritromicină Ampicilină Cotrimoxazol Pentamidină
Medicamente cardioactive	Chinidină Procainamidă Disopiramidă Sotalol Amiodaronă Bepridil
Hipolipemiante	Probucol
Medicaţie pentru boli gastrointestinale	Cisaprid
Antifungice	Ketoconazol Fluconazol Itraconazol
Psihotrope	Amitriptilină Fenotiazine Haloperidol Pimozide Risperidone
Hipnotic	Cloralhidrat
Antracicline	Doxorubicină
Anorexigene	Prenilamine

[1] Pierderile de potasiu şi patologia intracraniană (hemoragia subarahnoidiană, traumatisme cerebrale, encefalite etc.) se asociază de asemenea în QT lung.

Tablou clinic: principalele manifestări, care apar la o treime din cazuri, sunt sincopele şi moartea subită. Sincopele apar de regulă în cursul efortului fizic sau cu ocazia unor emoţii puternice, cum ar fi stările de furie, teamă sau spaimă. Moartea subită poate apărea însă şi în somn sau la trezirea din somn, după cum sincopa poate apărea şi la 1-2 minute după efort şi nu neapărat chiar în timpul acestuia. În două treimi din cazuri bolnavii au avut una sau două atacuri sincopale în copilărie şi apoi nu au mai prezentat nici unul. Alţii, după un număr de ani, pot avea mai multe episoade. Simptomele pot apărea precoce, din primele zile sau săptămâni de viaţă, sau tardiv, la vârsta mijlocie a adultului. Cel mai frecvent apar însă în preadolescenţă şi adolescenţă, în medie la 8 ani la baieţi şi la 14 ani la fete.

Incidenţa SQTL pare a fi subestimată (1:50 000 în S.U.A.), dar diagnosticul va fi suspectat la toţi copiii cu sincopă inexplicabilă sau cu stop cardiac şi la toţi membrii familiilor cu moarte subită la vârste mici.

Genetică şi electrofiziologie: repolarizarea membranei (revenirea la potenţialul de repaus) este atribuită curentului exterior rectificator de potasiu, compus de fapt din doi curenţi distincţi: unul rapid activat (Ikr) şi altul lent activat (Iks). Aceştia sunt ţinta AAR din clasa a III-a. Repolarizarea întârziată provoacă QTL şi predispune la aritmii.

SQTL este determinat de mutaţia a patru gene identificate:

1) KVLQT1 (QTL1, 11p 15,5) furnizează cea mai frecventă formă (60%), proteina sa fiind o componentă importantă a curentului exterior Iks;

2) HERG (QTL2, 7q35-37), produsul său realizează Ikr şi apare în 30% din cazuri;

3) SCN5A (QTL3, 3p21-24), a cărei proteină este implicată în realizarea curentului de sodiu care provoacă depolarizarea celulei; apare în 10% din cazuri;

4) KCNE1 (QTL5, 21q22,1), contribuie împreună cu KVLQT1 la formarea canalului pentru Iks.

Gena pentru locusul patru (QTL4, 4q25-27) nu a fost încă identificată.

Determinarea mecanismelor moleculare ale SQTL poate explica variabilitatea răspunsului la tratament. Apar astfel două ţinte pentru tratament: „trigger"-ul şi substratul. De exemplu, este posibil ca beta-blocantele să inhibe mecanismele de declanşare a aritmiei, pe când mexiletina să altereze substratul care determină boala, prin corectarea funcţionării anormale a canalelor ionice.

Sindromul Jervell şi Lange-Nielsen apare când ambii părinţi au gene KVQTL1 sau KCNE1 anormale (copiii afectaţi vor fi homozigoţi în 25% din cazuri şi heterozigoţi în 50%). Heterozigoţii vor avea sindrom Romano-Ward, pentru apariţia surdităţii fiind necesară prezenţa în doză dublă a genei mutante.

Diagnosticul, susţinut pe baza intervalului QT prelungit cu ocazia efectuării ECG (fig. 9.55), este posibil la 60-70% dintre bolnavi. La 30-40% dintre cei cu SQTL, intervalul QT este normal sau la limita superioară a normalului. Alte mijloace utile: examinarea altor ECG-uri de la acelaşi bolnav; examinarea ECG la părinţi şi la fraţi, ECG la efort; ECG-Holter.

Tratament: toţi bolnavii simptomatici ar trebui să primească tratament, de regulă cu beta-blocante, în scopul remiterii simptomelor. SQTL de tip SCN5A pot fi în viitor trataţi cu AAR care acţionează asupra canalului sodic, cum ar fi, de exemplu, mexiletina, care scurtează intervalul QT. Sunt însă necesare studii care să confirme eficacitatea în prevenirea simptomelor şi a morţii subite. Oricum, toţi purtătorii SQTL ar trebui trataţi chiar în absenţa simptomelor, deoarece moartea subită poate fi prima manifestare a bolii. Ei ar trebui să evite hipopotasemia (diuretice, vărsături, diaree) şi medicamentele care prelungesc QT. În caz de eşec, după folosirea medicaţiei beta-blocante se poate recurge la alte AAR (cele din clasele Ic şi III prelungesc intervalul QT!), la un defibrilator implantabil sau la simpatectomia cervicotoracică stângă.

Torsada vârfurilor va beneficia de administrarea i.v. a sulfatului de magneziu în doză de 25 mg/kg, timp de 10-15 min. Bolnavii cu SQTL nu vor participa la competiţii sportive, simptomele putând fi declanşate de efort şi/sau de emoţii, iar familia şi prietenii vor trebui informaţi şi instruiţi asupra riscului de sincopă.

Displazia aritmogenă a ventriculului drept

Displazia aritmogenă a ventriculului drept (cardiomiopatia ventriculară dreaptă) este o afecţiune de

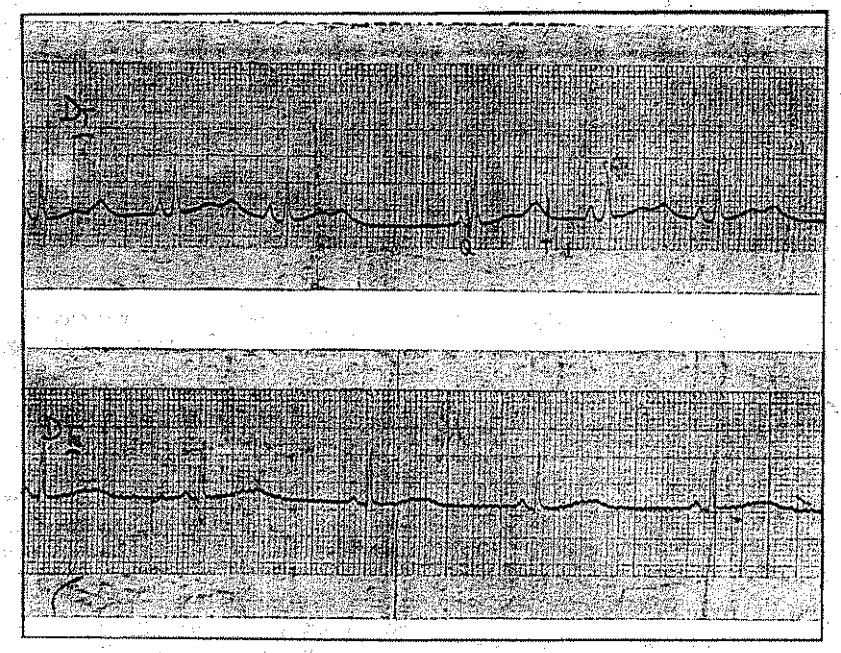


Fig. 9.55 – Sindromul QT lung. QTc 0,58 s la o oră după un atac de tahicardie ventriculară.

cauză necunoscută asociată cu aritmii ventriculare severe (tahicardie ventriculară, extrasistole ventriculare) şi moartea subită. Descrisă de Fontaine (1977), ea este similară bolii Uhl (1952) şi se întâlneşte mai ales la copii şi tineri. Există cazuri cu transmitere autozomal dominantă dovedită.

Clinic, adesea examenul fizic este normal. Cea mai frecventă tulburare de ritm este tahicardia ventriculară recurentă cu aspect BRS (origine ventriculară dreaptă). De asemenea, se întâlnesc extrasistole ventriculare, frecvent bigeminate. Bolnavii pot fi simptomatici (palpitaţii, sincope) sau asimptomatici până în momentul morţii subite prin fibrilaţie ventriculară.

ECG: bloc de ramură dreaptă (în RS); tulburări de repolarizare ventriculară (unde T inversate, potenţiale tardive); TV cu aspect de BRS sau EsV (idem).

Tahicardia ventriculară poate fi reprodusă în 88% din cazuri prin perfuzia cu izoprenalină (8-30 μg) sau prin stimulare electrică programată sugerând un mecanism de reintrare.

Echocardiografia, angiografia cu radionuclid şi rezonanţa magnetică nucleară demonstrează extrema dilataţie şi disfuncţia VD (hipochinezie sau dischinezie difuză).

Biopsia endomiocardică evidenţiază infiltrarea grasă şi fibroza miocardului, hipertrofia şi degenerescenţa miofibrilară.

Tratamentul vizează controlul sau profilaxia medicamentoasă a aritmiilor, care sunt rezistente la aproape toate AAR cunoscute, singurul acceptat pentru eficienţa sa mai bună fiind amiodarona. În cazurile rebele se poate încerca ablaţia prin cateter sau excizia endocardiacă.

• Tulburări de conducere a impulsului (blocurile atrioventriculare)

Conducerea AV este reprezentată de intervalul PR care include conducerea în atriu, NAV, fasciculul His sau sistemul His-Purkinje. Blocurile AV se clasifică de regulă în cele trei tipuri (BAV de gradele I, II şi III), deşi există aspecte particulare neincluse în acestea. Aceste trei grade de bloc pot reprezenta progresia aceluiaşi fenomen, dar fiecare dintre ele poate exista independent.

Blocul AV de gradul I

Se caracterizează prin alungirea intervalului PR dincolo de limitele normale stabilite în funcţie de vârstă şi frecvenţa cardiacă.

BAV I se datorează rareori numai întârzierii influxului în atriul drept, caracterizată prin alungirea intervalului PA (fig. 9.56). Cel mai frecvent, retardul are loc la nivelul NAV şi se traduce prin prelungirea intervalului AH (> 120 ms) în prezenţa unui interval HV normal (35-55 ms). Puech şi Grolleau evidenţiază această eventualitate în 87% din cazurile de BAV I cu complexe QRS înguste. Alungirea izolată a HV într-un BAV I este rară. Se asociază de regulă cu un bloc de ramură dreaptă sau stângă. Uneori, alungirea PR se datorează unui bloc intrahisian, traducându-se printr-o dedublare a fasciculu-

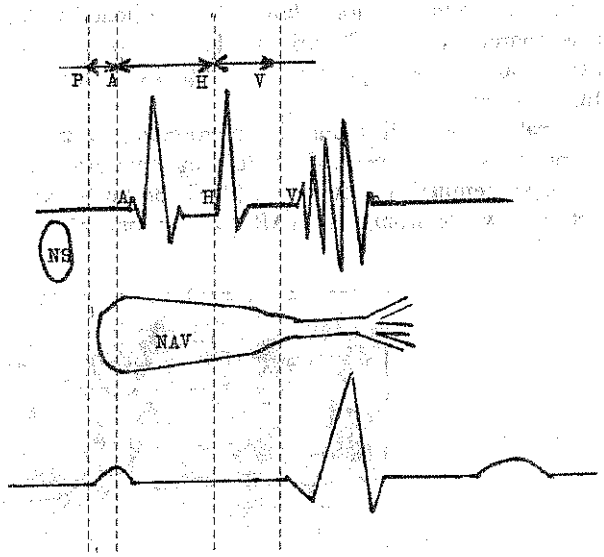


Fig. 9.56 – Hisiograma şi interpretarea sa. 1) Intervalul AH (aprox. 120 ms), timpul de la debutul depolarizării atriale până la începutul vârfului t. His. AH prelungit: bloc parţial suprahisian. 2) Intervalul HV (aprox. 50 ms, limita superioară a nivelului = 55-60 ms) reprezintă timpul de la vârful t. His la începutul depolarizării ventriculare. HV prelungit: bloc parţial subhisian. 3) AV (este de fapt PR). 4) PA, timpul de conducere intraatrială (sinonodal): • dedublarea deflexiunii hisiene (H-H_1) mai mare de 25 ms: bloc parţial intrahisian; • unde P blocate neurmate de unde H: bloc suprahisian complet; • unde P blocate, urmate de unde H, dar complexele QRS nu sunt precedate de unde H: bloc subhisian complet; • unde P blocate, urmate de unde H, dar complexele QRS nu sunt precedate de unde H: bloc subhisian complet; • unde P blocate de unde H şi complexele QRS sunt precedate de unde H_1: bloc intrahisian complet.

lui His (H_1-H_2), cu alungirea intervalului HV sau printr-o alungire a duratei potenţialului hisian H (peste 20 ms) sau prin prelungirea intervalului HV în prezenţa unui complex QRS normal. Un PR considerabil prelungit (> 250 ms) comportă aproape constant o prelungire a intervalului AH, izolată sau asociată unui bloc infranodal (vezi fig. 9.53).

Blocul AV de gradul II

Cuprinde două tipuri: *Wenckebach* (caracterizat prin alungirea PR înaintea undei P blocate, fenomenul Wenckebach). Alungirea progresivă a RR realizează aspectul tipic cu scurtarea intervalelor PR. Acest tip de bloc se mai numeşte *Mobitz I. Tipul Mobitz II* se caracterizează prin fixitatea intervalului PR al complexelor precedând unda P blocată, fie că PR-ul este normal, fie că este prelungit.

– **Blocul AV de gradul II tip I (Wenckebach).** Corespunde, după sediul său, la trei aspecte endocavitare diferite: *a)* în marea majoritate a cazurilor *sediul blocului este la nivelul NAV*. O alungire progresivă a intervalului AH precedă unda A blocată la nivelul NAV şi atunci nu este urmată de o deflexiune hisiană. Uneori, diagnosticul este dificil deoarece perioadele Wenckebach sunt lungi (fig. 9.57). Complexele QRS pot fi largi. *b)* Fenomenul Wenckebach poate avea sediul *la nivelul fasciculului His*, cu prelungirea progresivă H_1-H_2 şi o undă A blocată după H, deci la nivelul fasciculului His (leziuni avansate în interiorul fasciculului His, aşa cum o probează adesea BRS asociat). *c) Sediul la nivelul sistemului His-Purkinje*[1], cu alungirea progresivă a HV, terminându-se printr-o undă P blocată între His şi unda V.

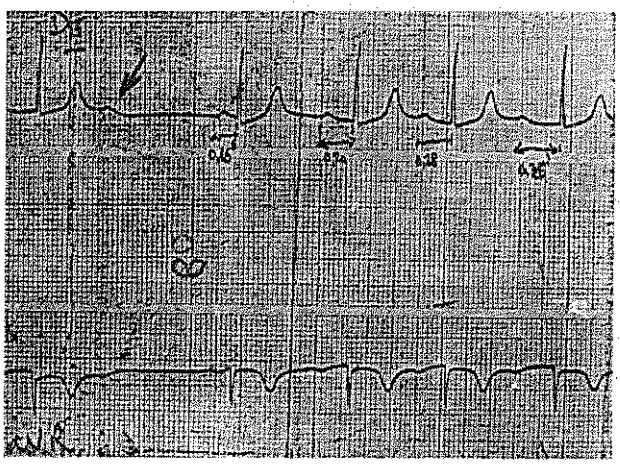


Fig. 9.57 – Bloc AV gradul II, tip 1 (Wenckebach). Săgeata indică unda P blocată, urmată de intervalul PR cel mai scurt.

– **Blocul AV gradul II tip II (Mobitz II).** Unda P blocată (fig. 9.58) nu mai este anunţată de alungirea intervalului PR şi corespunde de regulă undei A pe hisiogramă, urmată de o deflexiune hisiană. Blocul este prin urmare infrahisian (în 65% din cazuri). În 35% din cazuri blocul se situează la nivelul fasciculului His. Complexele QRS sunt de obicei largi, ca în blocurile majore de ramură.

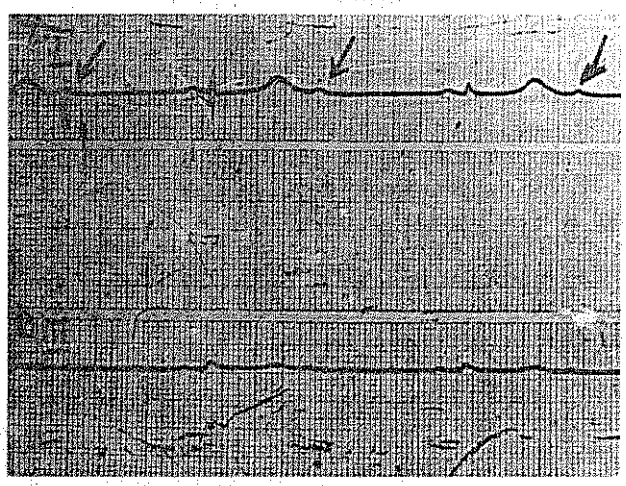


Fig. 9.58 – Bloc AV gradul II, tip 2 (unde P blocate 2:1).

Clinic, dacă perioadele de asistolie ventriculară sunt lungi, pot apărea manifestări de hipoxemie cerebrală (atacurile Adams-Stokes).

Tratamentul în formele acute vizează ameliorarea conducerii AV prin administrarea de atropină sau de izoproterenol. Atropina blochează efectele parasimpatice asupra NS şi NAV, creşte frecvenţa sinusală şi reduce timpul de conducere AV.

Blocul AV de gradul III (complet)

Reprezintă întreruperea totală a conducerii impulsurilor atriale la ventricule, astfel încât atriogramele şi ventriculogramele sunt total independente, acestea din urmă fiind prin definiţie mai lente. Ritmul ven-

[1] Fenomen foarte rar, asociat cu BRS.

tricular se formează sub nivelul leziunii. Întreruperea anatomică poate fi situată la fiecare dintre cele trei etaje: între atriu şi NAV; la nivelul fasciculului His; la nivelul ramurilor.

– **Blocul AV de gradul III congenital** apare cu o incidenţă de 1:20 000-25 000 naşteri şi reprezintă între 3 şi 5% din blocurile AV (BAV). Poate fi primitiv sau asociat cu o cardiopatie congenitală. S-au constatat forme familiale. Cel mai frecvent a fost semnalată apariţia la mamele bolnave de LES, artrită reumatoidă, dermatomiozită sau sindrom Sjögren. Anticorpii anti-SSA/RO şi anti-SSBLa se regăsesc la nou-născuţii şi la mamele afectate de aceste boli autoimune, care furnizează ≈70% din BAV congenitale. Practic, toate BAV de grad înalt congenitale neasociate cu malformaţii congenitale de cord sunt imunologice, transferul de anticorpi materni lezând sistemul de conducere al fătului.

Bolile congenitale de inimă asociate cu BAV gradul III sunt transpoziţia corectată a marilor vase, ventriculul unic, DSV sau DSA tip ostium primum.

Anatomopatologic se constată absenţa zonei tranziţionale AN sau agenezia NAV, care este înlocuit de fibroză şi de ţesut adipos.

Diagnosticul poate fi stabilit prenatal pe baza constatării unei bradicardii, prin auscultaţie, şi a examenului echografic, prin observarea mişcării valvei mitrale care se închide şi se deschide mai frecvent decât se contractă ventriculul stâng. De asemenea, se poate depista prezenţa unui hidrops fetal. Diagnosticul poate fi stabilit la naştere (30% în prima săptămână de viaţă) sau în copilărie, situaţie în care este considerat de asemenea congenital, deoarece foarte rar este disponibilă o ECG la naştere sau în primii ani de viaţă. Criteriile de diagnostic sunt: pulsul rar (bradicardia) la o vârstă mică; BAV prezent pe ECG (cu disociaţie atrioventriculară) (fig. 9.59), absenţa unui proces infecţios care ar fi putut conduce la un BAV dobândit.

ECG-Holter (tulburări de ritm ventriculare, alungirea QT, asistolia), testele de efort (gradul de bloc nu se schimbă în BAV complet), examenul echografic şi SEF pot completa evaluarea finală.

Evoluţia poate fi mult timp asimptomatică, BAV congenital de gradul III nefiind, pentru majoritatea autorilor, o indicaţie sistematică de stimulare permanentă. De regulă este stabil şi bine tolerat până la vârsta de 30-40 ani. Riscuri mai mari de deces apar la frecvenţe ventriculare sub 50/mn înaintea vârstei

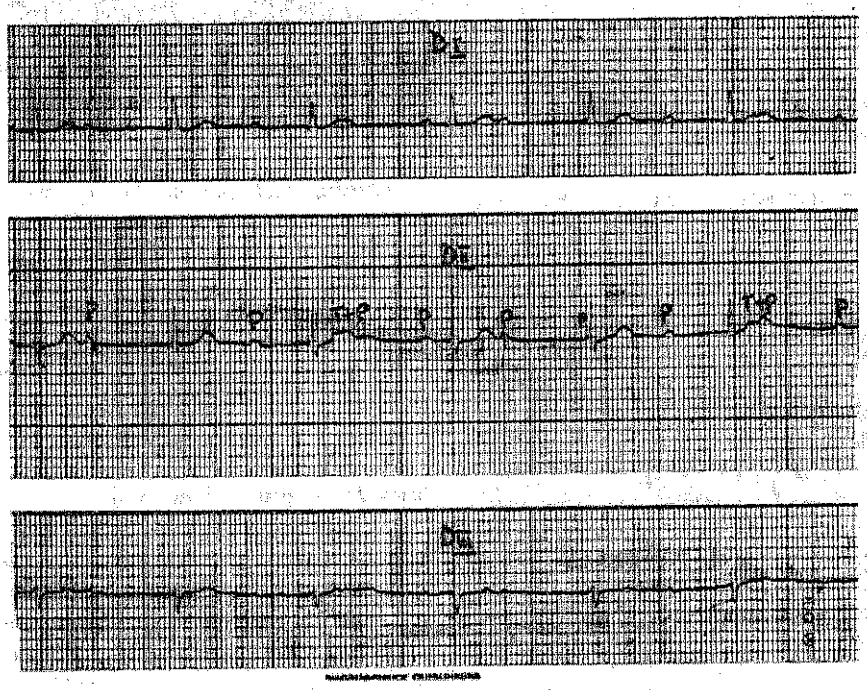


Fig. 9.59 – Bloc AV gradul III (complet). Disociaţie atrioventriculară.

de 2 ani, sub 45/min între 2 şi 4 ani şi sub 40/min după vârsta de 4 ani. Majoritatea deceselor apar în primul an de viaţă (10-33%), după această vârstă mortalitatea fiind redusă până la vârsta adultă, când se înregistrează o nouă tendinţă de creştere a acesteia.

Tratamentul prenatal este controversat şi trebuie rezervat cazurilor cu risc vital pentru făt: plasmafereză, corticoterapie, digoxin asociat cu terbutalină şi furosemid în cazurile de hidrops fetal. Pacing-ul cardiac este indicat în: BAV III simptomatic [sincope, insuficienţă cardiacă; AV foarte joase (vezi mai sus); BAV cu complexe QRS largi (infrahisian, cu frecvenţe ventriculare joase)]; aritmii ventriculare severe; intoleranţă la efort. Malformaţiile congenitale de cord asociate vor fi corectate conform indicaţiilor curente.

– **Blocul AV de gradul III dobândit** poate fi de etiologie inflamatorie (RAA), infecţioasă (miocardite, endocardite, abcese miocardice), toxic-medicamentoasă (cu alungirea QT), tumorală, postoperatorie (în intervenţiile care afectează septul interventricular) etc. Sindromul Kearns-Sayer (oftalmoplegia externă, retinita pigmentară degenerativă şi miopatia mitocondrială) se asociază de asemenea cu BAV gradul III.

Tabloul clinic este variabil, de la bolnavi asimptomatici, la prezenţa de fatigabilitate (testul de efort), palpitaţii, sincope, insuficienţă cardiacă congestivă. Crizele Adams-Stokes şi bradicardia severă (vezi mai sus) sunt predictive pentru necesitatea instalării unui pacemaker.

ECG: absenţa oricărei relaţii normale între undele P şi complexele QRS (disociaţia atrioventriculară); AA: 110-140/min, AV: 50-80/min. Pacemakerul atrial poate fi situat în nodul sinusal, în NAV (joncţional) sau ectopic atrial (flutter atrial, fibrilaţie atrială sau tahicardie atrială). Pacemakerul ventricular este de regulă situat imediat sub nivelul blocului, la nivelul fasciculului His sau al ramurilor sale. Ritmul idioventricular este cu atât mai rapid şi mai stabil cu cât este mai aproape de fasciculul His: 40-60/min la nivelul fasciculului His şi sub 40/min la nivelul ramurilor, cu complexe QRS largi.

Testul de efort distinge bolnavii care îşi pot creşte AV (până la 100/min) cu bloc probabil deasupra fasciculului His, de cei cu toleranţă slabă la care nu apare creşterea frecvenţei cardiace. În plus, prezenţa aritmiilor ventriculare în timpul efortului fizic creşte riscul de moarte subită.

SEF se indică numai în perspectiva instalării unui pacemaker.

• Aritmii cardiace postoperatorii în boli congenitale de cord

Intervenţiile chirurgicale pentru corectarea malformaţiilor congenitale de cord se fac în prezent la o vârstă considerabil mai mică decât în urmă cu 10-20 ani. Astfel, pentru evitarea hipoxemiei cronice şi a suprasarcinii cronice prin volum şi presiune, care conduce la disfuncţie ventriculară şi la dezvoltarea substratului aritmogen, vârsta la care sunt operate tetralogia Fallot, canalul atrioventricular comun, transpoziţia marilor artere şi chiar anomaliile complexe din ventriculul unic, a coborât continuu. Progresele apărute în domeniul cardioplegiei, hipotermiei şi reperfuziei au contribuit la reducerea impactului operaţiilor pe cord deschis asupra performanţelor miocardului şi ale electrofiziologiei cardiace.

Pe de altă parte, procentajul crescut al supravieţuitorilor permite ca factorii aritmogeni (hemodinamica alterată, cicatricele postoperatorii, vârsta în momentul intervenţiei, influenţa pubertăţii şi a sistemului nervos vegetativ) să joace un rol specific în timp în geneza aritmiilor postoperatorii.

Aritmii postoperatorii precoce

Modificări postoperatorii ale ECG de repaus. Acestea apar precoce, ca rezultat al intervenţiei chirurgicale în lezarea NS: modificări ale frecvenţei sinusale şi morfologiei undei P; bradicardia sinusală (DSA în special de tip sinus venos şi defectele septale atrioventriculare, tehnicile Mustard şi Senning pentru transpoziţia marilor artere etc.). Intervenţiile atriale complexe pot conduce la prelungirea conducerii intraatriale prin lezarea sau întreruperea căilor de conducere normale. Afectarea NAV poate provoca prelungirea PR sau blocuri AV (corecţia DSV izolat sau în cadrul unor malformaţii cardiace complexe). Lezarea căii lente a NAV (intervenţii asupra inelului tricuspidei şi joncţiunii AV) conduce la persistenţa exclusivă a căii rapide, având ca rezultat o PRE anterogradă relativ lungă a NAV, cu apariţia

BAV gradul III tip Wenckebach. Alte modificări: BRD (DSV, CAV, tetralogia Fallot etc.); hemiblocul anterosuperior (tetralogia Fallot).

– **Tahiaritmii atriale precoce:**

Tahicardia atrială apare în prima sau a doua zi după operaţia Fontan, cu o alură atrială de 160-220/min. Mecanismul ectopic este sugerat de suprimarea tranzitorie prin overdrive pacing, absenţa răspunsului la cardioversie şi prezenţa fenomenului de încălzire a focarului. Persistă 1-2 zile şi necesită tratament precoce instituit cu digoxin i.v. De asemenea, amiodarona i.v. sau pe sonda nazogastrică în doză de încărcare de 15 mg/kg/zi poate fi eficientă.

Flutterul atrial apare mai frecvent ca aritmie postoperatorie tardivă. Apariţia sa precoce este posibilă după tehnicile Mustard sau Senning, operaţia Fontan şi după corecţia defectelor septale, a anomaliei Ebstein, după transplantul cardiac etc., uneori fiind dificil de diferenţiat de tahicardia atrială.

Tratamentul său constă în conversie electrică (1-2 jouli/kg), overdrive pacing prin intermediul electrodului transtoracic sau prin cateter esofagian, cu 20-40 bătăi/min mai mult decât frecvenţa flutterului. Controlul medicamentos poate fi obţinut cu digoxin i.v. sau cu amiodaronă i.v. sau pe sondă nazogastrică. AAR din clasa Ic sunt contraindicate la bolnavii cu FIA şi anomalii cardiace (peste 50% din cazurile tratate cu flecainidă şi propafenonă prezintă stop cardiac sau moarte subită).

– **Blocul AV de gradul III precoce** apare mai frecvent după corecţia DSV, defectelor septale atrioventriculare, L-transpoziţiei şi după intervenţiile care implică aria subaortică. Postoperator se instituie un pacing epicardic transtoracic temporar, ca parte integrantă a actului operator. În general se aşteaptă 10-14 zile pentru a se constata revenirea la conducerea AV normală. Reluarea acesteia poate fi instabilă. Alegerea tipului de pacemaker de către cardiologi şi chirurgi pare a favoriza tipul dublu cameral (DDD).

– **Tahicardia joncţională ectopică (JET)** este una din cele mai severe aritmii postoperatorii precoce (potenţial letală) la copii. Apare în primele 1-2 zile după intervenţiile pentru transpoziţia marilor artere, DSV, canalul AV, tetralogia Fallot şi după operaţia Fontan.

Există disociaţie AV, frecvenţa ventriculară variind între 160-260/min cu complexe QRS înguste. Complexele QRS largi denotă o conducere aberantă şi fac dificilă diferenţierea de tahicardia ventriculară.

Tratamentul constă în administrarea digoxinei i.v. Amiodarona poate fi salvatoare de viaţă. Agenţii beta-blocanţi şi blocantele de calciu deprimă contractilitatea miocardică postoperatorie, nefiind considerate de beneficiu. Pacing-ul atrial prin intermediul electrodului epicardic sau prin cateterul transesofagian poate fi aplicat în caz de eşec. JET este reversibilă în 48-72 ore. În cazurile rebele poate deveni necesară ablaţia fasciculului His.

– **Aritmiile ventriculare precoce** sunt rare la copii. Ele apar la bolnavii cu disfuncţie miocardică sau cu ventriculele foarte îngroşate supuse intervenţiilor pentru corectarea originii anormale a coronarelor, rezecţii ventriculare întinse (DSV, CMP obstructive).

Aritmii postoperatorii tardive

– **Tahicardia atrială tardivă** apare în anii care urmează operaţiei Fontan. Frecvenţa este variabilă, de la lentă (90-110/min în mecanismul ectopic „incessant") la rapidă, apropiată FIA lent (160-200/min). Tratamentul AAR constă în administrarea de digoxină, chinidină, amiodaronă sau sotalol. AAR din clasa Ic sunt formal „contraindicate" (Perry, Garson), în special la bolnavii cu cord anormal. Tahicardia atrială tardivă poate beneficia de ablaţie prin radiofrecvenţă.

– **Flutterul atrial tardiv** asociat cu bradicardia sinusală apare după operaţia Mustard, mai mult de 5 ani de la operaţie, are o frecvenţă de 200-300/min, cu răspuns ventricular 2:1. Alte intervenţii chirurgicale după care poate apărea sunt: DSA, chirurgia valvelor AV (anuloplastie, înlocuire), tetralogia Fallot în special când există regurgitare tricuspidă şi dilataţie atrială dreaptă, întoarcere venoasă anormală totală sau parţială. În această formă de FIA reducerea frecvenţei ventriculare nu reduce riscul de insuficienţă cardiacă congestivă, de aceea tratamentul trebuie să elimine flutterul. FIA tardiv are o incidenţă crescută la bolnavii cu disfuncţie concomitentă a NS şi bradicardie, tratamentul flutterului agravând bradicardia. De aceea, se utilizează pacemakerii antitahicardie, programabili conform unor algoritmi de terminare a tahicardiei.

Tratamentul cu AAR este frecvent ineficient: digoxin, procainamidă, chinidină, amiodaronă şi sotalol. Flecainida şi propafenona pot fi contraindicate

(Perry şi Garson). Ablaţia prin cateter, ablaţia fasciculului His combinată cu implantarea unui pacemaker şi pacemakerii antitahicardie sunt opţiuni în dezvoltare.

– **Tahicardia prin reintrare AV (TRAV)** apare după operaţiile Mustard şi Senning pentru transpoziţia marilor artere. TRAV postoperatorie tardivă are trăsături similare cu TRAV apărută la bolnavii cu cord sănătos. Dacă AAR sunt ineficiente se poate recurge la ablaţia prin radiofrecvenţă a căii lente sau a celei rapide.

– **Blocul AV tardiv** necesită implantarea unui pacemaker dublu cameral, endocardic sau epicardic pentru o lungă perioadă de timp (20-50 ani, cu înlocuiri după fiecare 8 ani).

– **Aritmiile ventriculare tardive (AVT):** au fost studiate cel mai bine după operaţiile pentru tetralogia Fallot. Ele se manifestă sub forma unor EsV rare şi uniforme sau ca tahicardie ventriculară monosau polimorfă. Incidenţa lor postoperatorie în tetralogia Fallot este evaluată între 50 şi 80%. Deşi nu se cunoaşte încă exact implicaţia în prognosticul bolnavilor, se apreciază că ele contribuie la apariţia morţii subite tardive. Aceasta apare în 1-7% din cazuri între 7 şi 20 ani după intervenţia chirurgicală.

Factorii de risc *preoperatori* pentru AVT sunt hipertensiunea ventriculară dreaptă cronică, hipertrofia şi hipoxemia sistemică, în timp ce *postoperator* presiunea sistolică în VD mai mare de 60 mmHg, intervenţiile tardive şi insuficienţa pulmonară semnificativă favorizează cel mai mult dezvoltarea unui substrat aritmogen. Ischemia subendocardică şi cicatrizarea sunt considerate mecanisme secundare pentru substratul TV.

Moartea subită apare în 1,4% din cazuri şi se corelează cu aritmiile ventriculare mai puţin complexe decât TV. În urma studiilor de electrofiziologie s-a constatat că TV nu este inductibilă, ceea ce denotă că acestea nu trebuie efectuate în toate cazurile de AVT şi că nici tratamentul preventiv cu AAR nu este justificat de simpla prezenţă a AVT mai puţin complexe decât TV.

După intervenţiile de tip Mustard şi Senning trebuie de asemenea evaluată o TV sau o fibrilaţie ventriculară postoperatorie, ca şi la bolnavii cu tetralogie Fallot. AVT mai pot apărea şi după intervenţiile chirurgicale pentru malformaţii congenitale în care este implicat VS.

Tratamentul AVT, atunci când este indicat, constă în administrarea de AAR Ib (mexiletină, fenitoină) ca medicaţie de prima linie, în timp ce betablocantele, amiodarona şi sotalolul sunt considerate AAR de a doua linie. AAR Ic ar trebui evitate, flecainida şi propafenona fiind creditate cu un risc de moarte subită de 4%.

Bolnavii cu sincope apărute după operaţia pentru tetralogia Fallot trebuie evaluaţi pentru TV, FIA, BAV complet paroxistic şi sincopă vasodepresoare.

Tratamentul preventiv postoperator ar trebui programat bolnavilor cu EsV monomorfe frecvente (peste 10/oră), EsV polimorfe, EsV sub formă de dublete, TV în repaus sau după efort şi TV inductibilă în cursul SEF.

Mortalitatea subită tardivă a diminuat considerabil (1%) după aplicarea corecţiilor chirurgicale precoce prin evitarea fibrozei tardive a VD. (Corecţia tetralogiei Fallot la vârsta de 7 luni a redus incidenţa AVT la 1,1% la 5 ani de la intervenţie.)

Bibliografie selectivă

ALIOT E: Torsades des pointes et syndromes du QT long. Les troubles du rythme cardiaque. Roussel, 1993, p. 193-206.

BRECHENMACHER C.: Anatomie et histologie des voies de conduction, Les troubles du rythme cardiac. Roussel, 1993, p. 9-15.

BRICKER J.T., McNAMARA G.D.: Paediatric Cardiology. London, 1988, p. 62-98.

CALLANS J.D., JOSEPHSON M.E.: Ventricular Tachycardias in the Setting of Coronary Artery Disease. In Zipes & Jalife: Cardiac Electrophysiology, ed. a 2-a. 1995.

CHUNG K.E.: Principles of cardiac arrhythmias. Williams & Wilkins, Baltimore, London, 1992.

CIOFU CARMEN, IAGĂRU N., ANCA I., PĂTRUŢ M., BUTUŞINĂ M.: Evaluation of postoperative short-term outcomes in infants and children with congenital heart disease. Turk. VIth Balkan pediatric Cardiology and Cardiac Surgery Congress, 1998; 40 (supl.).

DILDY G.A., LOUCKS C.A., CLARK S.L.: Intrapartum fetal pulse oximetry in the presence of fetal cardiac arrhythmia. Am. Obstet. Gynecol. 1993 (Dec); 169(6): 1609-11.

DJIANE P., DEHARO J.C., PANAGIDES D.: La stimulation transoesophagienne. Les troubles du rythme cardiaque. Roussel, 1993, p. 71-76.

FISH F., BENSON W. JR.: Disorders of cardiac rhythm and conduction. In Moss & Adams: Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, ed. a 5-a. Vol. II. 1995.

GANZ L.L., FRIEDMAN L.P: Supraventricular tachycardia. New Engl. J. Med. 1995; 331(3): 162-170.

GILLETTE C.P., GARSON Jr. A., CRAWFORD F., ROSS B., ZEIGLER V., BUCKLES D.: Dysrhythmias. In: Moss'Heart

Disease in Infants, Children and Adolescents, ed. a 4-a. Williams & Wilkins, 1989, p. 925-940.
GOLDMAN M.: Principles of Clinical Electrocardiography, ed. a 10-a. Lange, 1979.
IAGĂRU N., CIOFU CARMEN: A meta-analythic review of the currative and preventive treatment of supraventricular tachycardia in children. Turk. Pediatr. VI[th] Balkan Pediatric Cardiology & Cardiac Surgery Congress, 1998; 40 (supl.).
IAGĂRU N.: Aritmii cardiace la copil (particularităţi clinice şi terapeutice). Teză de Doctorat, UMF „C. Davila", 1992.
IAGĂRU N.: Flutterul atrial perinatal. Med. modernă 1997; 4(6): 308-310.
IOAN Al.: Tulburări de ritm şi de conducere. Medicina Internă. Vol. II. Edit. Medicală, 1996, p. 11-136.
IONESCU D.D: Cercetări privind evaluarea potenţialului aritmogen la bolnavi cu sindrom WPW. Teză de Doctorat, UMF „C. Davila", Bucureşti, 1998.
LÉVY S.: Les blocs auriculo-ventriculaires, Les troubles du rythme cardiaque. Roussel, 1993, p. 131-140.
MEDVEDOWSKY J.L., BARNAY C., PISAPIA A.: Extrasystoles ventriculaires, Les troubles du rythme cardiaque. Roussel, 1993, p. 165-172.
OMMEN R.S., OVELL A.J., STANTON M. S.: Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. New Engl. J. Med. 1997 (May); 336(20): 1429-1434.
PERRY C.J., GARSON A. Jr.: Arrhythmias following Surgery for Congenital Heart Disease. In: Zipes and Jalife's Cardiac Electrophysiology, ed. a 2-a. 1995, p. 838-849.
PRUIT W.A.: Cardiac arrhythmias. In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed a 15-a. Behrman, Kliegman, Arvin, 1996, p. 1335-1343.
SCAGLIOTTI D., DEAL J.B.: Benign cardiac arrhythmias in the newborn. In: Moss & Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, ed. a 5-a. Williams & Wilkins, 1995.
TILL J., WREN C.: Atrial flutter in the fetus and young infant: an association with accessory connections. Br. Heart J. 1992 (Jan); 67(1): 80-3.
VAN ENGELEN A. D., WEIJTENS O., BRENNER J. I., KLEINMAN C. S., COPEL J. A., STOUTENBEEK P., MEIJBOOM E. J.: Management outcome and follow - up fetal tachycardia. J. Am. Coll. Cardiol. 1994 (Nov.); 24(5): 1371-5.
WALDO L.A.: Atrial Flutter: mechanisms, Clinical features and management in cardiac electrophysiology. In: Zipes & Jalife, Cardiac Electrophysiology, ed. a 2-a. W.B. Saunders Co., 1995, p. 666-681.
WALSH P.E.: Acute management of cardiac arrhythmias. In: Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co., 1996, p. 176-178.
WOLNIK B., YÜSEK - APAK M., DINDAR A., CANTEZ T.: Molecular Diagnosis - the Long QT Syndrome. Center of molecular cardiac arrhythmia. Inst. Child Health & Istanbul Medical Faculty, 1998 (Nov.).
YEE R., KLEIN G.J., GUIRAUDON G.M.: The Wolff - Parkinson - White Syndrome. In Zipes & Jalife: Cardiac Electrophysiology, ed. a 2-a. 1995, p. 1199-1213.
*** The search for novel antiarrhythmic strategies. Eur. Heart J. 1998; 19: 1178-1196.

SINCOPA VASODEPRESOARE (VASOVAGALĂ)

Nicolae Iagăru

Definiţie: sincopa reprezintă o pierdere bruscă şi tranzitorie a stării de conştienţă şi a funcţiilor vitale spontan reversibilă, asociată cu pierderea tonusului postural, fără a necesita resuscitare specifică chimică sau electrică.

Deşi este considerată o problemă obişnuită la orice vârstă, incidenţa sincopei la copil este necunoscută. Se estimează însă că aceasta ar fi similară cu cea a adulţilor tineri, între 12 şi 48% (W. N. Kapoor). Atunci când este recurentă şi inexplicabilă, sincopa devine dramatică, provocând bolnavului, familiei, personalului şcolar şi medical un mare grad de anxietate şi panică. În plus, bolnavii cu sincope prezintă riscul producerii unor serioase traumatisme ale feţei, membrelor şi toracelui. Cea mai gravă prin consecinţe este însă sincopa instalată la adolescenţii aflaţi la volan (tabelul 9.VI).

TABELUL 9.VI

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A SINCOPELOR (Brooks şi Ruskin)

Sincope cardiovasculare	*Hipotensiunea posturală* (hipovolemie)
	Reflexe vegetative anormale („autonomice"): • Sincopa vasovagală (neurocardiogenă) • Sindromul de sensibilitate a sinusului carotidian • Sincope conjuncturale (tuse, deglutiţie, micţiune)
	Sincope prin mecanisme cardiace: • Cauze mecanice: – Obstrucţia căii de ieşire a VS, VD – HTP – Pericardită constrictivă – Şunturi stânga-dreapta etc.
	Sincope prin aritmii cardiace şi/sau tulburări de conducere: • Bradiaritmii: – Disfuncţia nodului sinusal – BAV – Malfuncţia pacemakerului • Tahiaritmii: – Tahiaritmii supraventriculare – Tahiaritmii ventriculare
	Alte cauze: • Cerebrovasculare: – Insuficienţa vertebrobazilară – Sindromul de furt subclavicular • Disecţia de aortă

TABELUL 9.VI (continuare)

Sincope de cauză extracardiacă	**Cauze metabolice:** • Hipocapnia de hiperventilaţie • Hipoglicemia etc.
	Cauze neurologice (convulsii)
	Diverse: • Hemoragii • Reacţii de conversie (sincope psihogene)

Fiziopatologie: rolul central în producerea răspunsului vasodepresor este deţinut de sistemul nervos vegetativ, atât ca factor declanşator cât şi ca efector final al acestuia. Reflexele inhibitorii au ca punct de plecare mecanoreceptorii cardiaci situaţi în special în pereţii inferiori şi posteriori ai ventriculului stâng. Aceşti receptori pot fi stimulaţi de dilatarea cardiacă, contracţia sistolică rapidă şi puternică şi de anumite substanţe chimice. Stimularea receptorilor conduce la creşterea impulsurilor prin fibrele C nemielinizate către măduvă (centrul vasomotor), cu creşterea activităţii parasimpatice şi diminuarea tonusului simpatic. Stresul postural ortostatic conduce la acumularea sângelui în membrele inferioare, cu reducerea consecutivă a întoarcerii venoase. Răspunsul compensator normal la ridicarea în ortostatism constă în tahicardie reflexă, contracţii ventriculare mai puternice şi vasoconstricţie. La indivizii predispuşi la sincopă vasodepresoare, această contracţie ventriculară puternică, în condiţiile unui ventricul relativ gol, poate activa mecanoreceptorii cardiaci declanşând hipotensiune reflexă, bradicardie sau ambele manifestări. Eliberarea de catecolamine (ca în stările de anxietate, teamă, panică) poate activa de asemenea terminaţiile nervoase responsabile de declanşarea acestui reflex prin creşterea contracţiei ventriculare. Datele echografice Doppler transcraniene au demonstrat că în hipotensiunea progresivă poate apărea de asemenea o intensă şi bruscă vasoconstricţie cerebrală. Este astfel posibilă existenţa unui rol reglator central (cerebral), alterările subite ale rezistenţei vasculare cerebrale (vasoconstricţie) putând fi importante în producerea sincopei vasodepresoare.

Marea majoritate a atacurilor sincopale rezultă din reducerea tranzitorie a fluxului sanguin către regiunile din creier responsabile de păstrarea stării de conştienţă (sistemul reticular activator din trunchiul cerebral). Atunci când anoxia acută (cu oprirea inimii) durează 5-15 s apar pierderea conştienţei, paloare şi relaxare musculară. Dacă anoxia durează peste 15 s apar spasme tonice generalizate şi inconştienţă.

Clinică: sincopa vasodepresoare (SVD) se caracterizează prin „căderea" bruscă a tensiunii arteriale, asociată cu tulburări vegetative şi umorale exprimate prin semne clinice, cum ar fi paloare, greaţă, transpiraţii, midriază, bradicardie, hiperventilaţie şi reducerea diurezei.

Factorii predispozanţi pot fi oboseala, ortostatismul prelungit, puncţia venoasă, căldura, lucrări dentare, intervenţii chirurgicale oftalmologice etc. SVD poate apărea însă fără nici un factor predispozant identificabil. Deşi considerată o entitate benignă, SVD se poate solda cu oprirea inimii şi moarte subită.

Diagnosticul pozitiv se bazează în mod tradiţional pe *anamneză, examenul clinic* şi *electrocardiogramă*[1]. Aceste trei elemente pot identifica multe din cauzele cardiace sau extracardiace: stenoza aortică, cardiomiopatia hipertrofică, embolia pulmonară şi „sindromul de furt subclavicular". Frecvent, sunt totuşi necesare teste medicale selective de confirmare, deoarece numai la 8% dintre bolnavi au fost întâlnite date certe pentru diagnostic. La restul bolnavilor, sunt considerate decisive *depistarea aritmiilor cardiace, testul mesei înclinate, evaluarea psihiatrică* etc.

Cele mai cunoscute aritmii cardiace asociate cu sincopa sunt: bradicardia, boala sinusului, tahicardia ventriculară, sindromul de QT lung, fibrilaţia şi flutterul atrial cu alură ventriculară rapidă, tahicardia prin reintrare nodală (AV) şi tahicardia supraventriculară la bolnavi cu sindrom WPW.

Anamneza vizează depistarea unor factori precipitanţi în corelaţie cu simptome vegetative (micţiunea, tusea, defecaţia, deglutiţia). Sincopa asociată cu simptome de ischemie la nivelul trunchiului cerebral sugerează cauze neurologice: atacuri ischemice, migrena arterială bazilară, sindromul „subcalvian steal". Pierderea conştienţei asociată cu nevralgie de trigemen sau de glosofaringian este cauzată de bradiaritmii sau de un răspuns vasodepresor. Sincopa corelată cu exerciţiul fizic sugerează „sindromul de furt subclavicular", iar cea apărută la rotaţia sau extensia capului sugerează o sincopă prin sindrom de sinus carotidian. La un copil surd, sincopa apărută la efort sau la emoţii sugerează un sindrom de QT prelungit.

---

[1] Anamneza caracteristică şi testul mesei înclinate (pozitiv) sunt considerate suficiente însă pentru diagnosticul modern al SVD.

Examenul fizic are ca scop descoperirea hipotensiunii ortostatice (TA sistolică scade cu minimum 20 mmHg). Semnele cardiovasculare ajută la depistarea stenozei aortice, cardiomiopatiei hipertrofice, hipertensiunii pulmonare, mixoamelor, disecaţiei aortice etc.

Examenele de laborator de rutină sunt foarte rar anormale. Ele confirmă în general prezumţia clinică. Până în prezent nu există un *„gold standard test"*[1] care să determine valoarea monitorizării ambulatorii sau a studiilor electrofiziologice (SEF).

„Index tests" sunt utilizate în formularea diagnosticului complet de sincopă aritmică, dar sensibilitatea şi specificitatea lor nu sunt încă definitiv estimate. Ele măsoară performanţa *ECG, a monitorizării ambulatorii* şi a *studiilor electrofiziologice. ECG* prezintă anomalii la aproximativ 50% dintre bolnavii cu sincopă. *Testul de efort* poate provoca sincopa din tahiaritmiile sau bradiaritmiile apărute în timpul sau după încheierea bruscă a exerciţiului.

Monitorizarea de lungă durată a ECG este utilă în demonstrarea relaţiei aritmie-sincopă deoarece, la cei mai mulţi bolnavi, simptomele sunt remise în timpul efectuării testelor.

Studiile electrofiziologice sunt „pozitive" cu mult mai mare probabilitate la bolnavii cu o boală de cord cunoscută, care au o funcţie ventriculară anormală, ECG şi ECG-Holter alterate. În cele mai multe cazuri aritmiile nu provoacă sincope pe durata evaluării electrofiziologice. Semnificaţia clinică a anumitor anomalii electrofiziologice rămâne dificil de determinat. De regulă, din cauza remisiunii spontane, un singur episod sincopal în prezenţa unor teste neinvazive normale nu poate justifica investigaţiile invazive.

Testul mesei înclinate şi evaluarea neuropsihică pot fi utilizate înaintea SEF numai la bolnavii cu mai mult de cinci episoade sincopale în ultimul an, fără evidenţă de boală organică de inimă.

Testul mesei înclinate (TMI, tilt table test, upright tilt testing etc.) este utilizat pentru monitorizarea bolnavului în poziţie ridicată pentru o perioadă limitată, în scopul de a provoca sincopă, bradicardie sau hipotensiune. Izoproterenolul a fost asociat testării pe baza constatării că în SVD concentraţiile circulante şi urinare de catecolamine determinate imediat înaintea episodului sincopal au fost evident mai mari decât la subiecţii de control.

Rata de provocare a hipotensiunii cu testul mesei înclinate fără administrare de izoproterenol este evaluată diferit în funcţie de autori, între 27 şi 67% faţă de 10% la subiecţii de control fără sincopă (durata posturii ridicate a fost de 29 ± 19 min).

Utilizarea perfuziei cu izoproterenol în asociere cu testul mesei înclinate ridică la 87% răspunsul hipotensor comparativ cu cel de 11% la subiecţii de control (Kapoor).

Se atrage atenţia că răspunsul terapeutic va fi diferit la bolnavii cu testul pozitivat cu izoproterenol („izo-dependent") faţă de cei cu testul pozitiv fără acesta („izo-independent"). Apariţia răspunsului vasodepresor după transplantul cardiac (la bolnavi cu cord denervat) sugerează posibilitatea existenţei mai multor mecanisme de pozitivare a testului. De altfel, secvenţa fenomenelor care conduc la hipotensiune şi bradicardie, deşi pare paradoxală, ar putea fi o reacţie normală care, în anumite circumstanţe, ar putea fi provocată la cea mai mare parte a indivizilor (Samoil şi colab.). Prin urmare, testul mesei înclinate nu identifică o patologie de substrat, ci mai degrabă o susceptibilitate exagerată la acest reflex normal.

• *Tehnică:* nu au fost stabilite protocoale optime dar, pe baza studiilor fiziologice, au fost sugerate următoarele condiţii: a) înclinare la un unghi minim de 60°; b) unghiul maxim de înclinare să nu depăşească 80°; c) menţionarea duratei testării; d) utilizarea izoproterenolului.

Se recomandă ca efectuarea testului să se facă dimineaţa după repausul nocturn, iar medicaţia cardioactivă sau anticonvulsivantă să fie sistată cu 5 demivieţi înaintea testării. Se deschide o cale venoasă, se monitorizează ECG şi se determină TA standard (cu tensiometrul). Bolnavul este aşezat pe o masă înclinată standard prevăzută cu un susţinător pentru picioare. După 15-20 minute de repaus se măsoară AV şi TA în condiţii bazale. Bolnavul este ridicat apoi la 80° timp de 30 minute şi se determină TA din 3 în 3 minute în condiţii de monitorizare continuă a ECG. Dacă apar hipotensiune arterială şi bradicardie cu reproducerea sincopei, testul este considerat pozitiv. Bolnavul este coborât din poziţie înclinată, iar studiul este încheiat prin stabilirea tipului SVD (tabelul 9.VII). Dacă sincopa nu apare, bolnavul este coborât din poziţia ini-

[1] Acel test pe baza căruia se stabileşte starea reală de boală a pacientului.

ţială timp de 10 minute şi se începe perfuzia i.v. cu izoproterenol (1 μg/min). La copiii cu greutatea sub 50 kg doza este de 0,015 μg/min. Această tehnică a fost utilizată la copii cu vârstă peste 3 ani, la cei mai mici fiind necesară prezenţa unui părinte pe durata testării. Se atrage atenţia că pot exista teste fals pozitive.

TABELUL 9.VII

CLASIFICAREA SINCOPEI VASODEPRESOARE INDUSE VASOVAGAL (CARDIOGENIC) PRIN TESTUL MESEI ÎNCLINATE
(Vasovagal International Study Investigators)

Tipul 1 mixt	Alura ventriculară creşte iniţial la TMI, iar ulterior scade, dar rămâne peste 40/min sau este sub 40/min pentru o perioadă scurtă (sub 10 s) cu asistolie ≥ 3 s TA poate creşte iniţial dar ulterior scade, înainte ca AV să scadă
Tipul 2 (cardio-inhibitor)	**2A** AV creşte la înclinare, apoi scade sub 40/min timp de 10 s sau apare asistolie peste 3 s TA poate creşte iniţial dar scade înainte ca AV să se reducă
	2B AV creşte iniţial, apoi scade sub 40/min timp de 10 s sau asistolie peste 3 s TA scade la crizele de hipotensiune, numai în sau după momentul scăderii AV
Tipul 3	AV creşte iniţial şi scade mai puţin de 10% din valoarea maximă pe durata sincopei (vasodepresor pur) TA scade ca răspuns la sincopă

• *Indicaţiile TMI în pediatrie*[1]: 1) sincopa recurentă inexplicabilă; 2) episoade de sincopă idiopatică soldată cu leziuni corporale; 3) adolescenţii cu sincope idiopatice în timpul conducerii auto; 4) bolnavii cu convulsii recurente inexplicabile cu EEG repetat normală, rezistente la tratamentul antiepileptic standard. Aceşti bolnavi pot prezenta crize de tip tonico-clonic pe durata pierderii stării de conştienţă. Aceste episoade pot fi diagnosticate eronat drept convulsii iar bolnavul etichetat ca epileptic.

S-a efectuat TMI unui număr de 15 bolnavi cu „convulsii recurente idiopatice" cu EEG normală, rezistente la tratamentul anticonvulsivant. La 40% dintre aceştia a apărut sincopa asociată cu convulsii tonico-clonice generalizate pe durata testului. După perfuzia cu izoproterenol, 67% au prezentat testul pozitiv. EEG înregistrată continuu pe durata activităţii convulsive a evidenţiat încetinirea ritmului (hipoxie cerebrală) şi apariţia de vârfuri hipersincrone caracteristice epilepsiei.

Alte investigaţii cardiovasculare. Echocardiograma, studiul funcţiei ventriculare, cateterismul cardiac etc. sunt utilizate în mod selectiv pentru stabilirea tipului, întinderii şi severităţii unor afecţiuni cardiace, în timp ce *aortografia şi studii ale circulaţiei cerebrale* sunt indicate numai în situaţii clinice specifice. Nu există însă nici o justificare pentru utilizarea de rutină a acestor investigaţii.

Tratamentul SVD nu a fost încă definitivat, dar unele recomandări sunt cvasiunanim acceptate. Educaţia bolnavului şi a familiei referitoare la natura bolii şi a evitării factorilor favorizanţi cunoscuţi (de exemplu, deshidratarea) trebuie să preceadă aplicarea tratamentului medicamentos. Astfel, bolnavul va fi sfătuit să se aşeze în decubit orizontal la debutul simptomelor prodromale (ameţeli, delir) evitând ortostatismul sau poziţia şezând în continuare. La bolnavii cu sincope frecvente brusc instalate (fără fenomene prodromale) se impune un tratament medicamentos preventiv. Rezultate promiţătoare au fost obţinute de diferiţi autori cu variate metode terapeutice (tabelul 9.VIII).

1. *Agenţii beta-blocanţi,* acţionând probabil pe baza efectelor inotrop negative cu scăderea forţei de contracţie ventriculare şi implicit a gradului de activare a mecanoreceptorilor.

2. *Fludrocortizonul* (Astonin-H), mineralcorticoid care permite expansiunea volumului şi creşterea TA de repaus.

3. *Disopiramida* asociază efectul inotrop negativ cu efectele anticolinergice şi acţiunea vasoconstrictoare periferică.

4. *Anticolinergicele* (scopolamina transdermică este eficace probabil prin reducerea tonusului vagal crescut la aceşti bolnavi).

5. *Teofilina.*

La bolnavii care prezintă sincope precipitate de factori cunoscuţi sunt utile metode ca *„biofeedback"-ul* pentru contracararea unui trigger psihologic (sincope apărute la vederea sângelui, de exemplu) sau *suplimentarea raţiei de lichide şi sare* (în stările de deshidratare). Perfuzia cu soluţie salină fiziologică diminuează efectele hemodinamice ale

[1] Sunt necesare o anamneză completă, un examen clinic normal (cu referire specială la aparatul cardiovascular şi la sistemul nervos) în vederea confirmării sincopei vasodepresoare şi a excluderii altor posibile etiologii.

TABELUL 9.VIII

MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL SINCOPEI VASODEPRESOARE

Medicament	*Doza la copii*	*Doze la tineri şi adulţi*
Beta-blocante Atenolol	1-2 mg/kg/zi	25-200 mg/zi
Metoprolol	1-5 mg/kg/zi, divizată în 2 prize	50-200 mg/zi
Propranolol	2-4 mg/kg/zi, divizată în 4 prize	40-160 mg/zi
Disopiramidă	2-6 mg/kg, divizată în 4 prize	200-600 mg/zi
Fludrocortizon (Astonin-H)	0,1-0,3 mg/zi	0,1-1 mg/zi
Fluoxetine (Prozac)	contraindicat sub vârsta de 15 ani	10-20 mg/zi (date insuficiente)
Scopolamină (transdermic)	nu există date disponibile	1 plasture la 2-3 zile
Teofilină	6-12 mg/kg/zi	după W.N. Kapoor
Clorură de sodiu (sare de bucătărie)	250-500 mg de 3 ori/zi	poate fi dificil de înghiţit

sincopei vasodepresoare, iar dieta hipersodată pare eficientă şi economică. (De altfel, absenţa răspunsului favorabil la administrarea de soluţie salină normală indică un prognostic nefavorabil, după Mangru şi colab.)

Implantarea unui pacemaker, preferabil bicameral, rămâne incomplet clarificată, dar numeroase studii clinice subliniază beneficii la bolnavii cu SVD recurentă intratabilă, cu simptome cauzate predominant printr-un mecanism cardioinhibitor. Sunt necesare noi studii de control randomizate.

Negativarea testului mesei înclinate după iniţierea tratamentului preventiv este predictivă pentru succesul de lungă durată.

Prognostic: nu se cunoaşte dacă SVD predispune la un risc crescut de mortalitate în afara unei boli cardiace subiacente. În absenţa acesteia, la adulţii tineri prognosticul este excelent (Kapoor).

Bibliografie selectivă

BENDITT G.D., PETERSEN M., LURIE K.G., GRUBB B.P., SUTTON R.: Cardiac Pacing for Prevention of Recurrent Vasovagal Syncope. Ann. Int. Med. 1995; 122:204-205.

BERKOWITZ J.B., AULD D., HULSE J.E., CAMPBELL R.M.: Tilt table evaluation for control pediatric patients: comparison with symptomatic patients. Clin. Cardiol. 1995; 18(G):521-5.

BROOKS R., RUSKIN N.J.: Evaluation of patients with unexplained syncope. In: Zipes & Jalife: Cardiac Electrophysiology, ed. a 2-a. Saunders Co., 1995.

DHALA A., NATALE A., SRA J., DESHPANDE S., BLANCK Z., JAZAYERI M.R., AKHTAR M.: Relevance of Asystole During Head-Up Tilt Testing. Am. J. Cardiol. 1995; 75:251-254.

HOU Z.Y., YANG C.Y., KO C.C., LEE S.S., CHIANG H.T., CHEN C.Y: Upright postures and isoproterenol infusion for provocation of neurocardiogenic syncope: a comparison of standing and head-up tilting. Am. Heart J. 1995; 130 (6): 1210-5.

KAPOOR N.W.: Workup and management of patients with syncope. Med. Clin. North Am. 1995; 79:5.

KAPOOR N.W.: Hypotension and syncope. In Braunwald: Heart Disease, ed. a 4-a. W.B. Saunders, 1992.

LIPPMAN N., STEIN K.M., LERMAN B.B: Differential therapeutic responses of patients with independent vasodepressor syncope. Am. Heart J. 1994 (Dec.); 128 (6):1 110-6.

MANGRU N.N., YONNUG M.L., MAS M.S., CHANDAR J.S., PEARSE L.A., WOLFF G.S: Usefulness of tilt table test with normal saline infusion in management of neurocardiac syncope in children. Am. Heart. J. 1996; 131 (5):993-5.

ROSS A.B.: Syncope and hypotension. In: Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy, ed. a 15-a. W.B. Saunders, 1996.

SAMOIL D., GRUBB P.B., KIP K., KOSINSKI D.J.: Head Upright Tilt-Table Testing in Children with Unexplained Syncope. Pediatrics 1993; 92(3):426-429.

SHELDON R., ROSE S., FLANAGAN P., KOSHMAN M.L., KILLAM S.: Risk Factors for Syncope Recurrence after a Positive Tilt-Table Test in Patients with Syncope. Circulation 1996; 93:973-981.

ENDOCARDITA INFECŢIOASĂ

Eugen Pascal Ciofu

Epidemiologie: endocardita infecţioasă (EI) continuă să rămână o afecţiune severă, cu morbiditate ridicată în perioada acută a bolii. Afecţiunea a revenit în atenţia cercetătorilor, deoarece se semnalează o schimbare a spectrului bacterian, a rezistenţei germenilor la antibiotice şi, pentru copii în special, o creştere remarcabilă a numărului de cazuri de boli congenitale de cord operate, care a condus la creşterea duratei de supravieţuire a bolnavului şi deci a perioadei în care un număr tot mai mare de indivizi devin susceptibili. În sfârşit, noţiunea de endocardită nozocomială, relativ recent recunoscută,

adaugă o dimensiune nouă tabloului complex al acestei îmbolnăviri, cu implicarea factorilor iatrogeni. În acelaşi timp, tot mai multe păreri autorizate îşi exprimă îndoiala asupra eficacităţii măsurilor profilactice în prevenirea îmbolnăvirii, precum şi a raportului cost/eficienţă în profilaxia endocarditei.

Datele enunţate sugerează schimbări recente în epidemiologia EI, semnalate în special în literatura ţărilor dezvoltate. Noile posibilităţi de diagnostic (ecocardiografia Doppler, ecocardiografia transesofagiană), scăderea remarcabilă a reumatismului articular poststreptococic, precum şi schimbarea previzibilă a spectrului bacterian şi, deci, a rezistenţei la antibiotice a florei nozocomiale nu puteau rămâne fără răsunet asupra epidemiologiei EI la copil.

Rămân întrebări cu răspuns incert:

- De ce doar un număr restrâns de germeni, în care domină cei grampozitivi, produc infectarea endocardului ?
- De ce aceşti germeni se localizează specific la nivelul endocardului, într-un număr relativ mic de cazuri (condiţiile locale hemodinamice şi turbulenţa fluxului se pare că au rol hotărâtor), număr incomparabil mai mic decât situaţiile clinice care asociază hemoculturi pozitive (septicemii) ?
- De ce germenii fixaţi pe endocard sunt atât de dificil de eradicat şi vindecarea se obţine cu dificultate printr-un efort conjugat pediatru-infecţionist-chirurg? Un episod de EI în antecedente creşte remarcabil riscul unui episod ulterior şi episoadele recurente de EI constituie veritabila caracteristică a bolii.

Endocardita nozocomială este definită ca fiind EI survenită la opt săptămâni după o manevră sau o intervenţie chirurgicală care ar fi putut-o favoriza (sau la 48 ore de la internarea pentru o altă boală). Este raportată abia recent în literatură, cu o incidenţă de 20-28% din totalul cazurilor.

Incidenţa endocarditei bacteriene pare a fi de 1-2‰ din cazurile internate în spital, dar aceasta este diferită în funcţie de locul unde se face raportarea şi acurateţea diagnosticului. Numărul cazurilor confirmate necroptic pare nemodificat în ultimii 30 ani! EI este mai rar întâlnită la copil în comparaţie cu adultul (30% din totalul cazurilor), fiind favorizate de boli congenitale de cord *neoperate sau operate* şi catetere venoase centrale la sugari. Vârsta medie este de 6-7 ani, EI la sugar rămânând o raritate. Cele mai frecvent complicate leziuni rămân DSA, PCA, coarctaţia aortei, bicuspidia aortei şi tetralogia Fallot.

În cazuri mai rare EI se asociază cu prolaps de valvă mitrală (sindrom Marfan), cardiomiopatie hipertrofică. Categoria de bolnavi cu imunitate compromisă, la care s-au practicat manevre invazive cresc numărul de îmbolnăviri prin EI (în ultimul deceniu mortalitatea EI pentru cazuri pediatrice variază între 11-22%).

Patogenie: EI survine atunci când suprafaţa valvulară sau a comunicării anormale şi-a priedut integritatea, ceea ce permite ataşarea germenilor. Se adaugă obligatoriu factorii hemodinamici (turbulenţa fluxului sanguin). Primul efect al acestor modificări este formarea unui tromb nebacterian format doar din trombocite şi fibrină, la care aderă ulterior germenii. Existenţa acestui tromb este absolut esenţială în apariţia bolii. Acesta este situat pe partea unde presiunea sângelui este mai scăzută (dacă ne referim la fluxul sanguin care străbate un orificiu strâmtorat sau anormal). Factorii hemodinamici, care cresc turbulenţa şuntului, dar scad presiunea exercitată lateral, constituie factori favorizanţi, fapt demonstrat în special în modele experimentale. Pentru ca trombul plachetar să se infecteze este necesar să se producă bacteriemii tranzitorii, chiar dacă acestea sunt paucibacteriene (< 10 unităţi formatoare de colonii/mm^3). Abilitatea de a adera la tromb, constatată doar la o anumită categorie de germeni, este greu de explicat în actuala etapă a cunoştinţelor noastre. Se pare că doar germenii capabili să producă dextran extracelular (factor de virulenţă pentru EI) sunt incriminaţi ca agenţi etiologici. În schimb, capacitatea de sinteză a exopolizaharidelor se corelează cu dimensiunea vegetaţiei şi evantuala rezistenţă la tratament. De altfel, profilaxia endocarditei cu antibiotice vizează nu numai distrugerea germenilor, ci şi împiedicarea acestora de a adera la trombul plachetar. Trombul odată infectat prin înmulţirea bacteriilor atinge o masă critică, favorizată de deficienţe de apărare imună a organismului gazdă.

Ei stimulează sistemul imun al individului infectat atât pe versantul imunităţii celulare, cât şi pe al celei umorale. Rezultă hipergamaglobulinemie, complexe imune circulante care se depun la nivelul glomerulilor, scăderea complementului.

Pentru apariţia EI leziunea cardiacă nu este obligatorie, endocardita nozocomială evoluând de obicei pe cord sănătos.

Etiologie: din mulţimea de germeni incriminaţi în apariţia EI, stafilococii şi streptococii reprezintă 80-90% din cazuri (tabelul 9.IX).

TABELUL 9.IX

AGENŢI ETIOLOGICI ÎN ENDOCARDITA INFECŢIOASĂ (după Sheld W.M.)

Agent	*Procent din cazuri*
Streptococi	60-80%
Streptococ viridans	30-40%
Enterococi	5-18%
Alţi streptococi	15-25%
Stafilococi	20-35%
Coagulazo-pozitivi	10-27%
Coagulazo-negativi	1-3%
Germeni aerobi gramnegativi	1,5-13%
Fungi	2-4%
Culturi „negative"	25%

Streptococul viridans rămâne cea mai comună cauză a EI la copil. Boala are simptomatologie puţin zgomotoasă cu predominanţa fenomenelor embolice. Streptococul viridans este α-hemolitic şi de obicei nu poate fi tipat în sistemul Lancefield. *Enterococii* sunt clasaţi în grupa D Lancefield, produc hemoliză α, β sau γ pe mediile cu agar-sânge. Ei sunt la originea EI nozocomiale care survin de obicei pe cord sănătos. *Stafilococul auriu,* coagulazo-pozitiv este al doilea germen ca frecvenţă întâlnit în etiologia EI. Boala are aspect acut, fulminant, cu metastaze septice la distanţă, formarea de abcese (cerebrale, miocardice). *Stafilococul epidermidis* sau stafilococul alb este la originea EI de cauză nozocomială, fiind mai caracteristic secţiilor de nou-născuţi. Dintre germenii gramnegativi, Salmonela, E. coli, Citobacter, Klebsiella-Enterobacter, Serratia marcescens şi Proteus sunt cei mai frecvenţi citaţi. Pentru copiii care au primit anibioterapie îndelungată cu catetere i.v. păstrate timp îndelungat, fungii reprezintă etiologia probabilă a EI nozocomiale (Candida, Aspergillus).

Tabloul clinic al EI este polimorf. În funcţie de agentul etiologic poate avea aspect zgomotos, „acut" (stafilococ auriu) sau poate fi mai şters, „subacut" (streptococ viridans). Pentru susţinerea diagnosticului trebuie să existe un înalt grad de suspiciune din partea medicului, ceea ce presupune experienţă clinică. În tabelul 9.X este prezentată simptomatologia clinică întâlnită în 50 cazuri de EI la copil, urmăriţi într-un studiu colaborativ în oraşul Bucureşti şi publicat în anul 1998.

TABLOUL 9.X

SIMPTOMATOLOGIA EI LA COPIL (studiu efectuat în Bucureşti, 1998)

Endocardita infecţioasă		*Complicaţii*	
Febră	100%	Insuficienţă cardiacă	46%
Fatigabilitate, slăbiciune	50%	Fenomene embolice	28%
Splenomegalie	28%	- Cerebrale	14%
		- Pulmonare	8%
Artrită/artralgie	22%	- Alte artere	6%
Mialgie	12%	Manifestări neurologice	24%
Sufluri nou apărute sau recent modificate	12%	Alterarea stării de conştienţă	16%
Leziuni peteşiale	12%	Convulsii	6%
Erupţie cutanată maculo-papuloasă	10%	Semne de iritaţie meningiană	2%
Dureri lombare	6%	Hematurie macroscopică	12%
Icter	6%	Complicaţii septice	8%
Descuamaţie a tegumentelor	6%	Pericardită	6%
		Abces mediastinal	2%
Noduli Osler	0		

Hemiplegia acută secundară complicaţiilor tromboembolice cerebrale este atât de tipică EI, încât se poate spune că în orice hemiplegie acută la copil este necesar examenul echocardiografic al cordului pentru excluderea EI sau a mixomului atrial. În literatură sunt semnalate şi cazuri de tromboembolii cerebrale de mici dimensiuni, care, cu ocazia by-passului presupus de tratamentul chirurgical, se transformă în infarct cerebral hemoragic, de aceea se consideră că EI constituie o indicaţie de screening prin CT-cerebrală care trebuie efectuat tuturor bolnavilor candidaţi sau nu pentru tratament chirurgical pe cord deschis.

Examene paraclinice: *hemocultura* este cel mai important test de laborator necesar susţinerii diagnosticului. Ea poate fi negativă dacă bacteriemia este intermitentă sau paucibacteriană, dacă a fost recoltată după instituirea terapiei antibiotice. În mod ideal se recomandă 3 hemoculturi succesive, dintre care 2 în primele 24 ore. Rezultatele pot fi comparate cu cercetarea anticorpilor circulanţi specifici prin metoda ELISA. Al doilea examen paraclinic cu mare valoare diagnostică este *echocardiografia,*

care permite vizualizarea vegetaţiei în > de 50% din cazuri (depinde de performaţele aparatului şi ale medicului). Sunt vizualizate mai frecvent vegetaţiile situate în cordul stâng, cele cu dimensiuni mai mari de 2 mm şi impedanţă acustică) (fig. 9.60 şi 9.61). Sensibilitatea şi specificitatea metodei nu sunt general acceptate, dar o vegetaţie calcificată (care nu semnifică vindecare!) este mai uşor de vizualizat.

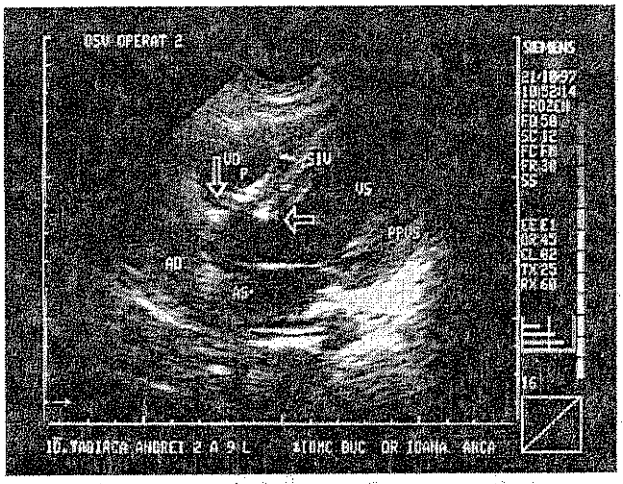


Fig. 9.60 – Endocardită bacteriană, aspect echografic 2D. Vegetaţie vizibilă în ventriculul drept, în apropierea peteciului cu care s-a făcut reparaţia defectului septal ventricular (endocardită postoperatorie) (Colecţia IOMC).

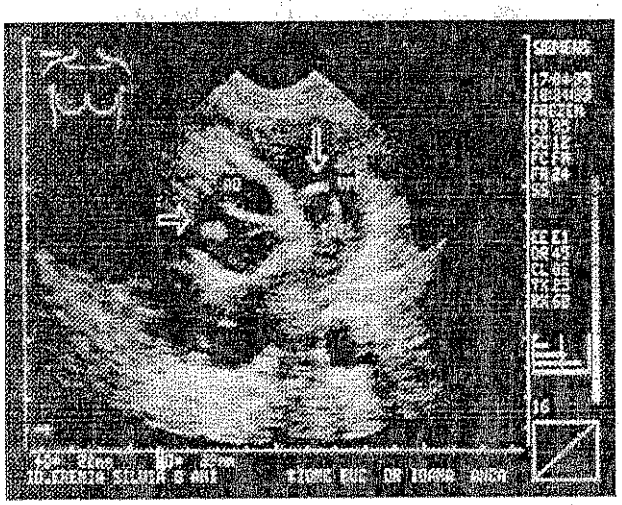


Fig. 9.61 – Endocardită bacteriană, aspect echografic 2D. Vegetaţii bacteriene la nivelul valvelor sigmoide aortice şi pulmonare. (Colecţia IOMC, Dr. Ioana Anca.)

Echo transesofagian nu se practică curent în pediatrie, dar a îmbunătăţit rezultatele diagnosticului. Ca în orice infecţie bacteriană, reactanţii de fază acută sunt intens pozitivi (VSH, proteina C reactivă, fibrinogen).

Date foarte noi (1997) susţin că proteina C reactivă este un test mai sensibil decât VSH în susţinerea diagnosticului. Hemograma evidenţiază anemie, leucocitoză cu devierea la stânga a formulei leucocitare. Prezenţa complexelor imune circulante şi a crioglobulinelor (85%) se asociază cu scăderea complementului, „sindrom nefritic", care trădează originea glomerulară a suferinţei renale, hiperproteinurie şi hipergamaglobulinemie, factor reumatoid prezent (dacă boala evoluează mai mult de 6 săptămâni).

În mod paradoxal, ECG prezintă rareori modificări, chiar în abcese miocardice sau infarcte miocardice (confirmate necroptic).

Emboliile cerebrale septice urmate de abcese cerebrale (în EI cu stafilococ) pot fi viualizate prin CT cerebral.

Diagnostic pozitiv: dificultăţile de diagnostic pentru EI „definită" sau numai suspectă sau probabilă au impus conceperea unor „criterii de diagnostic pentru EI". Pentru adult se utilizează criteriile Universităţii Duke (1994) iar pentru copil Saiman propune criteriile care-i poartă numele, prezentate în tabelul 9.XI care sunt mai flexibile şi mai bine adaptate practicii pediatrice.

TABELUL 9.XI

CRITERII DE DIAGNOSTIC ÎN ENDOCARDITA INFECŢIOASĂ LA COPIL
(Saiman, 1993)

1. Hemoculturi pozitive (> 2) pentru germeni patogeni recunoscuţi ca agenţi etiologici şi vizualizarea echocardiografică a vegetaţiei la un bolnav cu sau fără boală structurală de inimă.
2. Hemoculturi pozitive (> 2) pentru germeni patogeni recunoscuţi ca agenţi etiologici, fără vizualizarea echocardiografică a vegetaţiei dar asociate cu febră, oboseală, dureri articulare sau artrită, manipulare stomatologică recentă, asociate cu date de laborator sugestive (VSH, hematurie) sau date clinice sugestive (sufluri noi sau recent modificate, hepatosplenomegalie, fenomene embolice).
3. Una sau mai multe hemoculturi pozitive care însoţesc febra la un bolnav cu boală congenitală de cord sau altă afecţiune cardiacă structurală, fără, aparent, altă sursă de infecţie.
4. Febră, boală congenitală de cord sau altă boală structurală, vizualizarea echocardiografică a vegetaţiei, fenomene embolice sau ambele, dar fără hemoculturi pozitive.

Tratamentul EI este complex, îndelungat şi are în vedere pe lângă tratamentul medical, clasic, mai

nou intrat în practica zilnică, tratamentul chirurgical.

Tratamentul antibiotic îşi propune sterilizarea focarului bacterian şi împiedicarea recăderilor. Dar o astfel de densitate microbiană ca cea de la nivelul vegetaţiilor nu se găseşte în perioadă de diviziune rapidă şi este mai puţin susceptibilă la acţiunea antibioticelor care pătrund relativ dificil la nivelul leziunii. Din cauza acestor caracterisici, sterilizarea vegetaţiilor se obţine foarte greu şi în timp îndelungat (4-6 săptămâni). Ca principiu, antibioterapia se va administra cel puţin iniţial (primele 3-4 săptămâni) doar parenteral, în PEV. Se vor alege doar antibiotice bactericide, combinaţii sinergice în funcţie de antibiogramă.

Streptococul viridans şi enterococii răspund favorabil la combinaţia dintre peniciline + aminoglicozid, de exemplu: penicilină + gentamicină, sau ceftriaxon + gentamicină. Dacă penicilina este contraindicată (alergie) se va avea în vedere vancomicina administrată în timp de 4 săptămâni. Pentru streptococii penicilinazo-rezistenţi s-a propus alternativa ampicilină - sulbactam sau meropenem. Enterococii sunt atacaţi sinergic de combinaţia vancomicină + streptomicină.

EI produsă de stafilococ care este adesea rezistent la penicilină va fi tratată cu antibiotice rezistente la penicilinază (oxacilina sau nafcilina) + tobramicină (sau gentamicină), care au acţiune sinergică. Combinaţia de nafcilină + tobramicină s-a dovedit foarte eficientă (sterilizare 47-90%), administrată o perioadă limitată (5-15 zile) din cauza efectelor nefrotoxice, dar utilă la începutul tratamentului în formele foarte agresive de boală. Dacă stafilococul este rezistent la meticilină şi bolnavul este şi alergic la penicilină, varianta teapeutică recomandată este vancomicina (care acţionează bactericid mai puţin prompt decât nafcilina) sau fluorochinolone + rifampicină.

EI cu bacili gramnegativi vor fi tratate cu cefalosporine de generaţia III, meropenem, iar EI cu Pseudomonas răspunde bine la tobramicină (8 mg/kg/zi) i.v., asociate cu peniciline cu spectru larg (ticarcilină, piperacilină, azlocilină). Nu există suficientă experienţă cu antibiotice noi, fluorochinolone pentru uz i.v., meropenem i.v., dar studiile experimentale sunt încurajatoare.

EI cu fungi beneficiază de tratament i.v. cu amfotericină B timp de 2 săptămâni, după care se va discuta oportunitatea tratamentului chirurgical.

Pentru endocarditele cu culturi negative se recomandă ampicilină + aminoglicozid, care „acoperă" un spectru bacterian foarte larg. Oricum, dilemele terapeutice ale medicului se nasc în aceste situaţii sau la pacienţii alergici la penicilină.

Se vor asocia tratamentul insuficienţei cardiace, tratamentul aritmic şi cel al complicaţiilor.

Tratamentul chirurgical este din ce în ce mai mult utilizat şi oricum orice bolnav cu EI va beneficia de consult chirurgical mai ales în formele cu embolii, cu vegetaţii cu volum mare (fungice), în cazurile care nu se sterilizează după două săptămâni de antibioterapie riguros aplicată, după antibiogramă. Momentul operator optim scade remarcabil mortalitatea prin EI, atât cea precoce, cât şi cea tardivă. Momentul operator se situează de obicei în a 14-a zi şi 20% din cazurile de EI beneficiază de această metodă terapeutică.

Indicaţiile tratamentului chirurgical sunt următoarele: 1. insuficienţa cardiacă neinfluenţată după 2 săptămâni de tratament; 2. vegetaţii de mari dimensiuni (> 10 mm) cu aspect echografic fragil; 3. persistenţa semnelor de infecţie şi a hemoculturilor pozitive; 4. abcese, fistule; 5. rupturi valvulare.

Tratamentul chirurgial precoce (după 2 săptămâni) după dispariţia sindromului septic pare atitudinea cea mai prudentă. Persistenţa insuficienţei cardiace este un indicator pentru operaţie în 60-90% din cazuri. Tratamentul chirurgical recomandat tardiv, la un bolnav cu o stare generală gravă, într-o situaţie disperată cu disfuncţie multiorganică, este grevat de mortalitate intraoperatorie ridicată care compromite indicaţia metodei.

Sechele: grupul bolnavilor trataţi chirurgical are o mortalitate precoce şi tardivă mai scăzută decât ceilalţi! În ciuda tratamentului complex aplicat, mulţi bolnavi vindecaţi de enterocolită au leziuni valvulare care necesită ulterior plastii valvulare, sechele cerebrale secundare fenomenelor embolice şi insuficienţă cardiacă. Recăderi după endocardită au fost semnalate în 4-15% din cazuri (Olaison).

Profilaxia endocarditei bacteriene, după recomandările Asociaţiei Americane de Cardiologie (1997), este prezentată în tabelul 9.XII.

Surprinzătoare au părut afirmaţiile unor cercetători care au studiat eficienţa metodei pe loturi de copii supuse unei profilaxii antibiotice corecte. Un episod de EI în antecedente creşte mult riscul pen-

TABELUL 9.XII

PROFILAXIA ENDOCARDITEI BACTERIENE RISC STRATIFICAT
(Recomandările Asociaţiei Americane de Cardiologie 11 iunie 1997)

Risc foarte mare
- Valve prostetice, inclusiv valve bioprostetice sau homografe.
- Endocardită bacteriană în antecedente.
- Boli congenitale cianogene complexe (ventricul unic, transpoziţie de vase mari, tetralogie Fallot).
- Şunt sau conducte sistemicopulmonare construite chirurgical.

Risc moderat
- Majoritatea bolilor congenitale de cord (altele decât cele amintite anterior).
- Disfuncţii valvulare dobândite (valvulopatii reumatismale).
- Cardiomiopatie hipertrofică.
- Prolaps de valvă mitrală cu regurgitare mitrală.

Situaţii în care profilaxia endocarditei nu este recomandată (risc neglijabil)
- Defect septal atrial izolat.
- Defect septal atrial reparat chirurgical, defect septal ventricular, persistenţa canalului arterial.
- By-pass coronarian.
- Suflu funcţional.
- Reumatism poststreptococic în antecedente, fără leziune valvulară.
- Boală Kawasaki în antecedente.
- Pacemaker sau defibrilator implantat.
- Cateterism cardiac, angioplastie cu balon.

Proceduri generatoare de bacteriemie
(profilaxia se recomandă numai la pacienţii cu risc foarte mare)
- Tonsilectomie, adenoidectomie
- Bronhoscopie cu bronhoscop rigid
- Scleroterapie de varice esofagiene
- Dilataţia stricturilor esofagiene
- Chirurgia tractului biliar
- Cistoscopie
- Chirurgia prostatei
- Dilataţia uretrei
- Extracţii dentare, implante dentare
- Proceduri periodontale, proceduri stomatologice sângerânde

tru al doilea episod. Astfel, Martin (1997) declară că aplicarea strictă a recomandărilor pentru profilaxia endocarditei scade nesemnificativ numărul cazurilor de EI la copil! David Durak (1995) în prestigiosul New England Journal of Medicine acceptă că profilaxia EI ar fi de dorit, dar metodele recomandate, chiar dacă sunt respectate cu stricteţe, reduc doar o minoritate din numărul de cazuri. În această situaţie raportul cost/eficienţă nu justifică profilaxia sistematică, iar riscul accidentelor alergice la penicilină pare depăşit de numărul mic de cazuri în care endocardita a putut fi evitată!

Bibliografie

ABAD C.: Acute infectious mitro-aortic endocarditis in association with acute aortic dissection. Surg. Manag. Cardiovasc. Surgery 1995; 3(6):605-606.

AMRANI M., SCHOEVAERDTS J.C., RUBAY J., VERHELST R.: Surgical treatment for acute native aortic valvular infective endocarditis; Long term follow-up. Cardiovasc. Surg. 1995; 3(6):579-581.

CHOUDHURY R., GROVER A., VARMA J., KHATTRI H., ANAND I.S.: Active infective endocarditis observed in an Indian Hospital 1981-1991. Am. J. Cardiol. 1992; 70:1 453-1 458.

CIOFU CARMEN, PETRARU D., POPESCU-MICLOŞANU S.P.: Endocardita acută bacteriană la un copil de 2 ani. Pediatria (Bucureşti) 1983; 32(4):365-374.

CIOFU E.P., CIOFU C., CHIRIAC-BABEI G., IAGĂRU R., STAMATE M., IAGĂRU N., DUMBRAVĂ D., ANCA I., STOICA C., ARION C.: Epidemiology of infective endocarditis in Romanian children. Kardiologija (Belgrad) 1997; 18(suppl 1):42.

CIOFU E.P., CIOFU C., CHIRIAC-BABEI G., IAGĂRU R., STAMATE M., IAGĂRU N., DUMBRAVĂ D., STOICA C., ARION C.: Endocardita infecţioasă la copil; studiu colaborativ. Rev. Rom. Cardiol. 1998; 8(1):44-51.

DAJANI A., TAUBERT K.A.: Infective endocarditis. In Emmanouilides (ed.): Moss and Adams heart disease in infants, children and adolescents. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, p. 1 541-1 554.

DAJANI A., TAUBERT K.A. şi colab.: Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the AHA. Circulation 1997; 96:358-366.

DURAC D.T.: Prevention of infective endocarditis. New Engl. J. Med. 1995; 332(1):38-44.

JENNINGS R., JOHNSON D.H., BLAIR A., RUBROT: Bacterial endocarditis with flail mitrale valve leaflet. J. Pediatr. 1981; 98(3):426-27.

HOGEVIK H., OLAISON L., ANDERSSON R., LINDBERG J.: Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. Medicine 1995; 74(6):324-339.

HOGEVIK H., ALESTIG K.: Fungal endocarditis - A report on seven cases and a brief report. Infection 1996; 24(1):17-21.

HOGEVIK H., OLAISON L., ANDERSSON R., ALESTIG K.: C-reactive protein is more sensitive than erythrocyte sedimentation rate for diagnosis of infective endocarditis. Infection 1997; 24(2):82-85.

MARTIN J.M., NECHES W.H., WALD E.R.: Infective endocarditis: 35 years of experience at a Children's Hospital. Clin. Infect. Dis. 1997; 24:669-75.

OLAISON L., HOGEVIK H.: Comparison of the von Reyn and Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Scand. J. Infect. Dis. 1996; 28:399-406.

OLAISON L., HOGEVIK H., MYKEN P., ODEN A., ALESTIG K.: Early surgery in infective endocarditis. Q. J. Med. 1996; 89:267-278.
PARRAS F., BOUZA E., ROMERO J., BUZON L., QUERO M.: Infectious endocarditis. Pediatr. Cardiol. 1990; 11:77-81.
SAIMAN L., PRINCE A., GERSONY W.M.: Pediatric infective endocarditis in the modern era. J. Pediatr. 1993; 122: 847-53.
SHELD W.M., SANDE M.A.: Endocarditis and intravascular infections. In G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin (eds.): Principles and Practice of Infectious disease, ed. a 4-a. London-Melbourne, 1995, p. 740-764.
SHARON C.A., CHEN, DWYER D.E., SORRELL T.C.: A comparison of bospital and community - aquired infective endocarditis. Am. J. Cardiol. 1992; 70:1449-1452.
THALME A., NYGREN A.T., JULANDER I., FREYSCHUSS U.: Classification of infective endocarditis by Duke's criteria and transesophageal echocardiography. Scand. J. Infect. 1996; 28:407-410.
ZACHERL S., FEYERTAG C., SALZER-MUHAR U., WIMMER M.: Bakterielle Endocarditis im Kindesalter. Klin. Pädiatr. 1996; 208:47-52.

MIOCARDITE

Alexandru Grigore Dimitriu, Tania Condurache

Definiţie: Conferinţa de anatomie patologică de la Dallas (1984) defineşte miocardita ca un proces inflamator al miocardului asociat cu necroză şi/sau leziuni degenerative ale miocitelor care nu sunt datorate unor leziuni ischemice prin boala arterelor coronare.

Particularităţi la copil: incidenţă maximă în prima copilărie (3 luni-2 ani); un debut adesea brutal cu semne clinice severe de la început şi posibilă evoluţie mortală prin insuficienţă cardiacă în absenţa tratamentului; evoluţia poate fi frecvent favorabilă cu condiţia aplicării unui tratament corect, suficient de precoce şi mai ales prelungit.

Incidenţă: afecţiunea este relativ rară la copil, în jur de 0,3% din internările dintr-un serviciu de cardiologie pediatrică, iar necroptic o incidenţă de 1,15-6,83%, aproximativ 1/3 din ele fiind reumatismale.

Etiologie: miocarditele pot fi cauzate de diferiţi agenţi, totuşi infecţiile virale, mai ales cele cu enterovirusuri sunt cele mai frecvente, manifestările cardiovasculare survenind în mai puţin de 1% din asemenea infecţii. Prin tehnica hibridării şi PCR, la aproximativ 20-30% din cazurile de cardiomiopatie dilatată a fost evidenţiat în miocard ARN enteroviral.

– *Etiologia infecţioasă:*

- virală: Coxsackie B1-5, A4, ECHO 9, 11, 22, adenovirusuri, virusul gripal, rubeolic, rujeolic, urlian, sinciţial respirator, Cytomegalovirus, herpes virus, virusul mononucleozei infecţioase, virusul poliomielitic, HIV, virusul turbării, virusul febrei galbene;
- alte microorganisme: Mycoplasma pneumoniae, psitacoza, ricketsii (febra Q, tifos exantematic);
- agenţi bacterieni: difteria, cu totul excepţională astăzi, tuberculoza, febra tifoidă, streptococ, stafilococ, pneumococ, tetanos, Pertussis, bruceloza; Legionella pneumophilia, Klebsiella, clostridii;
- fungi: Candida, Cryptococcus, actinomicoza, Aspergillus, histoplasmoza, blastomicoza;
- protozoare: Trypanosoma cruzi (boala Chagas), toxoplasma, malaria, leishmanioza;
- metazoare: trichinoza, echinococoza, cisticercoza, ascaridiaza, strongiloidoza;
- spirochete: lues, leptospiroze.

– *Etiologie neifecţioasă:*

- reacţii la medicamente (relativ rare), boli autoimune sau boli de colagen (LES, RAA, artrita reumatoidă, sarcoidoza, sclerodermia, posibil boala Kawasaki), miocardita post-partum;
- miocarditele idiopatice sunt printre cele mai frecvente; etiologia lor este incertă, posibil reprezentând un răspuns imunopatologic al miocardului faţă de infecţii virale recente, iar aspectul lor histologic este de miocardită limfocitară. Miocardita limfocitară a fost evidenţiată necroptic la 16-21% din cazurile de moarte subită la copil, la 3-63% din biopsiile endomiocardice efectuate în cardiomiopatiile dilatate primitive la adult şi 9% din cazuri în miocardite.

Anatomie patologică: miocardita acută afectează în general un cord iniţial normal.

Macroscopic: cordul are întotdeauna un volum mărit, cu dilatarea cavităţilor, mai ales ventriculară stângă. Miocardul este moale, flasc, palid sau galben, iar aspectul endocardului şi pericardului sunt normale.

Histologic: leziunile cele mai obişnuite sunt: infiltraţia cu limfocite şi într-un procentaj mai mic cu histiocite şi plasmocite, printre fibrele miocardice disociate de un edem interstiţial de importanţă variabilă realizând aspectul de miocardită interstiţială.

Fibrele miocardice în general sunt puţin atinse, dar pot exista şi leziuni de necroză, difuze sau focale. Acest aspect este întâlnit cel mai frecvent în cazurile care au decedat rapid fără o terapie adecvată. Mai târziu, în evoluţie apare o hipertrofie a pereţilor VS, iar histologia evidenţiază fibroză miocardică, infiltrate celulare şi aspecte degenerative miocitare. Necroza miocardică pe zone întinse a fost descrisă mai ales la nou-născut.

Clasificarea aspectelor microscopice de miocardită:

– *Miocardita interstiţială:* edem, congestie şi infiltraţie interstiţială cu limfocite, plasmocite, polinucleare, eventual celule gigante.

– *Miocardita parenchimatoasă:* leziuni de necroză focală asociind leziuni de degenerescenţă difuză a fibrelor miocardice.

– *Miocardita supurată:* în infecţiile bacteriene, mai frecvent sistemice, cu focare supurate, microabcese şi edem interstiţial.

Patogenie: mecanismele patogenice ale miocarditelor sunt variate:

• Acţiunea directă citopatică a virusurilor (în general, în formele supraacute) sau a bacteriilor prin bacteriemie şi, mai rar, ca rezultat la distanţă al toxinelor bacteriene (exemplu: în difterie).

• Majoritatea miocarditelor sunt rezultatul unor mecanisme imune mediate celular ca răspuns la agresiunea iniţială a virusurilor cu tropism cardiac, care survine în general la indivizi cu predispoziţie genetică. În miocarditele active există frecvent o alterare a reglării imune, ca, de exemplu, alterarea raportului între limfocitele T supresoare/citotoxice şi limfocitele T-helper, care are drept consecinţă o creştere a sintezei de Ac (anticorpi) antimiocardici de către limfocitele B.

Studiile experimentale pe animale au arătat că infecţia cu virusul Coxsackie grup B, agentul etiologic principal al miocarditei umane are două faze:

a) faza precoce: la 5 zile de la inocularea virusului pot apărea necroze focale miocitare şi infiltrate cu polinucleare şi mononucleare. Sinteza de Ac neutralizanţi de către organism conduce la dispariţia virusului din ţesutul miocardic în cel mult 2 săptămâni, iar clinic la recuperare rapidă. Concentraţiile reduse de Ac neutralizanţi întârzie clearance-ul viral şi pot favoriza manifestări severe şi decesul precoce;

b) faza tardivă: la necrozele focale se adaugă infiltrate difuze interstiţiale limfocitare, ca în majoritatea miocarditelor umane.

Implicarea mecanismelor imune în patogenia miocarditelor umane poate fi probată prin:

– prezenţa de autoanticorpi circulanţi la 60% din copiii cu miocardite (ca în sindromul postpericardotomie);

– prezenţa de Ac antimiolemali şi antisarcolemali fixatori de complement, cu efecte citolitice;

– existenţa de reactivitate încrucişată între antigenele sarcolemale şi virusul Coxsackie B, cu posibilitatea dezvoltării Ac citolitici antimembrană miocitară;

– efectele favorabile ale imunosupresivelor (până la 60% din cazuri) în unele miocardite cu evoluţie prelungită şi severă, în funcţie de indicaţiile furnizate de biopsia endomiocardică.

Manifestări clinice: diagnosticul clinic al miocarditei este adeseori dificil. Trebuie consideraţi ca având miocardită toţi pacienţii cu un debut recent de insuficienţă cardiacă congestivă de etiologie inexplicată.

Nou-născuţii, cu o susceptibilitate deosebită pentru infecţiile cu Coxsackie grup B, au forme deosebit de grave de boală. Manifestări severe pot surveni la sugar în infecţiile cu virusul rubeolic, herpes simplex, în toxoplasmoză. În schimb, la copilul mare simptomatologia este în general mai puţin severă.

Modalităţi de debut în miocardite:

1. rar prin complicaţii inaugurale: embolie cerebrală şi hemiplegie, tulburări de ritm, moarte subită;

2. debut progresiv, insidios, cel mai frecvent, dar adesea cu semne nespecifice ce sunt atribuite infecţiei respiratorii sau gastroenteritei posibil virale din antecedentele recente. Diagnosticul în aceste cazuri este mai frecvent stabilit prin decelarea radiologică a cardiomegaliei şi/sau a unor semne ECG sugestive;

3. debut brutal, cu apariţia rapidă în câteva ore a semnelor unei insuficienţe cardiace ± şoc cardiogenic.

Examenul clinic evidenţiază deseori un copil anxios sau, din contră, apatic, cu paloare ± uşoară cianoză, cu extremităţi reci şi uneori marmorate. Pulsul periferic este tahicardic, în general slab, deşi TA poate fi normală sau se constată o uşoară hipotensiune arterială.

Examenul obiectiv al cordului decelează tahicardie sinusală şi în repaus, asurzirea zgomotelor cardiace, frecvent zgomot de galop stâng; deseori la apex apare un suflu holosistolic de insuficienţă mitrală (dilataţia VS) tranzitorie. Semnul Harzer (dilataţia VD) este relativ constant şi adesea poate fi perceput şi un suflu sistolic de insuficienţă tricuspidiană.

Semnele de insuficienţă cardiacă sunt variabile:

– *semne de insuficienţă ventriculară dreaptă:* hepatomegalie dureroasă şi reflux hepatojugular, distensia venoasă jugulară fiind dificil de detectat la sugar; edemele periferice apar în general mult mai târziu, putând exista doar o simplă creştere inexplicabilă în greutate prin retenţie hidrosalină;

– *insuficienţa ventriculară stângă:* însoţită de stază pulmonară cu tuse, raluri pulmonare uneori greu de diferenţiat de cele din infecţiile respiratorii, dispnee, bătăi ale aripilor nasului, tiraj, tahipnee > 70 respiraţii/minut, până la edem pulmonar şi/sau şoc cardiogenic.

Semnele de colaps periferic pot fi şi pe primul plan, uneori deosebit de severe, cu tentă palid-cenuşie, puls periferic slab sau chiar abolit, alungirea timpului de recolorare, extremităţi reci sau marmorate.

Investigaţii paraclinice: deseori permit confirmarea diagnosticului clinic de miocardită acută.

Examenul radiologic: cardiomegalia de mărime variabilă este prezentă în majoritatea cazurilor, globală sau mai ales cu predominanţa ventriculară stângă, deşi la debut poate lipsi; exemplu, radioscopic se evidenţiază deseori o mobilitate redusă a siluetei cardiace, mai ales a marginii stângi. Frecvent sunt evidente semne de stază venoasă pulmonară şi de edem pulmonar cu sediu perihilar sau difuz.

ECG: deseori cu aspect caracteristic:

– microvoltajul complexelor QRS, mai evident în derivaţiile standard şi unipolare faţă de precordiale, este adesea puţin constant şi puţin durabil, prezent totdeauna în faza iniţială;

– anomalii ale segmentului ST: alungirea QT, subdenivelarea şi mai rar supradenivelarea ST, mai ales în DI, aVF şi precordialele stângi; este necesară diferenţierea de anomaliile din pericarditele acute. Modificările se ameliorează progresiv, dar pot dura uneori chiar mai multe săptămâni;

– modificările undei T: aplatizarea sau inversarea undei T în toate derivaţiile, dar mai ales în precordialele stângi;

– tulburări de conducere atrioventriculară, tulburări de ritm: tahicardie sinusală neconcordantă cu febra, extrasistolie supra- sau ventriculară izolată sau în salve, fibrilaţie sau flutter atrial. Trebuie menţionat că, spre deosebire de fibroelastoză, miocarditele primitive nu au, cel puţin în faza iniţială semne electrice de HVS.

Echocardiografia, metodă noninvazivă deosebit de sensibilă pentru:

– probarea disfuncţiei VS, evidenţiind: creşterea dimensiunilor sistolice şi/sau diastolice ale VS, hipochinezia pereţilor ventriculari stângi şi a septului interventricular; scăderea fracţiei de scurtare şi ejecţie a VS (caracteristic);

– prezenţa unor trombi intracavitari, prezenţa unui revărsat pericardic (asocierea inflamaţiei pericardice la miocardită).

Echo Doppler permite evidenţierea şi cuantificarea insuficienţelor valvulare, mai ales a regurgitării mitrale. Disfuncţiile ventriculare din miocardită trebuie diferenţiate de cele care pot surveni în anomaliile de origine ale arterei coronare stângi şi cele din obstrucţiile fluxului de ejecţie ale VS (stenoza aortică severă sau coarctaţia de aortă).

Examenele de laborator sunt deseori nespecifice. Leucocitoza şi creşterea reactanţilor de fază acută survin în miocarditele bacteriene, iar în cele virale, în general, numărul leucocitelor este normal, cu limfocitoză.

Se notează frecvent *creşterea valorilor TGO, LDH şi a fracţiunii MB a fosfocreatin kinazei,* care constituie o probă pentru afectarea miocardică, dar fără o valoare semnificativă, diagnostică sau prognostică.

Urmărirea *titrurilor anticorpilor antivirali* în dinamică poate certifica etiologia virală a miocarditei.

Izolarea virusurilor poate fi făcută şi în scaun, exsudat faringian, sânge, în lichidul pericardic sau chiar din miocard la necropsie. Uneori este posibilă şi evidenţierea autoanticorpilor antimiocardici.

Explorarea radioizotopică:

– *scintigrafia cu ^{67}Gallium,* tehnică sensibilă ce poate fi utilizată de rutină pentru determinarea proceselor inflamatorii cronice miocardice, deşi are o specificitate şi valoare predictivă relativ redusă;

– tehnica marcării cu *^{111}Indium a anticorpilor antimiozină* are o sensibilitate înaltă pentru necroza miocardică, dar o specificitate redusă, cu numeroase rezultate fals pozitive. Tehnicile de scintigrafie mio-

cardică reprezintă adesea o alternativă la pacienţii la care biopsia miocardică nu poate fi efectuată.

Biopsia endomiocardică este una dintre cele mai utile metode de diagnostic de certitudine în miocardită, în peste 90% din cazuri, şi al formei acesteia, fiind necesară respectarea criteriilor Dallas. Ea este utilă şi în diagnosticul diferenţial (exemplu, de fibroelastoză), cât şi pentru urmărirea evoluţiei leziunilor miocardice.

Cateterismul şi angiocardiografia nu sunt necesare, deoarece datele pe care le pot furniza pot fi obţinute mai uşor şi cu precizie prin metode noninvazive, precum echocardiografia.

Diagnostic diferenţial: cordul pulmonar acut din pneumoniile acute dispneizante frecvente la copil sau cardiomiopatia secundară din cursul fibrozei chistice; pericardita; fibroelastoza endomiocardică (are semne ECG de HVS); anomalia de origine a arterei coronare stângi din AP; necroza mediei arterelor coronare; glicogenoza cardiacă; la nou-născut: leziunile de ischemie miocardică perinatală cu manifestări similare uneori, dar un prognostic diferit (analiza enzimelor serice, ECG, scintigrafie cu ^{201}Th); colapsul din sepsis; unele cardiopatii congenitale (sindromul cordului stâng hipoplazic, stenoza aortică severă etc.)

Evoluţie şi prognostic: apariţia miocarditelor este relativ rară comparativ cu larga răspândire a enterovirusurilor cu acţiune cardiotropă, deci există posibilitatea prezenţei şi a unor miocardite subclinice, mult mai frecvente şi care rămân nedecelabile datorită unei recuperări rapide. În acelaşi timp este dificil de precizat care dintre aceste cazuri vor dezvolta mai tardiv o cardiomiopatie dilatativă.

În formele fulminante decesul poate surveni uneori chiar în primele 48 ore, chiar cu o terapie corectă, prin insuficienţă cardiacă, colaps, tulburări grave de ritm, mai ales primele 48 ore, acestea fiind cele mai periculoase, după care se poate asista în general la o evoluţie favorabilă. Accidentele tromboembolice sunt rare, iar tulburările de ritm excepţionale.

Recăderile pot surveni la 20-25% din cazuri, în special în formele insuficient tratate, cu oprirea terapiei precoce, înainte de normalizarea clinică, ECG şi radiologică. Durata tratamentului şi perioada de urmărire sunt îndelungate, mergând de la 6 luni la 2 ani şi chiar peste.

Evoluţia miocarditelor în funcţie de modalităţile de debut poate fi următoarea:

– 70-80% din cazuri evoluează doar cu semne uşoare/moderate de insuficienţă cardiacă, uşoară/moderată cardiomegalie, disfuncţie VS, iar histologic există leziuni de miocardită activă sau „la limită". Recuperarea (şi) spontană depăşeşte 60-70% din cazuri, cu normalizare a tabloului clinic şi mai ales a funcţiei ventriculare. Unele dintre cazuri pot evolua totuşi spre o cardiomiopatie dilatativă;

– în 20-30% din cazuri apar de la început insuficienţa cardiacă severă sau şocul cardiogenic (1/3 din cazuri), cu aspect histologic de infiltrat inflamator extensiv şi necroză miocitară. Aici recuperarea completă poate fi întâlnită numai la 10-20% din cazuri; 10% vor evolua spre deces sau vor necesita transplant cardiac, iar numeroase cazuri vor dezvolta în timp o cardiomiopatie dilatativă;

– mai rar, unele miocardite, fără semne de insuficienţă cardiacă pot fi demonstrate doar prin biopsie endomiocardică. În unele cazuri de blocuri atrioventriculare severe care necesită implantare de pacemaker, bioptic a fost decelată asocierea de celule gigante. Miocardita cu celule gigante are deseori un prognostic nefavorabil, cu progresiune spre deces sau cu necesitatea de transplant în următoarele 18 luni (50%). Asemenea miocardite au fost descrise şi în sarcoidoză sau artrită juvenilă, probând rolul autoimunităţii mediate celular în apariţia manifestărilor cardiace;

– 10-15% din cazuri pot evolua cu aspectul de miocardită cronică evidenţiată pe biopsii seriate. Miocardita cronică poate avea 2 aspecte:

a) aspectul iniţial al miocarditei cronice active asemănător cu acela din miocardita acută, cu un debut treptat al insuficienţei cardiace congestive. Evoluţia ei este însă particulară, cu deteriorare progresivă întreruptă de scurte perioade de ameliorare, rareori în final ajungând la cardiomiopatie dilatativă. Histologia evidenţiază prezenţa de celule gigante şi fibroza extinsă;

b) miocardita cronică persistentă, forma cea mai obişnuită, fără semne de insuficienţă cardiacă şi, în care, deşi există o inflamaţie cronică miocardică, nu se va dezvolta în viitor o disfuncţie ventriculară stângă.

Biopsiile repetate pot evidenţia evoluţia de la miocardita acută spre cardiomiopatia dilatativă în 10-20% din cazuri, iar în 10% din cazuri poate apărea o îngroşare difuză marcată a endocardului ventricular, caracteristică pentru fibroelastoza endo-

cardică. Cu toate acestea, încă nu există o evidenţă foarte precisă a unei relaţii cauzale între miocardita virală şi fibroelastoza endocardică, în care unele studii arată implicarea virusului urlian. Pentru evaluarea histologică a unui caz de miocardită ar fi necesare 4-6 biopsii endomiocardice seriate, dar cel puţin prima biopsie trebuie efectuată în primele 3-6 săptămâni de la debut pentru a putea surprinde infiltraţiile limfocitare sau miocitele lezate.

Tratament: severitatea deosebită a evoluţiei miocarditei acute, chiar şi în cazurile cu un aspect iniţial nu prea alarmant, impune internarea acestor bolnavi într-o unitate de cardiologie infantilă unde este posibilă efectuarea unei monitorizări ECG continue. În afara severităţii iniţiale şi a formei clinice de boală, evoluţia este în mare parte dependentă de precocitatea tratamentului, de intensitatea acestuia şi mai ales de durata sa.

Digitalizarea, diureticile şi drogurile care reduc pre- şi postsarcina (vasodilatatoare) constituie astăzi baza terapiei miocarditei. În formele severe cu şoc cardiogenic şi/sau edem pulmonar mai sunt necesare corecţia acidozei metabolice şi ventilaţia artificială, la nevoie cu presiune pozitivă, pentru reducerea edemului pulmonar.

În insuficienţa cardiacă severă cu debit cardiac scăzut sau cu şoc cardiogenic însoţite de oligoanurie şi la care diureticele pot fi ineficace, rezultate favorabile pot fi obţinute cu *dopamină* 2-5 µg/kg/minut, în perfuzie i.v., care, producând vasodilataţie renală, favorizează diureza. În aceste cazuri asocierea la dopamină şi a dobutaminei, cu acţiune inotrop pozitivă remarcabilă: 10-15 µg/kg/minut, în PEV, poate ameliora situaţia cardiacă în 48-72 ore. Izoproterenolul este un vasodilatator eficace, dar este tahicardizant şi, crescând excitabilitatea miocardică, poate induce aritmii severe, deci trebuie utilizat cu prudenţă.

Diureticele se asociază cu restricţie hidrosodată şi cel puţin la început se administrează pe cale parenterală furosemid 2 mg/kg/doză, repetat la nevoie de 2-3 ori în primele 24 ore. Este necesară cercetarea valorilor kaliemiei, deoarece utilizarea un timp mai îndelungat duce la eliminări urinare de Na dar şi de K, cu hipokaliemie, situaţie în care creşte toxicitatea digitalei. Când utilizarea furosemidului depăşeşte 3-4 zile trebuie înlocuit cu un diuretic economizator de potasiu: *spironolactonă*, 2-3 mg/kg/zi. Pe fondul administrării spironolactonei, la nevoie poate fi utilizat din nou furosemidul, atât pe cale i.v., cât şi pe cale orală.

Digoxina este astăzi digitalicul de elecţie deoarece: poate fi administrată atât i.v., cât şi pe cale orală; la o acţiune inotrop pozitivă similară cu digitoxina (digitalina), se elimină mult mai rapid şi deci este redus riscul de supradozaj digitalic, deosebit de periculos în miocardite, dată fiind sensibilitatea crescută a miocardului inflamat la digitalice. Doza de atac la digoxină nu trebuie să depăşească 1/2-2/3 din doza obişnuită utilizată în insuficienţa cardiacă. În miocarditele fulminante, în afară de dobutamină şi/sau dopamină, pot fi utilizate ca inotrop pozitive şi inhibitorii de fosfodiesterază III: *amrinone* (experienţa la copil este mai redusă decât la adult, la care rezultatele au fost deosebit de favorabile).

Vasodilatatoarele sunt deosebit de necesare, reducând pre- şi postsarcina. *Trinitrina*, vasodilatator venos, contribuie la scăderea presarcinii, cu indicaţie majoră în edemul pulmonar. Acţiunea sa vasodilatatoare coronariană creşte aportul sanguin în zonele ischemice subendocardice. Iniţial se administrează în perfuzie i.v. 0,5 µg/kg/minut, doză crescută progresiv până la 20 µg/kg/minut, iar apoi pe cale percutanată.

Captoprilul, vasodilatator mixt cu predominanţă arteriolară, scade postsarcina, având şi alte acţiuni benefice, reducând necroza miocitelor şi leziunile miocardice, în general, prin blocarea radicalilor liberi de O_2. Captoprilul poate fi asociat cu trinitrina. Dintre efectele adverse ale captoprilului trebuie menţionate: hipotensiunea arterială, care survine mai ales în caz de hiponatremie, fiind necesară urmărirea constantă a TA şi creşterea progresivă a dozelor până la 1,5-2 şi chiar 5 mg/kg/zi/3 prize.

Tratamentul anticoagulant poate fi necesar la debutul bolii, având ca indicaţie majoră existenţa de trombi intracardiaci evidenţiaţi echocardiografic. Iniţial se utilizează: *heparina* i.v. 200-300 U./kg/zi/6 prize, la 4 ore, iar ulterior, după câteva zile, *aspirina*, în doze mici, ca antiagregant plachetar. Când a apărut tromboza vasculară cerebrală, inaugural sau în evoluţie, trombolitice – *urokinaza* în perfuzie i.v., pot să fie utile.

Corticoterapia este controversată, datorită riscului ca acţiunea sa imunosupresivă să favorizeze replicarea virală. În plus, ar putea să exacerbeze le-

ziunile cardiace prin inhibarea sintezei de anticorpi neutralizanţi şi de gama-interferon, prin interferenţa cu răspunsul normal limfocitar T al organismului la infecţii.

Utilizarea altor *imunosupresive* în scopul ameliorării inflamaţiei miocardice şi a leziunilor este controversată, existând atât rezultate bune, cât şi efecte deosebit de nefavorabile. Miocarditele fulminante nu beneficiază de imunosupresive administrate precoce. Administrarea precoce de ciclofosfamidă şi ciclosporină în faza de necroză miocardică a fost urmată de evoluţii în general nefavorabile. Patogenia imunologică a leziunilor din miocardită recomandă utilizarea imunosupresivelor mai tardiv, când clearance-ul viral a fost complet, când pot acţiona asupra mecanismului imun secundar infecţiei virale.

Terapia etiologică: studiile experimentale au evidenţiat rolul favorabil al unei terapii specifice antivirale. *Ribavirina,* administrată chiar din perioada de debut a infecţiei virale, a fost deosebit de eficace în inhibarea replicării virusului Coxsackie B3, reducând leziunile miocardice şi mortalitatea; administrarea mai tardivă nu a avut acelaşi efect asupra evoluţiei şi prognosticului. *Interferonii alfa şi gama* sunt inhibitori puternici ai replicării virusului Coxsackie în culturi celulare şi experimental pe animale, dacă sunt administraţi în perioada inoculării virale. În miocardita umană acest tratament poate fi încercat cât mai precoce faţă de debutul bolii.

Imunoglobulinele policlonale au redus severitatea miocarditelor cu virus Coxsackie în 50% din cazuri. Utilizarea lor în miocardite este justificată, deoarece pot conţine anticorpi neutralizanţi faţă de virusul cauzal, la care se adaugă efecte imunomodulatoare directe sau posibilitatea de a reduce producţia de citokine şi, prin aceasta, să prevină apariţia unor antigene miocelulare, ca punct de iniţiere a unui proces imun lezional.

Antibioticele nu au nici un fel de efect în miocarditele virale, ci doar în cazul miocarditelor din psitacoză sau cele din infecţia cu Mycoplasma pneumoniae.

Bibliografie selectivă

BROOK M.M.: Nelson Essentials of Pediatrics, ed. a 3-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 536-537.

CIOFU E., CIOFU C.: Esenţialul în pediatrie. Edit. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1997, p. 251-254.

DUPUIS CL. (sub red.): Cardiologie pédiatrique, ed. a 2-a. Flamarion-Médecine-Sciences, Paris, 1991, p. 560-566.

FRIEDMAN A.R.: In Oski A.F.: Principles and Practice of Pediatrics. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1990, p. 1459-1467.

GRIGORESCU-SIDO PAULA (sub red.): Tratat elementar de pediatrie. Vol. I. Edit. Casa cărţii de ştiinţă, Cluj-Napoca, 1998, p. 302-306.

LEWIS A.: In: Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescent, ed. a 5-a. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, p. 1 531-1 540.

TEITEL D.F.: In: Rudolph's Pediatrics, ed. a 20-a. Prentice Hall International, New Jersey, 1996, p. 1 526-1 530.

TOGĂNEL R., GEORMĂNEANU M.: In Georm ăneanu M. (sub red.): Pediatrie, partea a II-a. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1996, p. 64-66.

WINNE J., BRAUNWALD E.: In Braumwald E. şi colab.: Heart Disease. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992, p. 1 425-1 438.

BOALA KAWASAKI[1]

Carmen Ciofu

Boala Kawasaki este o vasculită acută multisistemică de etiologie necunoscută, caracteristică sugarilor şi copiilor sub vârsta de 5 ani, care dezvoltă într-un procent de 15-20% din cazuri leziuni ale arterelor coronare. Deoarece sechelele cardiace (anevrisme coronariene, infarct miocardic) îşi scad remarcabil frecvenţa dacă în primele 10 zile de boală copilul primeşte doze mari de imunoglobuline pentru administrare intravenoasă (IGIV) şi acid acetilsalicilic (aspirină), se cere ca diagnosticul să fie pus precoce (în primele 10 zile de boală).

Cunoscută şi sub numele de *sindrom mucocutanat ganglionar* (mucocutaneous lymphnode syndrome), boala a fost descrisă iniţial în Japonia (1967) de Tomisaki Kawasaki, în Spitalul Crucii Roşii din Tokio. La început, s-a crezut că această boală nouă este caracteristică numai populaţiei japoneze, dar în 1970 s-au semnalat primele cazuri în S.U.A., apoi şi în Hawaii, iar astăzi se ştie că boala este răspândită în întreaga lume. În România, primul caz a fost publicat în anul 1992 (Carmen Ciofu şi colab.).

Boala cunoaşte o incidenţă sezonieră definită, fiind semnalată mai ales iarna şi primăvara. Sexul

[1] Vezi şi capitolul 15 „Vasculite".

masculin este mai frecvent afectat şi 80% dintre bolnavi au vârsta sub 5 ani.

Clinică: tabloul clinic nu este patognomonic şi nu se cunoaşte nici un examen de laborator specific. Încadrarea bolnavului în acest diagnostic se face însă pe criterii clinice. S-a hotărât că prezenţa a 5 din următoarele 6 semne clinice principale permite susţinerea diagnosticului.

1. *Febra* de etiologie necunoscută, care durează mai mult de 5 zile şi nu se remite după administrarea de antibiotice. Debutul bolii este considerat a fi prima zi cu febră.

2. *Conjunctivita bilaterală neexsudativă.*

3. *Modificări ale gurii şi cavităţii bucale:*
- hiperemie mucoasă difuză, buze fisurate;
- limbă roşie, de culoarea căpşunilor;
- roşeaţă difuză a faringelui şi obrajilor.

4. *Exantem polimorf al trunchiului* (rash, exantem morbiliform sau scarlatiniform); niciodată vezicule sau cruste.

5. *Modificări ale extremităţilor:*
- roşeaţa palmelor şi plantelor, în prima săptămână;
- edem indurativ al mâinilor şi picioarelor;
- descuamaţie membranoasă a degetelor, în faza de convalescenţă.

6. *Adenopatie acută nesupurativă cervicală unilaterală* (1,5 cm sau peste), caracteristică în special copilului mai mare.

În tabelul 9.XIII sunt prezentate şi alte simptome semnificative întâlnite în procente variate în tabloul clinic al bolii Kawasaki. Medicul pediatru trebuie să rămână alert pentru acest diagnostic şi să manifeste un grad ridicat de suspiciune, în special la sugarii şi copiii mici cu sindrom febril prelungit.

Afectarea cardiacă, care survine în 15-25% din cazuri, este cea mai importantă, deoarece determină maximum de morbiditate şi furnizează singurele cazuri soldate cu deces (sub 1% din cazuri, uneori cu aspect de moarte subită).

Manifestările cardiace în boala Kawasaki se exprimă sub formă de miocardită acută focală (evoluează în primele 30 zile de boală), pericardită acută şi angeită (vasculită) coronariană. Prin afectarea inflamatorie a nodului sinusal pot să apară şi tulburări de ritm.

Între a 3-a şi a 5-a săptămână de boală, se instalează anevrisme ale arterelor coronare, care se pot tromboza, fiind urmate de ischemie miocardică şi chiar infarct miocardic. Afectarea coronariană este adesea asimptomatică, dar ea poate fi pusă în evidenţă angiografic, echocardiografic şi pe ECG prin semne indirecte. Echo 2D pune în evidenţă dilataţia anevrismală a arterelor coronare, când acestea depăşesc 3 mm diametru (un diametru coronarian de 8 mm este etichetat drept anevrism gigant).

Pe ECG, apare unda Q patologică în DI, aVL şi precordialele 1-3, sau în DII-DIII şi aVF, fără inversarea undei T. Studii anatomoclinice, efectuate de autori japonezi, au demonstrat că în aceste cazuri 90% dintre pacienţi prezentau obstrucţia arte-

TABELUL 9.XIII

GHID DE DIAGNOSTIC ÎN BOALA KAWASAKI
(elaborat de comitetul japonez de studiu al bolii)

A. **Simptome principale:**
1. Febră peste 5 zile, de etiologie necunoscută.
2. Conjunctivită bilaterală.
3. Modificări bucale:
- hiperemie difuză, buze fisurate;
- limbă roşie cu papile proeminente.
4. Exantem polimorf al trunchiului.
5. Modificări ale extremităţilor (roşeaţă, edem indurat, descuamaţie).
6. Adenopatie acută cervicală nesupurativă (1,5 cm sau mai mult).

B. **Alte semne şi simptome semnificative:**
1. Cardită (miocardită, pericardită).
2. Diaree.
3. Artralgie şi artrită.
4. Proteinurie şi creşterea numărului de leucocite în sedimentul urinar.
5. Modificări de laborator:
- leucocitoză cu deviere la stânga a formulei leucocitare;
- scăderea moderată a hemoglobinei;
- VSH crescut;
- pozitivarea proteinei C reactive;
- creşterea alfa$_2$-globulinei;
- trombocitoză (convalescenţă);
- valoare normală a titrului ASLO.
6. Modificări observate ocazional:
- meningită aseptică;
- icter moderat, cu creşterea transaminazelor;
- hepatomegalie;
- hidrops al veziculei biliare;
- ovulită;
- laringită supraglotică;
- edemul spaţiului prevertebral.

REMARCĂ
Masc./Fem. ratio 1,5/1. Vârsta sub 5 ani = 80%.
Mortalitate 1% (moarte subită prin tromboză coronariană).
Recurenţă 2-3%.
Autopsie: anevrism coronarian, tromboză şi miocardită în majoritatea cazurilor.

relor coronare prin angeită şi organizarea trombilor. Undele Q patologice identificate pe ECG semnifică necroză sau fibroză miocardică, care cuprinde, de obicei, 30% din grosimea pereţilor miocardici, fără a fi obligatoriu transmurale. Toţi autorii subliniază însă că absenţa undei Q patologice pe traseul ECG *nu exclude* necroza sau fibroza miocardică, consecinţă a inflamaţiei sau a anevrismului coronarian.

Factorii de risc cu valoare predictivă pentru afectarea coronariană în boala Kawasaki sunt următorii:

1. Febră cu valori ridicate în primele 10-14 zile de boală şi prelungirea ei peste acest interval (copiii care nu vor avea afectare coronariană evoluează cu o durată a febrei mai scurtă de 14 zile). S-a stabilit o corelaţie directă între durata febrei şi dezvoltarea leziunilor coronariene.

2. Vârstă medie de 2,4 ± 2,2 ani. Majoritatea copiilor cu angeită coronariană sunt sugari şi 76% dintre aceştia au vârsta sub 3 ani. Pentru bolnavii sub vârsta de 1 an, afectarea coronariană este posibilă în 22,5% din cazuri; pentru cei sub vârsta de 5 ani – în 14% din cazuri.

3. Examene de laborator, cu valori foarte depărtate de normal, şi anume:

– VSH peste 100 ± 23 mm/oră (copiii care nu vor face afectare coronariană au valori mai mici ale VSH).

– Leucocitoza peste 22 830 ± 8 750/mm^3.

Hemoglobina sub 8,7 ± 1,9 g/dl.

În tabelul 9.XIV sunt enumerate criteriile Asai, pentru stabilirea riscului de afectare coronariană la copiii cu boala Kawasaki.

TABELUL 9.XIV

FACTORI DE RISC PENTRU AFECTAREA CORONARIANĂ ÎN BOALA KAWASAKI
(Criteriile Asai)

1. Vârstă < 1 an	1
2. Sex masculin	1
3. Febră peste 14 zile	1
4. VSH > 100 mm/oră	1
5. Hb < 10 g/dl	1
6. Leucocitoză > 19 000/mm^3	1
7. Aritmie	2
8. Cardiomegalie (ICT > 50%)	1
9. Anomalii ECG (undă Q patologică)	1

ICT = indice cardiotoracic

Punctaj > 6 = afectare coronariană sigură.

Se consideră că pentru un scor peste 6, afectarea coronariană este sigură. Acest test de predictibilitate are o sensibilitate de 100% şi o specificitate de 60%. Recent, s-a demonstrat că dozarea beta-tromboglobulinei la începutul bolii şi apoi după 3 săptămâni de evoluţie este un test sensibil pentru a diferenţia copiii cu sau fără anevrism de artere coronare.

Foarte multe anevrisme coronariene apărute în evoluţia bolii Kawasaki sunt asimptomatice. Pe măsură ce procesul inflamator se amendează, unele evoluează spre vindecare. Vindecarea se face prin „colmatarea" dilataţiei anevrismale prin proliferarea endoteliului vascular. Anevrismele coronariene vindecate au modificări funcţionale, iar dilataţia coronarelor la efort, stres sau prin medicaţie coronarodilatatoare nu se face la valorile expectate, aceasta fiind o altă consecinţă a bolii Kawasaki (demonstrată angiocoronarografic şi prin teste farmacologice). Se mai demonstrează, de asemenea, că boala Kawasaki în antecedente constituie un important factor de risc pentru arterioscleroză.

Afectarea miocardică din boala Kawasaki face ca – în perioada de convalescenţă (4-6 săptămâni de la debut) – funcţia ventriculului stâng (fracţia de ejecţie) să fie substanţial mai mică la foştii bolnavi, în comparaţie cu grupul martor.

Formele clinice atipice de boală, din care lipsesc 1-3 semne clinice majore se întâlnesc la sugari şi copilul mic. Boala rămâne adesea nediagnosticată la vârstele mici, copiii neputând fi încadraţi în criteriile clasice de diagnostic al bolii Kawasaki, din care se regăsesc, adesea, doar febra şi descuamaţia tardivă a degetelor. Aderarea strictă la criteriile clasice de diagnostic conduce la subdiagnosticarea sugarilor. Formele clinice incomplete pot evolua însă cu anomalii coronariene majore în peste 20% din cazuri. Cel mai mic copil cu boală Kawasaki semnalat în literatură avea vârsta de 1 lună.

Se consideră azi că spectrul bolii cunoscut anterior ca poliarterită nodoasă infantilă corespunde criteriilor de boală Kawasaki care evoluează la sugar. În anul 1977, Landing şi Larsen au declarat că poliarterita sugarului şi boala Kawasaki sunt imposibil de deosebit din punct de vedere histopatologic şi – de fapt – sunt aceeaşi entitate, o vasculită multisistemică (fig. 9.62 A şi B).

Diagnostic diferenţial: excluderea altor entităţi cu tablou semiologic asemănător sau superpozabil, care evoluează la aceeaşi grupă de vârstă se impune, deoarece diagnosticul de boală Kawasaki este în primul rând un diagnostic clinic. Astfel, intră în discuţie virozele eruptive (rujeola, rubeola, infecţia

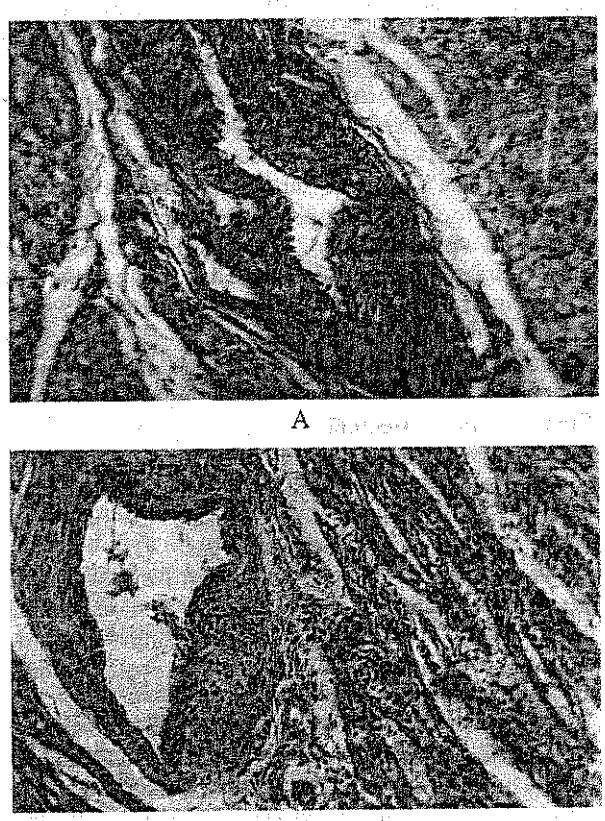


Fig. 9.62 – A şi B: Boala Kawasaki, aspect histologic al miocardului (coloraţie HE 63 X). Pereţele arteriolar mult îngroşat, cu infiltrat inflamator caracteristic unui proces de vasculită acută. Sugar în vârstă de 3 luni.

cu virus Epstein-Barr), infecţia cu streptococ A beta-hemolitic (scarlatina), sindromul Stevens-Johnson, reacţiile adverse la medicamente şi artrita reumatoidă, forma sistemică. Mai rar, a fost evocată intoxicaţia cu mercur sau leptospiroza.

Se va exclude boala Kawasaki în orice asociere de semne în care există faringită exsudativă, conjunctivită exsudativă sau adenopatii generalizate.

Examene de laborator: culturile pentru bacterii şi virusuri sunt, în mod notoriu, negative. Hemograma evidenţiază anemie uşoară (moderată), leucocitoză cu neutrofilie (75 ± 11%), iar reactanţii de fază acută sunt pozitivi (proteina C reactivă şi alfa$_1$-antitripsina). Trombocitoza de 500 000-1 000 000/mm^3 constatată între a 2-a şi a 4-a săptămână de boală, este considerată caracteristică bolii. Leucocitele neutrofile prezintă vacuole şi granulaţii toxice la peste 50% din numărul lor şi această constatare este considerată un argument pentru diagnosticul de boală Kawasaki, mai ales în mâna unui medic de laborator experimentat. Aceste modificări degenerative leucocitare sunt sugestive pentru diagnostic în primele săptămâni de boală şi mai ales în cazurile cu tablou clinic incomplet.

A fost semnalată, de asemenea, prezenţa unor anticorpi întâlniţi şi în alte vasculite sistemice (granulomatoza Wegener), şi anume anticorpi anti-celule endoteliale (AECA) şi anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor (ANCA).

Prezenţa citokinelor, interleukina 1 (IL-1), factorul de necroză tumorală (TNF) şi interferon-gama (IFN-gama), este contemporană cu valori maxime ale febrei în perioada acută a bolii (primele 3 săptămâni). Se ştie că TNF şi IFN-gama au rol în iniţierea şi menţinerea reacţiei inflamatorii. Nivelul seric al TNF la bolnavii cu boala Kawasaki, care au şi leziuni coronariene, este mult mai înalt decât al unui grup de control.

Nivelul seric ridicat al citokinelor pare că ar contribui la apariţia leziunilor cutanate (rash) şi a leziunilor vasculare. Activitatea agresivă a celulelor imunocompetente în timpul fazei acute a bolii Kawasaki contribuie la dezvoltarea leziunilor arteriale coronariene.

Despre patogenia probabilă a acestei boli, astăzi se crede că un agent exogen posibil infecţios (?) ar perturba activitatea sistemului imun. Aceste perturbări imune contribuie la apariţia vasculitei difuze, responsabilă de tabloul clinic şi de complicaţiile cardiace ale bolii Kawasaki. Persistenţa febrei este o dovadă indirectă a creşterii nivelului seric al citokinelor proinflamatorii (IL-1, TNF, IFN-gama), care constituie intermediari obligatorii pentru menţinerea inflamaţiei vasculare. Ca martor al interferării activităţii sistemului imun, creşte numărul limfocitelor T4, T8 şi se activează NK-cell (natural killer-cell).

Au mai fost semnalate hiper-IgM şi hiper-IgA, de asemenea, prezenţa complexelor imune circulante.

Tratament: manifestările clinice ale bolii Kawasaki sunt autolimitate, cu excepţia anevrismelor coronariene, care pot conduce la infarct miocardic sau moarte subită. Scopul tratamentului este reducerea inflamaţiei arterelor coronare şi a miocardului, precum şi prevenirea trombozelor coronariene prin inhibarea agregării plachetare. Acidul acetilsalicilic (aspirina) răspunde cel mai bine acestor deziderate, dar nu are nici un fel de acţiune de pre-

venire a afectării coronariene. IGIV administrată în doze mari, în primele 10 zile de boală ar avea efect preventiv, bine documentat într-un număr mare de publicaţii recente. Dozele recomandate de IGIV sunt următoarele: 400 mg/kg/zi, timp de 5 zile consecutiv, sau 1 000 mg/kg/zi, timp de 2 zile succesiv, sau 2 000 mg/kg, într-o singură administrare, în perfuzie prelungită (8-10 ore).

Puritatea preparatului garantează absenţa unor reacţii adverse la aceste doze foarte mari. După 8 săptămâni, copiii care au primit aceste doze dezvoltă anevrisme coronariene numai în 4% din cazuri, spre deosebire de copiii care au primit doar aspirină şi care fac complicaţie coronariană într-un procent de 18% din cazuri. Pe termen scurt, după IGIV, febra şi reactanţii de fază acută se ameliorează remarcabil în 1-2 zile (în caz de nereuşită se reia administrarea).

Pe termen lung, tratamentul cu IGIV scade prevalenţa anomaliilor coronariene şi – oricum – a anevrismelor uriaşe. Sunt autori care recomandă acest tratament numai copiilor din categoria cu risc de afectare coronariană.

Deoarece criteriile de predictibilitate nu sunt suficient de sensibile, cea mai prudentă atitudine este aceea de a trata toţi copiii cu boala Kawasaki cu IGIV. În paralel, se va administra acid acetilsalicilic (aspirină) în doză de 80-100 mg/kg, doză care se menţine cel puţin în perioada febrilă sau în primele 14 zile de boală. Doza de aspirină se scade apoi la 3-10 mg/kg şi această doză se menţine timp de 8 săptămâni (până ce VSH şi numărul de trombocite se normalizează), dacă nu au apărut anomalii coronariene. Pentru copiii cu afectare coronariană, tratamentul cu doze mici de aspirină se menţine un timp indefinit sau – oricum – până când echo 2D nu mai evidenţiază anomalii.

Steroizii ar creşte riscul de apariţie a anevrismelor coronariene, iar dipiridamolul se asociază cu acidul acetilsalicilic (aspirina) în doză de 3-6 mg/kg, în cazul anevrismelor multiple. Pentru cazurile cu tromboză coronariană simptomatică, s-a recomandat by-pass coronarian.

Bibliografie

BIERMAN F.Z., GERSONY W.M.: Kawasaki disease: clinical perspective. J. Pediatr. 1987; 111(5):789-798.

BURNS J.C., WIGGERS J.W.: Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants younger than 6 months of age. J. Pediatr. 1986; 109:759-768.

BURNS J.C., MASON W.H., GLODE M.P.: Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evoluation on possible Kawasaki disease. J. Pediatr. 1991; 118(5): 680-689.

CIOFU C., LAKY D., GEORMĂNEANU M.: Kawasaki disease in an infant with cystic fibrosis. Rom. J. Morphol. Embryol. 1992; 38(1-2):63-66.

CIOFU C., GEORMĂNEANU M.: Boala Kawasaki la copil. Med. modernă 1995; 2(2):68-72.

CROZER K.: Kawasaki syndrome may be difficult to diagnose. Infect. Dis. Children 1993 (Jan.):28-33.

FINBERG R.W., NEWBURGEN J.W.: Effect of high-doses of intravenously administrated immuno-globulin on natural killer cell activity in peripheral blood. J. Pediatr. 1992; 120(3):376.

GUZMAN J., FUNG M., PETTY R.E.: Diagnostic value of antineutrophil cytoplasmatic and anti-endothelial cell antibodies in early Kawasaki disease. J. Pediatr. 1994; 124(6): 917-920.

KAWASAKI T., KOSAKI F., OKAWA S., SHIGEMATSU I., YANOGAWA H.: A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph-node-syndrome. Pediatrics 1974; 34(3):271.

KOREN G., LAVI S., SOSE V., ROWE R.: Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. J. Pediatr. 1986; 108:388-392.

LANDING B.H., LARSON E.J.: Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph-node syndrome the same? Pediatrics 1977; 91(1):25.

ROVE P.C., QUINIAN A., LUKE B.K.: Value of degenerative change in neutrophils as a diagnostic test for Kawasaki syndrome. J. Pediatr. 1991; 119(3):370-377.

ROWLEI A.H.: Current therapy of acute Kawasaki syndrome. J. Pediatr. 1991; 118(6):987.

SUNDEL R.: Gammaglobulin re-treatment in Kawasaki disease. J. Pediatr. 1993; 123(4):657-659.

TAKAHASHI M.: Cardiovascular problems in Kawasaki syndrome. Pediatr. Cardiovasc. rounds 1986; 3(3):1-6.

***: Immunopathology and cytokine detection in the skin lesions of patients with Kawasaki disease. J. Pediatr. 1993; 122(2): 198-205.

PERICARDITE

Alexandru Grigore Dimitriu, Tania Condurache

Pericardite acute

Pericarditele acute sunt afecţiuni cardiace datorate unui proces inflamator acut la nivelul pericardului şi miocardului subiacent.

Etiologie:

a) idiopatice „benigne" (1/3 din cazuri), posibil de etiologie virală;

b) infecţioase: virale: Coxsackie A şi B, ECHO tip 8, poliomielitic, adenovirusuri, virusul urlian, gripal, varicelos, virusul Epstein-Barr, virusul citomegalic, herpes simplex, herpes Zoster, al hepatitei B, HIV; bacteriene: stafilococ auriu, pneumococ, Haemophilus influenzae, meningococ, streptococi, Salmonella, Legionella pneumophila; Pseudomonas, Campylobacter fetus, Listeria, Yersinia; Mycobacterium tuberculosis; Mycoplasma pneumoniae; rickettsii: Coxiella burnetii; protozoare: Entamoeba histolitica, Toxoplasma gondii; fungi: Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces, Cryptococcus, Candida, Aspergillus;

c) alte cauze: inflamaţia ţesutului colagen: RAA, LES, sclerodermie, dermatomiozită, sindrom Behçet, sarcoidoză, vasculite, sindrom Stevens-Johnson, sindrom Reitter, boala Kawasaki, artrita juvenilă, boala serului; pericardite prin contiguitate: în boli pleurale, pneumonii, anevrism aortic disecant sau de artere coronare; hipotiroidism, insuficienţă renală cronică cu sau fără dializă, chilopericard (traumatic sau tumoral); infecţii cronice: tuberculoză, actinomicoză, nocardioză, chist hidatic; asociere cu anasarcă, insuficienţă cardiacă congestivă, nefroză sau ciroză hepatică, sicklemie, talasemie; tumori maligne (mai rar primitive şi mai frecvent metastatice) şi benigne (teratoame); reacţii de sensibilizare la medicamente: hidralazină, procainamidă, fenitoină, izoniazidă, fenilbutazonă, metisergid, penicilină, anticoagulante, minoxidil etc.; afecţiuni diverse: pancreatite, infarct miocardic, sindroame hemoragipare, fistule biliaropancreatice, corp străin în cavitatea pericardică;

d) cauze fizice: traumatice, contuzie cardiacă, plăgi penetrante, sindromul postpericardotomie, iradiere perete toracic, perforaţie prin cateter central.

Fiziopatologie: cantitatea de lichid conţinută în pericard este în mod normal inferioară la 10 cm^3 la copil şi sub 50 cm^3 la adult; presiunea intrapericardică are valori negative, de la –4 la +4 mmHg după ciclul respirator, iar în inspir, prin scăderea presiunii intratoracice, returul venos sistemic creşte. Prin acumulare de lichid, presiunea intrapericardică va deveni permanent pozitivă realizând:

– reducerea umplerii diastolice a ventriculelor cu prăbuşirea debitului pe bătaie, a debitului cardiac şi scăderea TA, puls mic, iar reacţional tahicardie şi vasoconstricţie periferică cu reducerea perfuziei cutanate;

– creşterea presiunii atriale drepte şi venoase, cu stază hepatică şi hepatomegalie;

– creşterea returului venos sistemic destinde atriul şi VD, care, din cauza pericardului inextensibil, compresează atriul şi VS, reduce afluxul de sânge în VS şi deci debitul ventricular;

– scăderea umplerii diastolice conduce la scăderea perfuziei coronare şi accentuează ischemia subendocardică cu perturbarea inotropismului VS;

– creşterea presiunii venoase, uneori atingând 30-40 mmHg la nivelul jugularelor în inspir induce turgescenţa acestora (semnul Kussmaul). Normal, în inspir profund poate avea loc o scădere a presiunii în aortă cu 4-10 mmHg, dar creşterea presiunii intrapericardice duce la o scădere cu > 10 mmHg a tensiunii arteriale şi a forţei pulsului (pulsul paradoxal), semn esenţial în tamponadă; cu cât această diferenţă este mai mare, cu atât tamponada este mai severă. Pulsul paradoxal poate apărea însă şi în obstrucţia căilor aeriene, în astm, embolii pulmonare, ascită sub tensiune.

Anatomie patologică: modificările depind de intensitatea inflamaţiei pericardice, cu apariţia unui exsudat în cantitate redusă, bogat în fibrină, care se depune pe foiţele pericardului, acestea devenind aspre, rugoase, frecându-se între ele în cursul ciclului cardiac (frecătura pericardică). Ulterior poate apărea un revărsat pericardic serofibrinos, purulent sau hemoragic, în funcţie de etiologie. În absenţa tratamentului adecvat, prin organizarea depozitelor de fibrină şi ulterior a sclerozei poate evolua spre o pericardită constrictivă.

Tablou clinic: pot fi 3 forme clinice principale: pericardita uscată, pericardita cu revărsat şi tamponada.

• **Pericardita uscată (fibrinoasă):** poate rămâne în acest stadiu sau poate să constituie stadiul iniţial al pericarditei cu lichid. Se manifestă prin durere şi dispnee de importanţă variabilă.

Durerea precordială sau la nivelul epigastrului, în regiunea cefei, în umăr sau braţul stâng, poate să fie relevată de aplecarea înainte şi să se accentueze în inspir profund, în poziţia culcat sau la tuse.

Frecătura pericardică, semn auscultator caracteristic de-a lungul marginii stângi a sternului şi în regiunea mezocardică, este accentuată prin creşterea presiunii cu care este aplicat stetoscopul şi poate să

varieze cu respiraţia, poziţia sau de la un examen la altul. Poate avea aspectul de du-te-vino sau 3 componente:

– presistolic (contracţia atrială);
– sistolic, cel mai intens (contracţia ventriculară);
– protodiastolic, survine în faza rapidă de umplere ventriculară. Uneori acesta din urmă este mai puţin intens sau nu poate fi auzit, ca în caz de tahicardie, confundându-se cu componenta presistolică, dând aspectul de du-te-vino.

Frecătura este superficială, de înaltă frecvenţă, survine călare pe zgomotele cordului, se ausculă bine în poziţia aşezat, aplecat înainte şi în inspir. Semnul este variabil, poate dispărea în câteva zile, poate persista şi când apare lichidul.

Zgomotele cardiace sunt adesea asurzite sau îndepărtate.

• **Pericardita cu lichid:** *durerea* precordială stângă este simptom major, dar, când revărsatul apare treptat, poate lipsi. Este în general surdă, dar poate să fie şi acută şi accentuată de clinostatism, mişcări şi de inspirul profund şi ameliorată în poziţia aşezat sau aplecat înainte. Durerea propriu-zisă nu este datorată pericarditei însăşi, ci mai ales asocierii de leziuni pleurale de vecinătate, în particular a pleurii mediastinale sau diafragmatice. Iradierea abdominală poate mima un abdomen acut, impunând uneori intervenţia chirurgicală. Iritaţia nervului frenic din vecinătate poate duce la nevralgie frenică şi uneori sughiţ.

Dispneea este moderată, cel mai adesea secundară durerii, prezentându-se ca tahipnee superficială, iar uneori copilul ia poziţia genupectorală, şezând, cu perna pe genunchi sau în decubit lateral stâng sau ventral. Uneori apar semne de compresie mediastinală: disfagie, disfonie, tuse.

Zgomotele cardiace sunt asurzite sau îndepărtate, iar frecătura poate persista în porţiunea superioară a revărsatului, chiar dacă este important.

Alte semne la examenul obiectiv: creşterea matităţii cardiace; şocul apexian de intensitate mai redusă, palpabil în interiorul matităţii precordiale.

• **Tamponada cardiacă (pericardică)** reprezintă compresia acută a cordului prin acumulare în principal rapidă şi/sau în mare cantitate de fluid în sacul pericardic practic inextensibil.

Tabloul clinic depinde de rapiditatea constituirii lichidului pericardic:

a) *forma acută:* tabloul este dramatic, mai ales în cazul hemopericardului, dispnee cu ortopnee şi tahipnee, anxietate, agitaţie sau, din contră, apatie, transpiraţii profuze, puls mic sau absent la radială. Când hipotensiunea arterială nu este prea marcată apare pulsul paradoxal. Pentru diagnostic sunt esenţiale: hipotensiunea arterială; creşterea presiunii venoase sistemice cu jugulare turgescente şi pulsatile (semnul Kussmaul); hepatomegalie dureroasă; asurzirea zgomotelor cardiace; pulsul paradoxal cu scăderea presiunii arteriale sistolice cu ≥ 20 mmHg în inspir profund;

b) *forma subacută,* când lichidul se acumulează mai lent, cu tabloul clinic mai puţin dramatic dar la fel de sever. Apariţia cianozei, a hipotensiunii arteriale severe şi a colapsului sunt mai tardive şi de mare gravitate, decesul putând surveni rapid iar unica soluţie terapeutică este puncţia pericardică evacuatorie.

Semnele clinice obiective sunt cele din pericardita cu lichid. Pulsul paradoxal poate lipsi în tamponadă, când există o insuficienţă VS anterioară episodului, hipovolemie sau asociere cu DSA sau insuficienţă aortică severă.

Diagnosticul de tamponadă este un diagnostic în principal clinic. Deoarece în producerea şi gravitatea tamponadei cardiace pe primul plan este rapiditatea acumulării lichidului şi mai puţin cantitatea în sine, *importanţa cardiomegaliei,* fără a şti timpul în care s-a constituit, nu poate reprezenta un semn fidel pentru tamponadă.

ECG: în afara semnelor datorate revărsatului pericardic, pentru tamponadă ar putea pleda: undele P înalte şi ascuţite, supradenivelarea intervalului PR, deviaţia axială stângă, subdenivelarea ST şi bradicardia, semn de mare gravitate, care apare de obicei tardiv.

Echo: este un examen de maximă valoare diagnostică, trebuind să preceadă pericardocenteza: în afara prezenţei lichidului pericardic, apar semne de debit scăzut transmitral, creşterea diametrului telediastolic al VD şi micşorarea celui stâng, absenţa colapsului venei cave inferioare în inspir profund, variaţii ale fluxului aortic dependente de respiraţie, ceea ce corespunde pulsului paradoxal.

Investigaţii paraclinice:

• *Radiografia toracică:* pentru ca un revărsat pericardic să fie vizibil şi să modifice silueta cordului la copil sunt necesari minim 50-100 cm lichid. Silueta cardiacă are un aspect piriform şi cu unghiurile cardiofrenice mai puţin ascuţite sau chiar obtuze.

Contururile cordului şi ale vaselor mari sunt mai puţin nete, iar aspectul este „în carafă". Silueta cardiacă depinde de poziţie: în clinostatism cordul este globulos, cu unghiurile cardiofrenice relativ ascuţite şi, din contră, în poziţia aşezat sau în ortostatism silueta cardiacă este mai triunghiulară. Uneori se poate observa şi umbra cardiacă în mijlocul lichidului pericardic (dublu contur). Comparativ cu umbra cardiacă, pedicului vascular pare îngustat şi scurtat. În pericardita fibrinoasă, volumul cardiac este puţin modificat. Radioscopic se poate remarca diminuarea mişcărilor marginilor cardiace, aspect care nu este specific. Modificările rapide ale volumului cardiac la examene succesive, cu creşterea umbrei cardiace pot evoca apariţia unui revărsat pericardic.

• *ECG:* semnele sunt în general comune, în toate formele şi apar în peste 90% din cazuri. Se notează tahicardie sinusală, microvoltaj al complexelor QRS în toate derivaţiile, modificări ale undei T şi ST, cele mai caracteristice şi datorate ischemiei subepicardice, putând fi însă prezente şi miocarditele acute. Uneori poate fi prezentă o alternare a amplitudinii complexelor QRS şi a undei T independente de ciclul respirator, mai ales în precordialele drepte. Evoluţia undelor ST-T se poate face în mai multe stadii:

– stadiul I = la debut sau pericardita uscată, când apare prima dată durerea: supradenivelare a ST în toate derivaţiile, cu excepţia aVF şi V1;

– stadiul II = normalizarea ST, aplatizarea şi apoi inversarea undei T;

– stadiul III = când inversarea undei T este difuză;

– stadiul IV = poate să survină la câteva săptămâni sau chiar luni, undele T se normalizează. În patologia pericardică cronică – pericardita uremică sau tuberculoasă, unda T mai ales poate rămâne negativă pentru o durată mai lungă. Amplitudinea QRS şi a undei T este diminuată mai ales în revărsatele mari.

• *Echocardiografia (echo)* bidimensională reprezintă elementul esenţial de diagnostic şi de urmărire a evoluţiei revărsatelor pericardice. Echo monodimensională este utilă mai ales în revărsatele mai abundente, dar uneori cu rezultate false prin prezenţa în vecinătate a unui revărsat pleural sau o mărire importantă atrială stângă ce pot mima un revărsat pericardic. Echo 2D arată aspectul difuz sau localizat al revărsatului pericardic sau sediul său predominant. În pericardita uscată aspectul echo poate fi normal (fig. 9.63 şi 9.64).

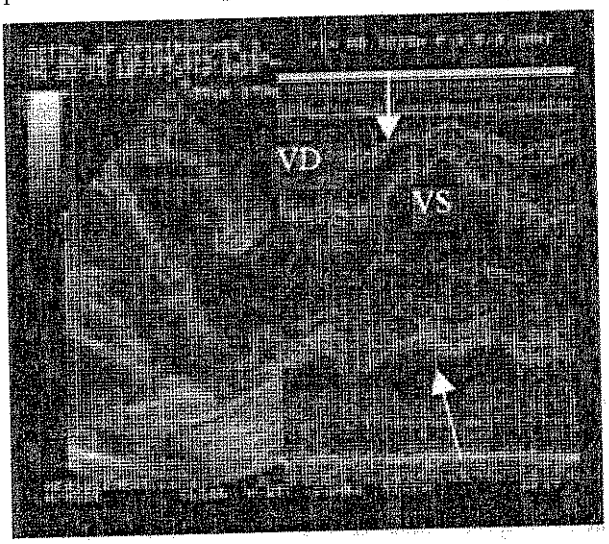


Fig. 9.63 – Pericardită cu lichid (tamponadă) la un băiat de 14 ani, aspect echografic 2D şi M.

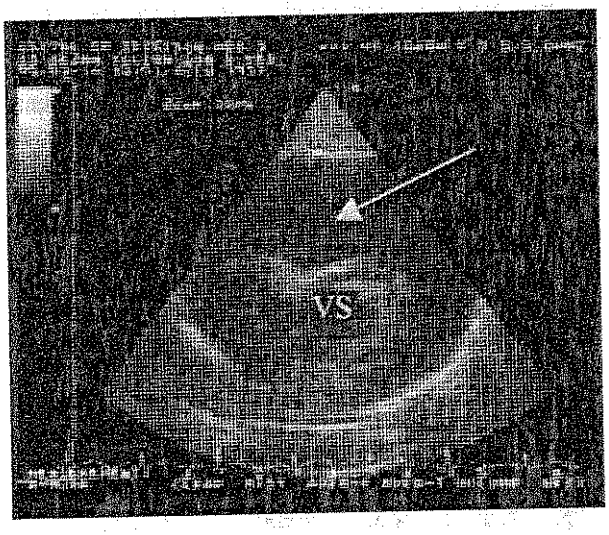


Fig. 9.64 – Pericardită cu lichid (tamponadă) la un băiat de 14 ani, aspect echografic 2D secţiune subcostală.

• *Puncţia pericardică* permite, pe de o parte, confirmarea diagnosticului, evidenţiind lichidul pericardic şi aspectul său şi, pe de altă parte, are rol terapeutic în situaţia revărsatelor pericardice importante şi mai ales în tamponadă.

Tehnica punctiei pericardice: după sedarea bolnavului şi anestezie locală, puncţia se poate face pe cale subxifoidiană (Marfan) în poziţie semişezând, eventual sub control radiologic sau mai bine echo. Acul de puncţie cu un bizou scurt va fi dirijat oblic, la stânga, în sus şi în spate, în direcţia umărului stâng. La extragerea acului de puncţie este util să se lase intrapericardic un cateter suplu, de plastic pentru drenajul cavităţii.

În revărsatele abundente, cu excepţia tamponadei, evacuarea trebuie să nu se facă rapid prin aspiraţie, ci lichidul să curgă prin forţa gravitaţională într-un recipient situat mai jos decât bolnavul. Când se suspectează un revărsat purulent sau tuberculos, abordul chirurgical este preferabil, deoarece permite o explorare completă a cavităţii pericardice, se pot desface eventualele bride facilitând drenajul adecvat sau să se realizeze o biopsie pericardică.

Complicaţiile pericardocentezei: înţeparea miocardului, lezarea arterelor sau venelor coronare, hemopericard, lezarea arterei mamare interne, pneumotorax, lezarea ficatului. Puncţia trebuie să fie făcută sub monitorizare ECG continuă: în momentul în care acul atinge cordul, poate apărea în V5 o marcată supradenivelare a ST care dispare la retragerea acului de puncţie.

Examenul lichidului pericardic cuprinde:

a) aspectul: purulent în infecţii bacteriene; serofibrinos ± sanguinolent: tuberculoză, viroze, RAA, colagenoze, uremie, neoplazii, mixedem; chilos: anomalii limfatice sau postoperator; sanguinolent (hemopericard): posttraumatic, ruptura anevrismului disecant de aortă, cateterism sau prin cateter central;

b) examenele biochimice şi imunologice: reacţia Rivalta ± dozarea proteinelor pentru diferenţiere de transsudate (din insuficienţa cardiacă); dozarea glucozei – valori scăzute în pericarditele purulente; valoarea trigliceridelor şi a colesterolului mult crescută în chilopericard şi respectiv în mixedem, valorile adenozin deaminazei pentru etiologia tuberculoasă; evidenţierea antigenelor bacteriene prin contraimunoelectroforeză;

c) frotiul: aspectul celulelor, coloraţiile Gram şi Ziehl Nielsen pentru mycobacterii;

d) culturi pentru bacterii şi b. Koch, izolare a unor virusuri.

• *Tomografia computerizată şi/sau rezonanţa magnetică* pot fi utile fără a avea avantaje majore faţă de echo, dar permit mai ales cercetarea unor defecte congenitale pericardice sau mediastinale.

Diagnostic diferenţial:

– alte afecţiuni însoţite de dureri toracice ± febră: afecţiuni respiratorii sau de vecinătate (pneumonii, pleurezii, tumori mediastinale, embolie pulmonară, anevrism disecant de aortă etc);

– cardiomegalii în cadrul anomaliilor congenitale (stenoza valvulară pulmonară severă, coarctaţia de aortă la nou-născut, anomalia Ebstein) sau dobândite (miocardite acute, cardiomiopatii dilatative) la care echo permite diferenţierea;

– şocul cardiogen sau de altă etiologie, dar datele echo sunt evocatoare pentru afectarea pericardică.

– frecătura pericardică de frecătura pleurală (care nu este prezentă dacă bolnavul este invitat să rămână în apnee).

Forme etiologice de pericardite:

• **Pericarditele septice sau bacteriene** sunt afecţiuni grave prin complicaţiile locale, tamponadă şi/sau constricţie pericardică ulterioară, cât şi prin complicaţiile generale. Apar cel mai adesea la vârsta de 0-3 ani sau la cei imunodeprimaţi, cu mortalitate între 25-75%. Pot fi primitive sau secundare diseminărilor din pneumonie, artrită septică, meningită sau osteomielită. Etiologia stafilococică rămâne pe primul plan (5-80% din cazuri).

Pericardita cu Haemophilus însoţeşte în peste 80% din cazuri infecţii ORL sau pulmonare, contaminarea fiind hematogenă. Pericardita cu pneumococ, astăzi mai rară, apare în peste 90% din cazuri prin contiguitate de la o infecţie pulmonară, coexistând deseori cu o pleurezie purulentă.

Semnele clinice asociază semne de infecţie severă, febră ridicată, tahicardie, slăbire rapidă cu tulburări respiratorii, dispnee, dureri toracice, leucocitoză importantă cu polinucleoză şi deviaţie la stânga a formulei leucocitare, leucopenia având un prognostic rezervat. Hemoculturile pot fi pozitive în 40-80% din cazuri. Izolarea germenului prin culturi din lichidul pericardic sau hemocultură şi antibiograma sunt de importanţă capitală pentru stabilirea terapiei.

Tratamentul trebuie să fie medico-chirurgical: antibioterapie cu durată de 4-6 săptamâni şi drenaj chirurgical (pericardocenteza repetată nu este suficientă), putând duce la reducerea mortalităţii sub 20% din cazuri. Când culturile sunt negative (germen neidentificat) este indicată asocierea de cefalosporine de a 2-a sau a 3-a generaţie cu un aminoglicozid.

Evoluţia depinde de: precocitatea diagnosticului, vârstă, teren, cu mortalitate mai ridicată în primul an de viaţă, iar prognosticul este şi azi sever. Riscul de constricţie pericardică precoce poate fi redus printr-un drenaj chirurgical eficace ± pericardotomie. Urmărirea echo pe termen lung este obligatorie.

• **Pericardita tuberculoasă:** 25% din cazuri survin la pacienţi sub 21 ani şi rar sub vârsta de 10 ani. Contaminarea pericardului poate fi făcută pe cale limfatică de la o adenopatie mediastinală, prin contiguitate de la un focar tuberculos în evoluţie, prin diseminare hematogenă şi rar ca apariţie izolată sau asociată cu o tuberculoză pulmonară. Lichidul pericardic este serofibrinos sau hemoragic, cu predominanţă limfocitară şi concentraţii peste 50 U./l de adenozin deaminază, marker pentru infecţia tuberculoasă. În unele cazuri bacilul Koch poate fi decelat direct pe frotiu, fie prin cultură sau inoculare la cobai. Pericardul este îngroşat, cu prezenţa de foliculi tuberculoşi, formare rapidă de aderenţe între cele două foiţe pericardice, dar şi cu miocardul şi ţesuturile adiacente.

Clinic: de obicei debutul este insidios, cu pierdere ponderală, transpiraţii nocturne, dispnee şi apariţia ulterioară de dureri toracice, rar o evoluţie subacută complicată cu tamponadă. Examenul radiologic, ECG, echo nu sunt specifice acestei etiologii. Când se suspectează etiologia TBC, pericardotomia chirurgicală este preferabilă pericardocentezei, deoarece permite şi o biopsie pericardică cu un rezultat rapid şi de certitudine. IDR la tuberculină este pozitivă în peste 80% din cazuri, dar negativitatea ei nu exclude diagnosticul. Pericardita constrictivă poate surveni ulterior la aproape 100% din cei netrataţi şi până la 50% la cei trataţi, cu un prognostic rezervat. Asemenea pericardite ce pot trece neobservate pot să fie la originea majorităţii pericarditelor constrictive aparent primitive.

Tratamentul trebuie realizat cel puţin iniţial în mediu spitalicesc facând apel la o asociaţie de 3 tuberculostatice majore (izoniazida, rifampicina, streptomicina etc.) pe o durată de 9-18 luni. Corticoterapia timp de 1-2 luni favorizează reducerea inflamaţiei şi resorbţia lichidului.

• **Pericarditele acute „benigne"** (idiopatice) afectează mai ales copilul mare, adolescentul şi adultul tânăr, cu frecvenţă maximă primăvara şi toamna.

Etiologia este predominant virală, fiind probată doar în 20% din cazuri. Virusurile pot fi identificate prin culturi din lichidul pericardic, nazofaringe, scaun sau creşterea titrului anticorpilor antivirali. Asocierea frecventă a afectării miocardului (creşterea fracţiunii MB a fosfocreatin kinazei) conferă caracterul de pericardomiocardită acută.

Tablou clinic: debutul în general sever este precedat de o infecţie respiratorie sau gastrointestinală virală (40-75% din cazuri) şi se prezintă cu dureri toracice apărute brutal, cu iradieri în umărul şi braţul stâng, de tipul durerilor anginoase, stare de rău, subfebrilităţi sau febră, tuse uscată, frecătură pericardică (> 80% din cazuri), asociind frecvent o pleurezie. ECG poate evidenţia atât afectarea pericardică, cât şi miocardică. Lichidul pericardic este serofibrinos sau serohematic, cu predominanţă limfocitară.

Evoluţia este în general benignă, cu vindecare în câteva săptămâni, cu prognostic mai favorabil în formele fibrinoase, decât în cele cu lichid. Sunt posibile recăderi şi foarte rar tamponadă sau chiar pericardită constrictivă. Leziunile miocardice, deseori neevidente din cauza celor de pericardită, pot conduce în timp la cardiomiopatie dilatativă sau tulburări de ritm.

Tratament: repaus la pat în faza acută a bolii şi antiinflamatorii nesteroidiene. Corticoterapia trebuie rezervată numai formelor deosebit de severe, cu risc de tamponadă, putând favoriza recăderile, sau când agenţii nesteroidieni nu au avut o acţiune suficientă. Antibioticele nu sunt indicate.

• **Pericardita reumatismală** (5-10% din pacienţii cu RAA): frecvenţa şi gravitatea au diminuat concomitent cu acelea ale carditei reumatismale, iar pericardita izolată este extrem de rară. Pericardita este mai rapid ameliorată prin tratament cortizonic decât alte atingeri cardiace reumatismale. Exsudatul poate fi fibrinos, serofibrinos sau serofibrinohematic, iar importanţa producţiei de fibrină explică intensitatea frecăturii. Echo 2D precizează diagnosticul şi eventual alte leziuni asociate. Corticoterapia duce la vindecarea pericarditei în cel mult 2 săptămâni, semnele ECG sunt mai durabile, iar frecătura pericardică poate dispărea în câteva ore.

• **Pericardita din bolile ţesutului conjunctiv:** poate fi decelată la 10% din copiii cu *artrită reumatoidă*, ca formă uscată sau cu lichid. Antiinflama-

toriile nonsteroidiene sunt eficace, dar o scurtă cură de corticosteroizi poate să fie mai eficientă în rezoluţia semnelor. În LES, pericardita constituie cea mai frecventă manifestare cardiovasculară (25% din cazuri). În lichidul pericardic se constată reducerea concentraţiei complementului, prezenţa anticorpilor antinucleari şi/sau a factorului reumatoid. În *boala Kawasaki* până la 1/3 din pacienţi pot să aibă revărsat pericardic, rar progresează spre tamponadă prin ruptura unui anevrism coronarian.

În **sindromul postpericardotomie** revărsatul pericardic (30% din cazuri) este asociat şi cu alte semne: febră după prima săptămână de la intervenţia chirurgicală, stare de rău, dureri toracice, uneori artralgii, frecătură pericardică şi/sau pleurală, tahicardie, retenţie de lichide, hepatomegalie; tamponada survine rar. Biologic: uneori leucocitoză cu neutrofilie şi creşterea VSH. Examenul radiologic arată lărgirea siluetei cardiace ± reacţie pleurală, iar echo stabileşte diagnosticul. Sindromul pare a fi datorat unui răspuns imunologic particular al pericardului similar cu cel postinfarct de miocard (sindrom Dressler) sau după traumatismele cordului.

Tratament: antiinflamatorii: aspirină 4-6 săptămâni (sau indometacin), dar şi prednison 3-4 săptămâni, care ameliorează dramatic tabloul clinic; diuretice şi, la nevoie, drenajul revărsatelor simptomatice.

Prognosticul pe termen lung este în general bun, dar pot apărea recăderi la oprirea terapiei şi rar pericardită constrictivă.

• **Pericardita uremică:** există o asociere bine cunoscută între uremie şi pericardită, care poate surveni în stadiul final al insuficienţei renale cronice, fără diferenţe biochimice notabile între cei cu şi fără dializă. Pericardita survine la 35-50% din cazuri la cei fără dializă, incidenţa scăzând la circa 10% din pacienţii care urmează un program de hemodializă. Pericardocenteza trebuie efectuată la pacienţii cu infecţii bacteriene sau la cei cu revărsat lichidian abundent de tipul tamponadei. La pacienţii stabili terapia dialitică poate să rezolve majoritatea acestor revărsate; antiinflamatoriile ameliorează durerea toracică dar nu au efect asupra reacţiei lichidiene.

• **Pericarditele neoplazice:** primitive (mezotelioame, angiosarcoame); metastatice, cel mai frecvent prin contiguitate în: limfomul Hodgkin şi limfoamele nonhodgkiniene, sarcoame, neuroblastomul, tumora Wilms, leucemii. Caracteristic, revărsatul pericardic este aproape întotdeauna hemoragic. Evidenţierea celulelor neoplazice în lichidul pericardic permite diagnosticul în tumorile pericardice primitive sau metastatice la care biopsia nu poate fi efectuată decât prin toracotomie. Pericarditele neoplazice trebuie diferenţiate de revărsatele pericardice secundare iradierii terapeutice a mediastinului. Echo 2D poate evidenţia alături de revărsat prezenţa unor mase echogenice în spaţiul pericardic. Tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară pot aduce date suplimentare privind leziunile tumorale pericardice şi intratoracice.

Pericardita constrictivă

Este rară la copil, reprezentând ultima etapă a unei inflamaţii pericardice acute sau cronice.

Etiologia este similară cu aceea a pericarditelor acute, fiind complicaţia unei pericardite acute cu revărsat, mai ales purulentă şi tuberculoasă, rar după pericardita „benignă" şi postradioterapie, excepţional după traumatism cardiac, pericardită uremică, reumatismală.

Anatomie patologică: pericardul este fibrozat, îngroşat, uneori calcificat, iar cele două foiţe sunt complet fuzionate, coexistând uneori şi cu focare de inflamaţie. Fibroza epicardică adesea se întinde şi la straturile subepicardice ale miocardului, care frecvent pot avea modificări atrofice prin perturbarea perfuziei miocardice secundară leziunilor pericardice.

Fiziopatologie: pericardul fibros şi necompliant provoacă tulburări hemodinamice severe prin restricţia expansiunii diastolice a ventriculelor, ducând în timp la o insuficienţă cardiacă cronică hipodiastolică. Funcţia diastolică precoce nu este perturbată, dar umplerea medie şi tardivă ventriculară este redusă, cu creşterea presiunii venoase centrale şi transcapilare pulmonare; funcţia ventriculară sistolică rămâne normală. Creşterea presiunii venoase sistemice în inspir produce turgescenţa jugularelor (semnul Kussmaul). Pulsul paradoxal este rareori prezent şi este întâlnit doar atunci când apare şi un revărsat pericardic important. Când fibroza se extinde şi la miocardul subepicardic sau survine şi o ischemie miocardică prin compresiunea arterelor coronare, fracţia de ejecţie şi debitul cardiac se prăbuşesc.

Afectarea miocardică este un factor de prognostic defavorabil şi poate explica rezultatele mediocre ale pericardectomiei.

Tabloul clinic include: oboseală, intoleranţă la exerciţiu, turgescenţa jugularelor, sindrom de adiastolie (sindrom Pick = hepatomegalie pulsatilă şi dureroasă, distensie abdominală, ascită), revărsate pleurale, rar edeme la nivelul membrelor inferioare, hipotensiune arterială şi pensarea TA diferenţiale, retracţia sistolică a şocului apexian. Tusea şi dispneea apar la creşteri ale presiunii venoase de peste 15 mmHg, iar cianoza şi pulsul paradoxal survin rareori. *Auscultator,* caracteristic este zgomotul protodiastolic – „pericardial diastolic knock", iar zgomotele cardiace pot fi asurzite, cu zgomotul II adesea uşor dedublat şi fix.

Investigaţii paraclinice:

Examen radiologic: cordul este de volum variabil, uneori normal în formele cronice, dar mărit în formele subacute, cinetica mişcărilor marginilor cordului este diminuată; calcificările sunt rare la copil şi mai bine vizibile pe incidenţa de profil.

ECG: microvoltaj al QRS şi tulburări de repolarizare ventriculară cu inversarea undelor T şi mai rar (20%) lărgirea şi croşetarea undei P.

Echo monodimensională: pericard hiperechogen, mişcare anterioară protodiastolică a septului *(early diastolic notch),* cu mişcare septală anterioară bruscă presistolică *(atrial systolic notch)* care survine la sfârşitul undei P, rigiditatea peretelui ventricular stâng, panta FE foarte rapidă.

Echo 2D: pericardul este îngroşat şi foarte dens, faţa sa posterioară este adesea imobilă, bombarea septului în diastolă spre VS, umplerea diastolică precoce foarte rapidă în inspir, dilataţia venei cave inferioare care nu se colabează în inspir.

Cateterismul şi angiografia evidenţiază presiuni ridicate în cavităţile drepte, creştere moderată a presiunii arteriale şi transcapilare pulmonare, iar curba presiunilor ventriculare cu un aspect caracteristic: „dip plateau" (cădere precoce a presiunii diastolice – urmată de platou); permit evaluarea exactă a volumelor sistolice şi diastolice şi a fracţiei de ejecţie a VS; permit diferenţierea de cardiomiopatia restrictivă sau forma contractată a fibroelastozei.

Tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică pot aduce date suplimentare despre sediul leziunii.

Forme clinice: formele subacute evoluează de obicei într-un singur episod, iar din cauza afectării miocardice prognosticul în general este sever şi terapia chirurgicală are rezultate mediocre. Formele cronice cu evoluţie mai mulţi ani, cu diagnostic frecvent tardiv pot produce un veritabil „nanism pericardic".

Complicaţii: tulburări de ritm, enteropatia exsudativă cu denutriţie, hipoproteinemie şi edeme.

Tratamentul este esenţial chirurgical: pericardectomie, ale cărei rezultate sunt dependente în principal de starea miocardului subiacent, putând fi foarte bune în unele forme cronice cu alură primitivă, dar mai puţin bune în formele supurate subacute, în pericardita după radio- şi chimioterapie. Supravieţuirea la 5 ani oscilează între 74 şi 84%.

Bibliografie selectivă

BEVERLY H.L., BRAUNWALD E.: In Braunwald E. şi colab.: Heart Disease. W.B. Saunders Co., Philadelphia 1992, p. 1469-1509.

BROOK M.M.: In: Nelson Essentials of Pediatrics, ed. a 3-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 536-537.

DUPUIS C.L. (ed.): Cardiologie pédiatrique, ed. a 2-a. Flamarion-Médecine-Sciences, Paris, 1991, p. 546-558.

GRIGORESCU-SIDO PAULA (sub red.): Tratat elementar de pediatrie. Vol. I. Edit. Casa cărţii de ştiinţă, Cluj-Napoca, 1998, p. 296-302.

HOFFMAN J.I.E., STANGER P.: In: Rudolph's Pediatrics, ed. a 20-a. Prentice Hall International, New Jersey, 1996, p. 1530-1531.

RHEUBAN S.C.: In: Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescent, ed. a 5-a. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, p. 1531-1540.

INFECŢIA HIV ŞI AFECTAREA CARDIACĂ

Eugen Pascal Ciofu

Suferinţa cardiacă în SIDA este considerată azi o cauză importantă de boală cardiacă simptomatică (Kasper, 1994).

În anul 1995, OMS raporta un număr de peste un milion de cazuri de SIDA în lume, Europa plasând-se pe al III-lea loc (după America şi Africa), dacă ne referim la numărul de bolnavi. Proporţia cazurilor noi înregistrate a crescut cu 20% în 1994 faţă de 1993. Se estimează că numărul persoanelor

infectate HIV este de aproximativ 16 milioane, la care se adaugă un milion de copii (OMS, 1995).

Primul caz de infecţie HIV în România a fost raportat în 1985. Ţara noastră are o situaţie particulară dacă ne referim la infecţia HIV/SIDA, şi anume aceea că din totalul persoanelor care suferă de SIDA doar 7% sunt adulte, restul fiind copii. Această proporţie de 93% copii dintre bolnavii cu SIDA din România face ca mai mult de jumătate din copiii bolnavi ai Europei să trăiască în ţara noastră. O altă particularitate a bolii copiilor din România este legată de modalitatea de transmitere a virusului. Pe când în ţările dezvoltate copiii sunt infectaţi vertical (maternofetal), în ţara noastră domină infecţia orizontală (postnatală) dobândită parenteral ca infecţie nozocomială, ca recipient de transfuzii sau de cauză necunoscută.

Pandemia infecţiei cu HIV care evoluează la sfârşitul secolului al XX-lea a ocazionat cercetări extensive, astfel că se ştie că această boală este cea mai studiată afecţiune din toată istoria medicinei.

SIDA are manifestări multisistemice, inclusiv afectare cardiacă. Aceasta a fost variabil raportată, deoarece există discordanţă între incidenţa manifestărilor clinice (5-6% din bolnavi) şi demonstrarea lor echocardiografic sau histopatologic, care majorează numărul cazurilor la peste 50% dintre bolnavii care suferă de SIDA. Există o relaţie bine definită între deteriorarea imunităţii celulare (scăderea numărului de limfocite CD4+) şi prezenţa anomaliilor echocardiografice.

Primele date referitoare la afectarea cardiacă în SIDA au fost colecţionate retrospectiv, autorii evidenţiind miocardită la 45% dintre bolnavii autopsiaţi cu SIDA. Autran (1983) descrie primul sarcom Kaposi miocardic la un adult. Iniţial s-a emis ipoteza că afectarea cardiacă în SIDA s-ar datora infecţiilor oportuniste cu virusuri cardiotrope, toxoplasmoză sau fungi, favorizate de imunodeficienţa celulară de care suferă bolnavul.

Etiologie: Calabrese (1987) raportează primul izolarea şi cultivarea virusului HIV din fragmente de biopsie endomiocardică obţinute de la un bolnav care suferea de SIDA şi cardiomiopatie dilatativă, dar i s-a reproşat că fragmentele astfel obţinute ar fi putut fi contaminate cu sângele bolnavului. În anul 1990, W.W. Grody a demonstrat că afectarea cardiacă în SIDA se datoreşte acţiunii directe a virusului HIV îndreptate împotriva fibrei musculare miocardice. Autorul a identificat secvenţe de acid nucleic HIV în secţiunile obţinute din miocardul bolnavilor cu SIDA. Se dovedea astfel că miocitul cardiac face parte dintre celulele ţintă ale virusului HIV. Utilizând tehnica hibridizării in situ a ADN cu ţesut cardiac obţinut post-mortem, se identifică secvenţe de acid nucleic caracteristice virusului HIV în 27% din cazurile examinate. Există şi cazuri demonstrate în care suferinţa cardiacă ar putea fi atribuită infecţiilor oportuniste cu virusuri cardiotrope (virusul Epstein-Barr, virusul infecţiei citomegalice) sau infecţiei cu Toxoplasma gondii, Mycobacterium avium. Zidovudina, tratament cu acţiune antiretrovirală a fost şi ea incriminată a avea rol în deteriorarea funcţiei miocardice.

Anatomie patologică: afectarea cardiacă din SIDA este descrisă ca miocardită sau cardiomiopatie dilatativă. Epanşamentul pericardic şi endocardita trombotică neinfecţioasă completează varietatea manifestărilor cardiace, din care nu lipsesc sarcomul Kaposi cu localizare miocardică sau pericardică (descris numai la adulţi), limfomul non-hodgkinian.

Majoritatea bolnavilor cu SIDA au cordul mărit de volum (160% faţă de greutatea normală); pentru o parte din cazuri, hipertrofia cavităţilor drepte a fost atribuită suferinţei pulmonare concomitente.

Examinarea microscopică evidenţiază edemul interstiţial însoţit de infiltrat inflamator cu celule mononucleare ca fiind cea mai constantă leziune. Fibrele musculare, disociate de edem prezintă o gamă largă de leziuni distrofice, de la vacuolizare celulară sarcoplasmatică, la ştergerea striaţiilor şi depleţie celulară de glicogen, dilacerări ale sarcomerelor prin edem şi acidifierea progresivă a sarcoplasmei, evidenţiată prin accentuarea progresivă a fucsinofiliei (coloraţie Lie) (fig. 9.65). Leziunile de miocardită nu corespund criteriilor Dallas, infiltratul limfocitar local nefiind întovărăşit de zone de necroză. Există zone de necroză miocardică neinflamatorie prin procese ischemice neaterosclerotice. Hipertrofia fibrelor miocardice, mărirea de volum a nucleilor caracterizează tabloul histologic al cardiomiopatiei SIDA.

Manifestări clinice: cea mai pregnantă caracteristică este discordanţa dintre raritatea manifestărilor clinice (5-6% din cazurile de SIDA) şi autenticitatea suferinţei cardiace, demonstrabilă prin mijloace de diagnostic neinvaziv. O cantitate mică de lichid pericardic şi disfuncţia ventriculară nu pot fi detectate clinic.

Fig. 9.65 – Miocardul în sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA), aspect histopatologic (HE 128 ×). Miocardită interstiţială cu infiltrat cu limfocite, edem interstiţial difuz, alterarea striaţiilor cardiomiocitelor.

Afectarea cardiacă în SIDA se caracterizează prin semne de insuficienţă cardiacă congestivă sau tamponadă, mult mai rar tulburări de ritm. Afectarea pulmonară concomitentă face ca o parte din simptomatologia bolnavului să fie atribuită bolii respiratorii. Edemele periferice sau edemul pulmonar, dispneea, hepatomegalia şi scăderea capacităţii de efort sunt semnele clinice cele mai frecvente.

Explorări paraclinice:

Radiografia cardiopulmonară evidenţiază boala pulmonară (pneumonia interstiţială limfoidă la copil) sau infecţiile oportuniste. 50% dintre bolnavi au cardiomegalie.

ECG: există modificări frecvente, fără a avea caracter specific. Tahicardia sinusală (50-60%) este semnalată chiar în absenţa insuficienţei cardiace manifeste. Au mai fost întâlnite tulburări primare de repolarizare ventriculară (ST subdenivelat, unde T negative sau aplatizate), unde Q patologice în DII-DI şi aVL, QT prelungit. Tulburările severe de ritm sunt rar întâlnite, dar este citată torsada vârfurilor la bolnavi trataţi cu pentamidină pentru Pneumocystis carinii.

Echocardiografia 2D este considerată metoda optimă de monitorizare a bolnavului cu SIDA. Cele mai importante anomalii constatate echografic sunt următoarele: funcţia hiperdinamică a VS (1), scăderea contractilităţii VS (2), dilatarea VS (3), hipertrofia inadecvată a VS (4), creşterea masei VS ca indicator precoce al cardiomiopatiei SIDA (5), anomalii ale umplerii diastolice ale VS, care precedă disfuncţia sistolică (6), epanşament pericardic (7).

FE (fracţia de ejecţie) şi FS (fracţia de scurtare) evoluează paralel (corelaţie 0,99). FE sub 28% semnifică un prognostic rezervat. Disfuncţia miocardică este cuantificată de scăderea contractilităţii.

Aprecierea contractilităţii prin FS poate conduce la erori de interpretare în condiţiile cardiomiopatiei SIDA, mai ales la copilul sub 2 ani. În aprecierea contractilităţii trebuie luată în calcul valoarea presarcinii sau postsarcinii (Lipschultz). O valoare ridicată a presarcinii va supraestima contractilitatea exprimată prin FS, iar o creştere a postsarcinii o va subestima. O treime din cazurile cu valori mici ale FS au de fapt contractilitate normală şi doar încărcare diferită. În special sub vârsta de 2 ani, există o corelaţie modestă între FS şi contractilitate; în schimb, diagnosticul de cardiomiopatie trebuie argumentat cu dovezi ale scăderii contractilităţii miocardice.

Evoluţie: mortalitatea de cauză cardiacă în SIDA este raportată în 1-6% din cazuri. Cardiomiopatia SIDA este cu atât mai severă şi mai probabilă cu cât numărul CD4 este mai scăzut (corelaţia este evidentă în stadiile finale ale bolii). Pentru adult, valoarea „critică" a limfocitelor CD4+ este de 500/mm^3, în timp ce la copil valorile sunt sub 500/mm^3. S-au descris şi cazuri de morţi subite. Supravegherea echo 2D şi Holter a acestor bolnavi trebuie să devină o practică curentă.

Tratamentul afectării cardiace urmăreşte creşterea confortului bolnavului şi este reprezentat de vasodilatatoare (captopril 3-6 mg/kg corp/zi la copil), medicamente inotrop pozitive şi diuretice. Terapia cu zidovudină şi interferon α a fost acuzată de efecte cardiotoxice, nedovedite în unele studii recente. Tratarea concomitentă a infecţiilor oportuniste demonstrate nu va fi pierdută din vedere. Administrarea periodică de imunoglobulină i.v. în SIDA la copil are efecte benefice.

Bibliografie

ANDERSON D.W., VIRMANI R.: Emerging patterns of heart disease in human-immunodeficiency virus infection. Human Pathol. 1990; 21(3):253-9.

ARETZ H.T, BILLINGHAM M.E., EDWARDS W.D.: Myocarditis: A histopathologic definition and classification. Am. J. Cardiovasc. Pathol. 1986; 1:3-14.

.UTRAN B.R., GORIN I., LERBOWITCH M.: AIDS in a haitian women with cardiac Kaposi sarcoma. Lancet 1983; 1:767-8.
IERMAN F.: Guidelines for diagnosis and management of cardiac disease in children with HIV infection. J. Pediatr. 1991; 119(1):953-6.
'ALABRESE L.H., PROFFIT M.R., YEN-LIEBERMAN B., HOBBS R.E., RATLIFF N.B.: Congestive cardiomyopathy and illness related to the AIDS associated with isolation of retrovirus from myocardium. Ann. Int. Med. 1987; 107:691-2.
'HEITLIN M., KEE L., HOLLANDER H., MODIN G., SOMELOFSKI C., SCHILLER H.B.: Changes of left ventricular systolic function by quantitative ECHO Doppler from prospective long-term controlled study of HIV infected patients. J. Am. Coll. Cardiol. 1994 (febr.):364 A.
IOFU C., CIOFU E.P., SIMION C., LAKY D., TOMESCU M.: Cardiac manifestations of acquired immune deficiency syndrome in children. Cardiol. Young 1994; 4(suppl. 1):22.
'IOFU E.P., CIOFU C., SIMION C., IAGĂRU N., ANCA I., TEODORESCU M., LAKY D., PĂUN L., PENCIU A.: Afectarea cardiacă în SIDA la copil. Rev. Rom. Cardiol. 1995; 5(1):54-9.
'IOFU E.P., CIOFU C., SIMION C., ISPAS D.: In V. Popescu (red.): Corelaţie între performanţa ventriculului stâng şi funcţia imunitară la copil. Progrese recente în pediatrie. Asoc. Med. Rom./Soc. Rom. Pediatr., Bucureşti, 1996, p. 314.
'OHEN I.S., ANDERSON D.W., VIRMANI R.: Congestive cardiomyopathy on association with the acquired immunodeficiency syndrome. New Engl. J. Med. 1986; 315:628-30.
'ALLON J., EDDY J., WIENER L., PIZZO P.A.: Human immunodeficiency virus infection in children. J. Pediatr. 1989; 114(1):1-30.
'RODY W.W., CHENG L., LEWIS W.: Infection of the heart by the human immunodeficiency virus. Am. J. Cardiol. 1990; 66:203-6.
OSHI V.V., GADOL C., CONNOR E., OLESKE J.M., MENDELSON J., MARIN-GRACIA J.: Dilated cardiomyopathy in children with acquired immunodeficiency syndrome. Human Pathol. 1988; 19(1):69-73.
OSHI V.V.: Pathology of childhood AIDS. Pediatr. Clin. North Am. 1991; 38(1):97-120.
'ASPER E.K., AGEMA W.R.P., HUTCHINS G.M., DECKERS J.W.: The causes of dilated cardiomyopathy: A clinocopathologic review of 673 consecutive patients. J. Am. Coll. Cardiol. 1994; 23:586-90.
'AUL S., FISHBEIN M.C., SIEGEL R.J.: Cardiac manifestations of acquired immune deficiency syndrome: a 1991 update. Am. Heart. J. 1991; 122(2):535-44.
.EVY W.S., SIMON G.L., RIOS J., ROSS A.M.: Prevalence of cardiac abnormalities in human-immunodeficiency virus infection. Am. J. Cardiol. 1989; 63:86-9.
.EWIS W., DORN G.W.: Cardiac structure and function in HIV infected children. New Engl. J. Med. 1993; 328(7):513-4.
.IPSHULTZ S.E., CHANOCK S., SANDERS S.P., COLAN S.D., PEREZ-ATAYDE A., MCINTOSH K.: Cardiovascular manifestation of human immunodeficiency virus infection in infants and children. Am. J. Cardiol. 1989: 63:1489-97.
.IPSHULTZ S.E., ORAVE J., SANDERS S.P., HALE A.R., MCINTOSH K., COLAN S.D.: Cardiac structure and function in children with HIV infection treated with zidovudine. New Engl. J. Med. 1992; 327:1260-5.
LIPSHULTZ S.E., ORAVE J., SANDERS S.P., MCINTOSH K., COLAN S.D.: Limitation of fractional shortening as an index of contractility in pediatric patients infected with human immunodeficiency virus. J. Pediatr. 1994; 125(4): 563-70.
LUGINBUHL L.M., ORAVE J., MCINTOSH K., LIPSHULTZ S.E.: Cardiac morbidity and related mortality in children with HIV - infection. JAMA 1993; 269(22): 2869-74.
PANAYIOTOU H., RAMSEY K., BIKKINA M., SHAROOK A., MASSEY C.V.: Increased left ventricular mase, rather than atrophy is a precursor of cardiomiopathy in AIDS patients. J. Am. Coll. Cardiol. 1994 (Febr.); 365 A.
PĂUN L.: Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV). Edit. Medicală, Bucureşti, 1988.
PEZZANO A.: Cardiopatie e AIDS. Medicine. Communication, Vigano e Vigano, Monza, 1992.
REILLY J.M., CUNNION R.E., ANDERSON D.W., O'LEARY T.J., SIMMONS T., LANE H.C., FAUCI A.S., ROBERTS W.C., VIRMANI R., PARRILLO J.E.: Frecquency of myocarditis, left ventricular dysfunction and ventricular tachycardia in the acquired immune deficiency syndrome. Am. J. Cardiol. 1988; 62:789-93.
STEFFEN H.M., MÜLLER R., SALZBERGER B., FÄTKENHEUR G., SCHRAPPE M., GRIEBENOW R.: Left ventricular dilatation in HIV infection: the role of clinical disease stage and zidovudine therapy. J. Am. Coll. Cardiol. 1994 (Febr.); 365 A.
DE ZUTTERE D., COUDRAY N., FORCE G., CHAMPETIER de RIBES D., POURNY J.C., ANTONY Y., LECARPENTIERY CHENLA D.: Abnormal left ventricular diastolic function in symptomatic and asymptomatic human immuno-deficiency virus carriers. Documentation by ECHO-DOPPLER and digitalised M. mode measures. J. Am. Coll. Cardiol. 1994 (Febr.); 365 A.
***: Revised Classification-System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children less than 13 Years of Age - MMWR 1994; 43:RR-12.
***: Buletin OMS 1995; 72(5):12.

PROLAPSUL DE VALVĂ MITRALĂ (PVM)

Alexandru Grigore Dimitriu

Definiţie: anatomofuncţional, PVM constă în deplasarea uneia sau a ambelor foiţe mitrale şi/ sau a punctului lor de coaptare deasupra inelului mitral (planul joncţiunii atrioventriculare) în timpul sistolei ventriculare.

PVM poate fi:

a. primar sau idiopatic, cel mai frecvent;

b. secundar: PVM este asociat cu alte anomalii: tulburări ereditare ale ţesutului conjunctiv (sindrom

Marfan, sindrom Ehlers-Danlos – tipurile I, II, IV), sindromul Stickler, boala polichistică renală, osteogeneza imperfectă, sindromul cromozomului X fragil, pseudoxanthoma elasticum etc.; anomalii scheletice; hipomastia; hipomagneziemia; sindromul Turner, sindromul Noonan; anomalii cardiace congenitale (DSA, DSV, PCA, coarctaţia de aortă, anevrismul septului interatrial, transpoziţia marilor vase, absenţa pericardului, stenoza subvalvulară şi supravalvulară aortică); cordul atleţilor; sindromul QT lung congenital; sindromul Wolff Parkinson White; distrofia musculară; cardiomiopatii dilatative sau hipertrofice; miocardite;

Termeni sinonimi: sindrom Barlow, sindromul de clic mezosistolic şi suflu telesistolic, sindromul valvelor mitrale balonizate, sindromul „floppy mitral valve", valve mitrale mixomatoase, sindromul cuspidelor redundante etc.

Incidenţă: constituie cea mai frecventă anomalie cardiacă a subiecţilor tineri: 5% din populaţia generală de toate vârstele şi până la 17% dintre femeile sub 30 ani (studiul Framingham). Diferenţele între incidenţele PVM comunicate de diferiţi autori sunt datorate în principal nerespectării criteriilor clinice şi echocardiografice astăzi admise, cu posibilitatea supraevaluării acesteia.

Anatomie patologică: aspecte variabile ca importanţă: degenerescenţă mixoidă a aparatului valvular mitral cu acumulare de mucopolizaharide, mai ales în zona spongioasă a valvei, fără reacţie inflamatorie, dar cu pierderea arhitecturii valvulare normale; valvele sunt flasce, redundante, uneori ondulate, cu leziuni predominante în porţiunea medie a valvei posterioare şi în vecinătatea comisurii postero-mediane; cordajele sunt subţiri, alungite, rareori îngroşate, uneori cu rupturi ale cordajelor spontan sau prin endocardită infecţioasă; creşterea deseori şi a diametrului inelului mitral; afectarea valvulară este deseori progresivă; se pot asocia degenerescenţa mixoidă a valvei tricuspide.

Fiziopatologie: punerea în tensiune maximă în mezosistolă a valvelor care proemină în atriul stâng ca o paraşută produce clicul mezosistolic. Când coaptarea celor două foiţe în sistolă nu mai este posibilă apar regurgitarea mitrală, cât şi suflul telesistolic, PVM constituind astfel şi o cauză importantă pentru endocardita infecţioasă.

Tablou clinic: la adult PVM este în peste 80% din cazuri simptomatic, în schimb, cea mai mare parte a copiilor sunt asimptomatici chiar şi în numeroase cazuri care asociază o regurgitare mitrală progresivă. Deseori la copil depistarea PVM este consecinţa unui examen de rutină sau pentru o afecţiune intercurentă, când se evidenţiază prezenţa clicului şi/sau a suflului telesistolic.

Există diferenţe între cele două tipuri de PVM:

a) PVM anatomic, în general asimptomatic şi la care semnele subiective şi cele ale examenului clinic nu sunt direct legate de gradul disfuncţiei valvelor mitrale şi progresia regurgitării mitrale. Uneori primele semne pot fi cele ale unor complicaţii redutabile: endocardită infecţioasă, fenomene tromboembolice, aritmii şi mai rar moarte subită sau insuficienţă cardiacă;

b) sindromul PVM, în care simptomatologia este mai evidentă, dar nu poate fi explicată doar prin existenţa leziunii singure, ci este datorată asocierii anomaliei anatomice cu o disfuncţie autonomă sau neuroendocrină: anomalii ale reglării catecolaminelor cu valori sanguine crescute ale acestora, ale baroreflexelor, ale factorului atrial natriuretric etc.

Astfel pot apărea: palpitaţii, oboseală, dispnee de efort până la intoleranţă de efort, dureri toracice, tahicardie, lipotimii, sincope, semne neuropsihice (anxietate până la panică, migrenă, cecitate tranzitorie). Durerile precordiale sunt în general atipice, variabile ca intensitate. Deseori sunt prezente semne de hiperexcitabilitate neuromusculară prin spasmofilie normocalcemică. Copiii, cel mai adesea de sex feminin, au un aspect longilin, astenic, având anomalii scheletice minore: spate plat, scolioză, pectus escavatus, hiperlaxitate ligamentară, iar adolescentele au hipomastie.

Auscultaţia este caracteristică, dar variabilă deseori de la un examen la altul şi cu modificarea poziţiei. Se pot decela: *clic mezosistolic* izolat apical şi *suflu telesistolic,* suflu telesistolic mitral izolat, *suflu holosistolic* mitral izolat. Clicul mezosistolic nonejecţional se ascultă la vârful cordului, având uneori intensitate mare. Trebuie să nu fie confundat cu zgomotul II cardiac şi zgomotul II cu zgomotul III. *Suflul telesistolic* apical este în general dulce, de frecvenţă înaltă şi uneori poate fi auzit doar în anumite poziţii. Alteori este rugos, crescendo sau descrescendo în cazul rupturii de cordaje. Auscultaţia poate fi însă şi mută sau atipică: uneori zgomotul I poate fi accentuat din cauza remanierii valvei, iar rar se percepe un zgomot diastolic da-

torat valvelor mitrale îngroşate. Beta-blocantele pot atenua până la abolire auscultaţia PVM.

Unele manevre pot modifica auscultaţia în PVM:

a) manevre care cresc dimensiunile şi volumul ventriculului stâng (administrare de fenilefrină, metoxamină, schimbare rapidă a poziţiei din aşezat în culcat sau din picioare în squatting, bradicardia): reduc gradul de prolaps şi de regurgitare mitrală, deplasează clicul spre zgomotul II şi scurtează suflul telesistolic;

b) manevre care reduc dimensiunile şi volumul VS (administrare de nitrit de amil, manevra Valsalva, trecere bruscă din poziţia culcat în aşezat sau din aşezat în picioare, tahicardia): cresc precocitatea în sistolă şi importanţa prolapsului şi a regurgitării mitrale, cu deplasarea clicului spre zgomotul I, alungirea şi intensificarea suflului.

Explorări paraclinice:

Fonocardiograma poate fi utilă pentru demonstrarea prezenţei clicului şi evidenţierea caracterelor suflului telesistolic.

ECG poate prezenta în peste 50% din cazuri modificări în general nespecifice, care pot varia în cursul evoluţiei:

– *tulburări de repolarizare ventriculară* (unde T negative în derivaţiile DII, DIII, aVF, V5, V6;

– *tulburări de ritm* (înregistrare Holter): extrasistole atriale, ventriculare, accese de scurtă durată de tahicardie paroxistică supraventriculară şi chiar de fibrilaţie atrială sau ventriculară, aritmii ventriculare complexe. Incidenţa sindroamelor de preexcitaţie ventriculară este de trei ori mai mare ca la normal. Asocierea uneori cu interval QT prelungit ar putea favoriza aritmiile ventriculare severe şi chiar moartea subită. Efortul şi beta-blocantele pot modifica aspectul ST-T;

– *blocuri atrioventriculare* gradele I-III, bloc de ramură dreaptă sau stângă;

– *deviaţie axială stângă,* mai ales în cazurile cu importantă regurgitare mitrală, hipertrofie VD, dilataţie atrială dreaptă sau hipertrofie VS. Se notează prevalenţa mai mare a potenţialelor ventriculare tardive asociate cu risc crescut de aritmii ventriculare complexe.

Examenul radiologic al cordului este în general normal în absenţa altor cardiopatii congenitale sau dobândite sau a unei insuficienţe mitrale severe.

Echocardiografia (echo) reprezintă tehnica de diagnostic de elecţie, datele obţinute în echo 2D fiind mai sensibile şi mai precise decât în modul M:

– *Echo mod M:* în principal se evidenţiază la valva mitrală posterioară: un recul anormal posterior telesistolic („în cuib de rândunică") sau holosistolic („în hamac"), cu o adâncime ≥ 3 mm şi respectiv ≥ 5 mm. În diastolă valva mitrală anterioară poate avea un aspect hiperechogen cu linii sistolice multiple, însoţit de mişcare sistolică anterioară, creşterea vitezei pantei FE şi a amplitudinii pantei DE. Se citează închiderea parţială sau completă în telesistolă a sigmoidelor aortei, un timp de ejecţie aortic prelungit, hiperchinezie ventriculară stângă, prolaps tricuspidian asociat.

– *Echo 2D* în incidenţele: parasternal stâng axa lungă (datele cele mai corecte şi fiabile), cât şi apical 4 cavităţi sau subxifoidian 4 cavităţi, evidenţiază: bombare sistolică anormală în atriul stâng a uneia sau ambelor foiţe mitrale ± deplasarea în atriul stâng a punctului de coaptare a valvelor; îngroşarea valvelor mitrale (degenerescenţa mixomatoasă) care sunt redundante (> 5 mm) în diastolă; dilatarea inelului mitral; aspect ondulat al valvei mitrale anterioare adesea în protodiastolă; prolaps tricuspidian asociat.

– *Echo Doppler* permite evidenţierea şi evaluarea cantitativă a regurgitării mitrale şi/sau tricuspidiene asociate (fig. 9.66, 9.67).

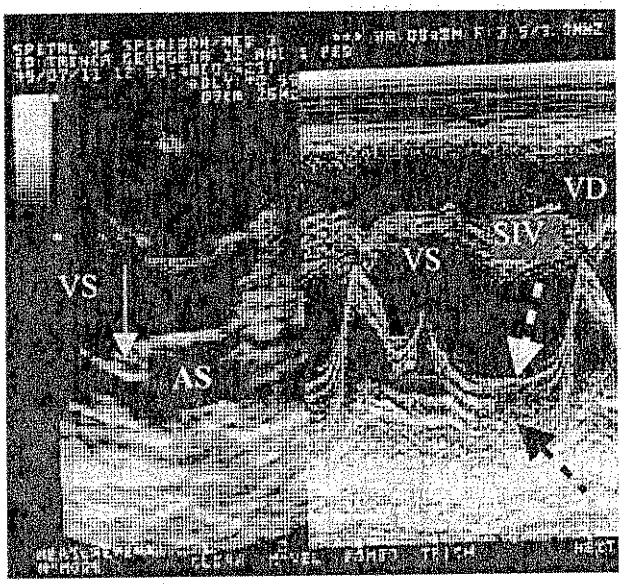


Fig. 9.66 – Prolaps valvular mitral pansistolic, aspect echografic 2D şi mod M. Valve mitrale redundante.

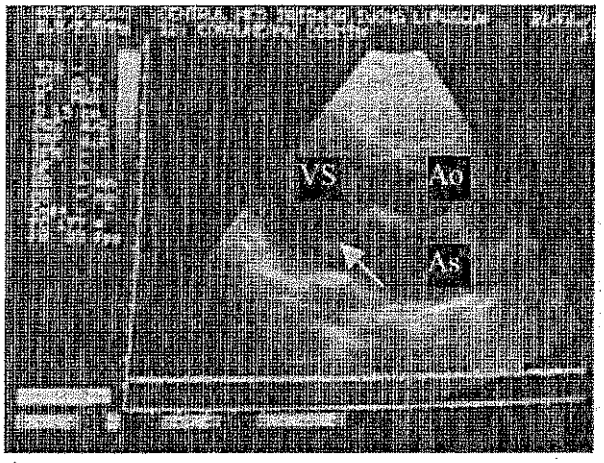


Fig. 9.67 – Prolaps valvular mitral, echografie 2D axul lung parasternal stâng.

Cateterismul şi angiocardiografia sunt foarte rar necesare pentru stabilirea diagnosticului PVM la copil. Pot fi însă utile pentru investigarea altor leziuni cardiace, regurgitări mitrale severe sau asocierea de leziuni ale arterelor coronare etc. Criteriile de diagnostic în PVM sunt prezentate în tabelul 9.XV.

Evoluţie şi prognostic: prognosticul PVM izolat la copil este excelent pe termen lung, deşi este recunoscută posibilitatea agravării leziunii la unii pacienţi. Insuficienţa mitrală importantă este rară la copil în afara asocierii cu sindromul Marfan, când se poate pune problema protezării valvulare. Ruptura cordajelor este excepţională.

Complicaţii (favorizate în principal de insuficienţa mitrală şi redundanţa valvulară):

– endocardita infecţioasă, care survine mai ales la adult (5,3-8,2%);

– aritmiile cardiace, care pot fi evidenţiate clinic şi ECG atât în repaus, cât şi în efort. Înregistrarea Holter poate fi necesară la pacienţii care prezintă palpitaţii, ameţeli, sincope, lipotimii, dureri toracice importante, istoric familial de moarte subită;

– progresia regurgitării mitrale, rară la copil;

– ischemia cerebrală: accidente vasculare cerebrale (atacuri ischemice tranzitorii, hemiplegie acută, infarct cerebelos, amauroză tranzitorie, ocluzie arteriolară retiniană), abcesul cerebral – foarte rar la copil, mai frecvent la adult;

TABELUL 9.XV

CRITERII DE DIAGNOSTIC ÎN PROLAPSUL DE VALVĂ MITRALĂ

Criterii majore	*Criterii minore*
Auscultaţia Clic mezosistolic/telesistolic ± suflu telesistolic	**Auscultaţia** Zgomotul I accentuat + suflu holosistolic apical
Echocardiografia bidimensională Deplasare marcată (>3 mm) a punctului de coaptare în parasternal stâng şi/sau apical Deplasare uşoară / moderată superioară în sistolă a foiţelor mitralei asociată cu: – ruptură de cordaje/dilataţia inelului mitral – regurgitare mitrală (la Doppler) Recul superior asimetric al uneia dintre foiţele mitralei în parasternal stâng şi/sau apical	**Echocardiografia bidimensională** Deplasare superioară în sistolă izolată moderată a foiţei posterioare a mitralei Deplasare sistolică moderată a punctului de coaptare a celor două foiţe ale mitralei
Echocardiografia monodimensională Prolaps telesistolic important + îngroşarea foiţei anterioare	**Echocardiografia monodimensională** Recul posterior pansistolic al mitralei
Echocardiografia + auscultaţia Deplasare moderată a punctului de coaptare a foiţelor mitralei asociată cu clic mezo- sau telesistolic intens sau suflu holosistolic sau telesistolic intens apical sau „whoop"/„honk" telesistolic	**Echocardiografia + anamneza** Deplasare în sistolă moderată a punctului de coaptare a foiţelor mitralei asociată cu: – atacuri cerebrale ischemice tranzitorii la tineri/amauroza fugace – rude de gradul I cu criterii majore de PVM

– moartea subită, excepţională la copii, mai ales la cei cu factori de risc: aritmii ventriculare complexe, regurgitare mitrală importantă, prelungirea intervalului QT, antecedente de sincope, palpitaţii, anamneză familială de moarte subită.

Tratament: forma asimptomatică a PVM nu necesită tratament şi nici restricţie a efortului fizic, ci doar o supraveghere echo. Cei ce fac sport de competiţie, asimptomatici, cu regurgitare redusă sau absentă, dimensiuni şi funcţie normală a VS, tractul aortei normal, toleranţă normală la testele de exerciţiu, fără aritmii cardiace pot participa la competiţii sportive. Pacienţii simptomatici necesită însă o evaluare completă, inclusiv evaluare Holter. Pacienţii simptomatici cu oboseală, dispnee şi dureri toraci-

ce, dar fără PVM complicat şi care nu prezintă aritmii, necesită doar urmărire echocardiografică. În caz de intoleranţă funcţională, palpitaţii, tulburări de ritm paroxistice, se recomandă o evaluare cardiologică completă repetată şi beta-blocante (propranolol) care reduc incidenţa aritmiilor, scad frecvenţa cardiacă, reduc anxietatea şi durerile toracice.

Anulovalvuloplastia mitrală, preferabilă unei protezări valvulare este rareori necesară la copiii cu PVM şi doar în cazul unor insuficienţe mitrale severe progresive, după rupturi de cordaje, endocardită infecţioasă sau unele forme severe de sindrom Marfan. Profilaxia endocarditei infecţioase este necesară în PVM însoţit de regurgitare mitrală şi/sau îngroşare a valvelor ≥ 5 mm, simptomatice sau nu, conform recomandărilor AHA.

Bibliografie selectivă

BABOUTY D.,CHARMOT J.: Potentiels ventriculaires tardifs et prolapsus valvulaire mitral. Arch. Mal. Coeur. 1994; 87: 339-347.

BOUDOULAS H., WOOLEY CH.F.: In: Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescent, ed. a 5-a. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, p. 1 063-1 084.

BRAUNWALD E.: In Braunwald E. şi colab.: Heart Disease. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992, p. 1 029-1 035.

DAJANI S.A., TAUBERT K.A. şi colab.: Prevention of Bacterial Endocarditis. Recommendations by the American Heart Asociation. JAMA 1997; 272:1 794-1 801.

DUPUIS CL. (ed.): Cardiologie pédiatrique, ed. a 2-a. Flamarion-Médecine-Sciences, Paris, 1991, p. 313-320.

HEYMANN M.A.: In: Rudolph's Pediatrics, ed. a 20-a. Edit. Prentice Hall International, New Jersey, 1996, p. 1 473-1 474.

POPA I., RAICA A., BEJAN L.: Cardiologie pediatrică. Edit. Helicon, Timişoara, 1994, p. 204-206.

ROUDAUT R., PÉPIN C.: Le prolapsus valvulaire mitral; diagnostic échocardiographic. Arch. Mal. Coeur pratique 1995; 1:15-16.

CARDIOMIOPATII PRIMITIVE

Eugen Pascal Gofu

Cardiomiopatiile primitive sunt boli ale miocardului caracterizate printr-o mare heterogenitate genetică, morfologică, clinică şi funcţională. Ele au similitudini clinicopatogenice. Peste 60 dintre entităţile înscrise în catalogul bolilor genetice (500 la 1 noiembrie 1995) au şi cardiomiopatie între semnele clinice. Dintre acestea 32 se transmit autozomal dominant, 35 autozomal recesiv sau X-linkat. Unele sunt asociate cu miopatii sau disfuncţii motorii, altele cu boli de stocaj. În funcţie de caracterele anatomice şi funcţionale cardiomiopatiile sunt hipertrofice, dilatative sau restrictive.

Cardiomiopatii hipertrofice (CMH)

Definiţie: CMH se caracterizează prin hipertrofia (fără dilataţie) a pereţilor ventriculului stâng, în absenţa oricăror cauze hemodinamice sau sistemice care să o genereze.

Genetică: CMH sunt boli genetice ale elementului contractil, cu transmitere autozomal dominantă. S-au identificat modificări la nivelul a 4 gene care codifică câte o proteină sarcomerică contractilă, care sunt situate pe cromozomii 14, 1, 15 şi 11 respectiv. Pentru a documenta extrema heterogenitate genetică a CMH trebuie subliniat că fiecăreia din aceste gene îi corespund circa 50 mutaţii. 30% din cazurile de CMH se datoresc unei mutaţii la gena lanţurilor grele ale β-miozinei situate pe cromozomul 14 (14q12). Această variantă mai este cunoscută sub numele de βMCM (cardiomiopatia cu β-miozină). Au mai fost identificate gene anormale la nivelul cromozomilor 1 (1q3, gena care codifică troponina cardiacă T), la nivelul cromozomului 15 (15q2, gena care codifică L-tropomiozina) şi la nivelul cromozomului 11 (codifică legătura miozinei cardiace My BPC). Nu toate familiile cu CMH pot fi grupate în una din aceste categorii.

Indivizi identic genotipic pot avea manifestări fenotipice diferite, astfel că s-a postulat că CMH este un continuum, de la clinic asimptomatic la forma clinică descrisă în cărţile clasice.

Se acceptă azi că standardul de aur pentru diagnostic este diagnosticul genetic, deoarece clinica, ECG şi echo pot fi nesugestive pentru diagnostic sau prezintă doar manifestări subtile, dificil de interpretat. Această realitate tulbură judecata medicală, CMH fiind cea mai frecventă cauză de moarte subită la adolescent şi adultul tânăr. Examanul genetic este foarte scump şi puţin accesibil în ţara noastră.

Se consideră că prevalenţa genei în populaţia generală este de 1/500 CMH, fiind cea mai frecventă boală genetică a inimii.

Histologie: se constată o creştere a diametrului transversal al fibrelor miocardice, care sunt hipertrofiate şi au forme bizare. Între celulele adiacente există conexiuni intercelulare. Fibrele miocardice nu mai sunt paralele, ci au un aspect dezorganizat (aspect care nu are corespondent în magnitudinea îngroşării peretelui ventricular). Se pare că această „dezordine" este la originea anomaliilor de transmitere a impulsului electric şi predispune la tulburări de ritm. Există de asemenea zone parcelare de fibroză interstiţială şi îngroşare a pereţilor vaselor coronare.

Clinică: deşi este o boală genetică, expresia clinică a bolii se desăvârşeşte spre adolescenţa tardivă sau la adultul tânăr (18 ani), astfel că este mai corect să se vorbească despre o evoluţie morfoclinică, predeterminată genetic. Expresia fenotipică lipseşte în copilărie sau, dacă a fost identificată, este vorba de cazuri care vor evolua sever. Se consideră că, de fapt, numărul cazurilor de CMH este mai mare la vârsta pediatrică în comparaţie cu vârsta adultă şi chiar s-a avansat ideea că sunt de 17 ori mai frecvente cazurile dacă referirile se fac numai la cazurile autopsiate cu diagnosticul de moarte subită. Dacă se acceptă că riscul de deces este de 4%/an, vârsta medie de supravieţuire în CMH este de 16,5 ani.

Heterogenitatea genetică îşi are expresia în heterogenitatea clinică. Vârsta medie de debut clinic este 6,7 ± 0,8 ani. Cazurile au o importantă aglutinare familială. Manifestările clinice variază de la insuficienţă cardiacă, tulburări de ritm până la clinic asimptomatic. Diagnosticul de CMH nu este un diagnostic clinic. Atrag atenţia dispneea de efort, durerile precordiale de tip anginos, palpitaţiile, sincopele, disritmiile ventriculare, decompensarea cardiacă şi, retroactiv, moartea subită la un copil aparent sănătos.

– **Sincopa** reprezintă un semnal de alarmă în CMH, dar ea trebuie diferenţiată de forma benignă a sincopei vasomotorii, care este mult mai frecventă în practica zilnică. Sincopa din CMH este considerată o moarte subită ratată. Repetabilitatea sincopelor agravează prognosticul. Este generată de debutul brusc al unei tahiaritmii (atriale, ventriculare), de bradiaritmie, obstrucţia marcată la golirea ventriculului stâng în sistolă, disfuncţia sistemului nervos autonom sau interacţiunea dintre ischemia miocardică (fluxul coronarian nu acoperă nevoile metabolice ale unui miocard hipertrofiat) şi disfuncţia diastolică (ventriculul stâng hipertrofiat nu reuşeşte să se contracte suficient şi nu goleşte complet cavitatea ventriculară).

– **Moartea subită** survine la bolnavi anterior asimptomatici, cu vârste cuprinse între 12-35 ani, uneori după un efort fizic susţinut (moartea tinerilor atleţi). Mecanismul morţii subite se suprapune peste cel al sincopei (moarte subită ratată!), şi anume obstrucţia tractului de ieşire din ventriculul stâng în timpul sistolei, hipotensiunea arterială indusă de efort, ischemia miocardică, bradi- sau tahiaritmiile ventriculare (mai rare decât la adult). Se pot identifica următorii factori de risc de moarte subită:

– anamneză familială pozitivă (alte cazuri de moarte subită la tineri, ceea ce semnifică o mutaţie genetică cu prognostic nefavorabil);

– sincope repetate în antecedente;

– 2-3 episoade de tahiaritmii ventriculare identificate cu Holter;

– hipertrofie ventriculară stânga remarcabile (ECG, echocardiografii);

– vârsta mică la stabilirea diagnosticului de CMH (prognostic rezervat);

– hipotensiune arterială marcată la testul de efort recomandat pentru evaluarea sincopelor.

În absenţa standardului de aur, diagnosticul genetic, bolnavii sunt incluşi în diagnosticul de CMH după evaluare paraclinică.

Examene paraclinice: *ECG* este adesea modificat, chiar dacă semnele clinice nu sunt sugestive pentru diagnostic. Modificările ECG precedă pe cele echocardiografice. Ele au o specificitate de 100% şi o sensibilitate de 62%. Există criterii ECG majore şi minore pentru diagnosticul CMH (tabelul 9.XVI).

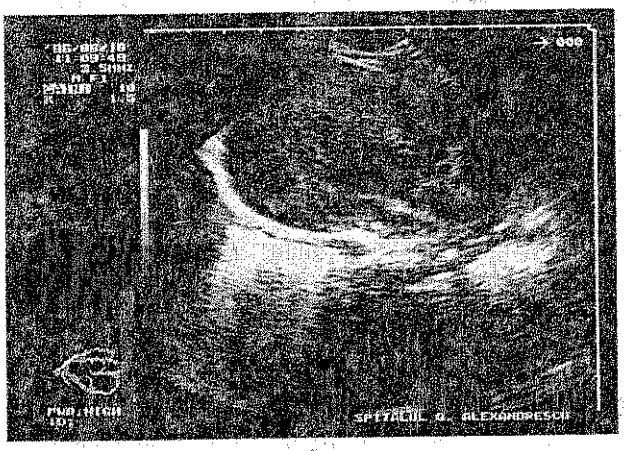
TABELUL 9.XVI

MODIFICĂRI ECG ÎN CMH

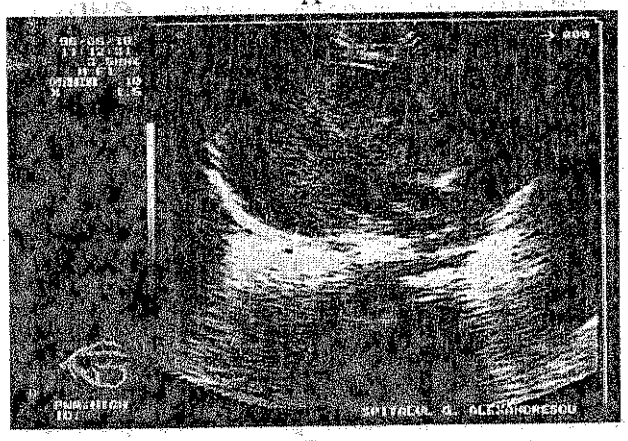
Criterii majore	*Criterii minore*
• HVS Scorul Romhilt-Estes ≥ 4	• Atriul stâng mărit P negativ
• ST supradenivelat	• PR scurt
• T inversat şi adânc	• Microvoltaj în conducerile standard
• Unde Q > 0,04 mm > 1/3R	• Bloc de ramură
• Tulburări de ritm	• QT prelungit > 0,45 s (24-32% din cazuri)

Criteriile ECG pentru diagnosticul CMH sunt foarte importante, ele fiind prezente la 50% dintre bolnavii care nu prezentau hipertrofie ventriculară stângă la examinarea ultrasonografică.

Echocardiografia poate identifica şi măsura cu exactitate grosimea peretelui ventriculului stâng (simetrică, asimetrică), grosimea septului interventricular şi mişcarea anterioară a foiţei anterioare a valvei mitrale (SAM – *systolic anterior motion*), considerată tipică pentru CMH dar prezentă doar la pacienţii care au HVS (fig. 9.68 A şi B). Magnitudinea şi durata mişcării sistolice anterioare a foiţei mitrale anterioare este direct proporţională cu magnitudinea gradientului la nivelul tractului de ieşire în sistolă şi cu regurgitarea mitrală – fiind o dovadă a obstacolului subaortic. Grosimea de ≥ 15 mm a peretelui ventriculului stâng este considerată un criteriu de diagnostic, dar există şi cazuri mai subtile, care au fost incluse în acest diagnostic, la o grosime ventriculară de numai 13 mm. Destule persoane cu CMH identificate prin examen genetic nu prezintă hipertrofie ventriculară stângă. Celelalte semne ultrasonografice sunt o cavitate ventriculară ≤ 45 mm (datorită îngroşării pereţilor ventriculari) şi o cavitate atrială stângă de mai mari dimensiuni, sugerând disfuncţia diastolică. Grosimea peretelui ventricular stâng poate fi „normală" până la vârsta adultă la indivizi sigur afectaţi. HVS poate fi simetrică sau asimetrică (obstrucţie subaortică), iar gradientul de expulzie poate depăşi 40-50 mmHg. Criteriile echocardiografice de diagnostic în CMH sunt sintetizate în tabelul 9.XVII.



A



B

Fig. 9.68 – Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, echografie 2D, secţiune ax lung parasternal. Se remarcă hipertrofie imensă a septului ventricular stâng. A: Diastolă, cavitate ventriculară mult redusă. B: Sistolă, cavitate ventriculară stângă aproape dispărută, obstrucţie severă a tractului de ieşire din ventriculul stâng. Pericardita asociată (zona sonotransparentă din jurul ecoului cordului).

TABELUL 9.XVII

CRITERII ECHOCARDIOGRAFICE DE DIAGNOSTIC ÎN CMH

- Grosimea peretelui ventricular ≥ 13 mm
- Mişcarea anormală a foiţei mitrale anterioare SAM (legată de gradientul sistolic)
- Gradientul sistolic > 50 mmHg (forme obstructive)
- Raportul grosime perete ventricular stâng/sept > 1,3
- Dimensiunea cavităţii ventriculului stâng ≤ 45 mm
- Închiderea prematură a valvulelor aortice
- Regurgitarea sistolică mitrală (explică endocardita)
- Masa ventriculară crescută
- Dimensiuni crescute ale atriului stâng (secundar disfuncţiei diastolice)

Câteva precizări mai sunt necesare. Embrionul, fătul şi nou-născutul pot prezenta hipertrofie septală tranzitorie benignă, care face parte din dezvoltarea normală a cordului la copil. Nou-născutul din mamă diabetică poate avea o formă benignă de HVS. Diagnosticul ultrasonografic va avea în vedere existenţa cordului atletic (hipertrofie benignă fiziologică). Exerciţiul fizic susţinut (sportul de performanţă) poate conduce la creşterea în dimensiuni a ventriculului stâng, cu îngroşarea peretelui ventricular şi creşterea masei ventriculare.

Afectarea cardiacă din următoarele boli a fost etichetată uneori drept CMH: scleroza tuberoasă, neurofibromatoza, ataxia Friedreich, sindroamele Turner şi Noonan.

Prognostic: există o heterogenitate remarcabilă a istoriei naturale a acestei boli. Unii pacienţi rămân asimptomatici toată viaţa. Screening-ul tuturor tinerilor atleţi pare obligatoriu şi este inclus în legislaţia multor ţări. Mortalitatea prin CMH este de 6% la vârsta copilăriei şi de 3-4%/an în centrele de referinţă. Raportat la numărul relativ mare de cazuri, mortalitatea pare mai scăzută decât se estimase anterior. Riscul stratificat în CMH este următorul: moarte subită, tahiaritmie ventriculară şi insuficienţă cardiacă. Instalarea decompensării cardiace este de prognostic grav, decesul survenind la interval de circa 2 ani. După aceea, cele mai delicate probleme se pun în legătură cu prognosticul bolnavului asimptomatic dar diagnosticat genetic ca suferind de CMH. Ce fel de activitate sportivă poate susţine acesta sau este mai mai prudent să evite orice efort fizic susţinut?

Tratamentul CMH are ca scop prevenirea morţii subite şi creşterea calităţii vieţii prin tratament simptomatic, care are în vedere îmbunătăţirea umplerii diastolice şi reducerea ischemiei miocardice. Diversitatea clinică şi genetică a CMH face dificilă prescrierea unui tratament standardizat.

Medicaţia beta-blocantă (propranolul) este indicată tuturor bolnavilor simptomatici sau asimptomatici la care grosimea pereţilor ventriculari este de >35 mm iar gradientul de expulzie sistolică >50 mmHg. Efectul favorabil al acestei medicaţii asupra dispneei, a durerilor precordiale şi a toleranţei la efort pare a fi datorat scăderii ritmului cardiac, care, prelungind diastola, favorizează umplerea pasivă a ventriculului. Efectul inotrop negativ scade nevoile de oxigen ale miocardului. Nu există nici o dovadă că medicamentele beta-blocante protejează pacientul de moarte subită şi nici că administrarea lor profilactică ar împiedica progresia bolii. Se remarcă necesitatea creşterii succesive a dozelor. Se acceptă administrarea beta-blocantelor în toate cazurile cu gradient sistolic crescut, chiar la adolescenţi asimptomatici.

Verapamilul (blocant al canalelor de calciu) se administrează în doză de 5 mg/kg/zi, ca medicament de a doua opţiune, în funcţie de experienţa şi preferinţa medicului. Efectul favorabil se datoreşte ameliorării umplerii ventriculare şi probabil reducerii ischemiei miocardice. Verapamilul este mai frecvent recomandat în formele neobstructive sau cele asociate cu dureri precordiale. Asocierea ambelor tipuri de medicamente pare avantajoasă, iar administrarea succesivă (în caz de insucces) se practică de asemenea. Dacă apar semne de insuficienţă cardiacă, adausul diureticelor are efect favorabil.

Fibrilaţia atrială survine rar la copilul cu CMH, dar răspunde favorabil la amiodaronă (Cordarone), în doze de 100-300 mg/zi, care are şi rol în prevenirea recurenţelor şi posibil a morţii subite.

Stadiile finale cu insuficienţă cardiacă beneficiază de adausul inhibitorilor enzimelor de conversie.

Cazuri rare la vârsta pediatrică care au un gradient de golire > 50 mmHg pot fi remise tratamentului chirurgical. Acesta este rezervat exclusiv formelor obstructive. Se practică miotomie/miectomie septală transaortică numai pacienţilor simptomatici, deoarece obstrucţia tractului de ieşire din ventriculul stâng asimptomatică este compatibilă cu o longevitate normală. În ultimii ani s-a recomandat şi pacing-dual secvenţial (DDD) la pacienţii cu CMH, dar nu există consens asupra eficienţei metodei.

CMH este o contraindicaţie absolută pentru administrarea de digoxin, nitrit de amil şi nitroglicerină.

Datele genotipice au mare valoare în alegerea strategiei terapeutice, unele mutaţii fiind mai blânde, altele cu evoluţie mai gravă şi prognostic rezervat.

Cardiomiopatii dilatative (CMD)

Definiţie: cardiomiopatia dilatativă (CMD) se caracterizează prin disfuncţie miocardică cu debit sistolic scăzut (scăderea fracţiei de ejecţie) şi scăderea remarcabilă a contractilităţii ventriculare. Se realizează creşterea dimensiunilor cordului, insuficienţă cardiacă, aritmii ventriculare şi moarte precoce. Se vor exclude cauzele cunoscute ale acestui sindrom (miocardite virale, afectarea cardiacă din SIDA, hemocromatoza bolnavilor pluritransfuzaţi cu talasemie, anomaliile de origine ale arterelor coronare, deficitul de tiamină).

Genetică: progresele recente ale geneticii moleculare au permis identificarea a 2 gene implicate în apariţia CMD. Una dintre gene codează proteinele structurale, ca distrofina şi proteina musculară LIM. Aceste proteine reprezintă aparatul contractil al miocitelor şi asigură integritatea structurală şi funcţională a celulelor miocardice. Mutaţiile genei pentru distrofină (proteina citoscheletală de membrană) conduc la moartea miocitelor sau CMD din distrofia musculară X-linkată Duchenne. Există o cardiomiopatie

X-linkată cu deficit de distrofină, fără afectare musculară asociată. Gena care codează proteina musculară LIM conduce la apariţia de CMD, ca şi cardiomiopatia de tip merozin-negativă, prin defect de adhalină, care se transmite autozomal recesiv.

Al doilea grup de gene implicate în apariţia CMD este reprezentat de genele care codează transcripţia factorilor care controlează expresia genelor miocitelor cardiace CREB *(cyclic AMP response element binding protein)*. Deşi substratul genetic al CMD este mai puţin clar identificat decât în CMH, există şanse ca după profilul susceptibilităţii genetice să fie prevăzută progresia bolii în CMD.

Un grup de boli clasificate şi identificate în catalogul bolilor genetice se disting prin disfuncţie miocardică asociată tabloului clinic, disfuncţie superpozabilă pe tabloul CMD. Acestea sunt glicogenozele (boala Pompe, de exemplu) (fig. 9.69 A şi B), deficitul sistemic primitiv de carnitină, distrofia musculară Duchenne şi Becker (care au fost deja amintite) şi ataxia Friedreich.

Nu toate cazurile de CMD sunt încadrabile în rândul bolilor genetice cu transmitere mendeliană. În distrofinopatii cardiomiopatia apare că nu este legată de evoluţia şi severitatea miopatiei scheletice.

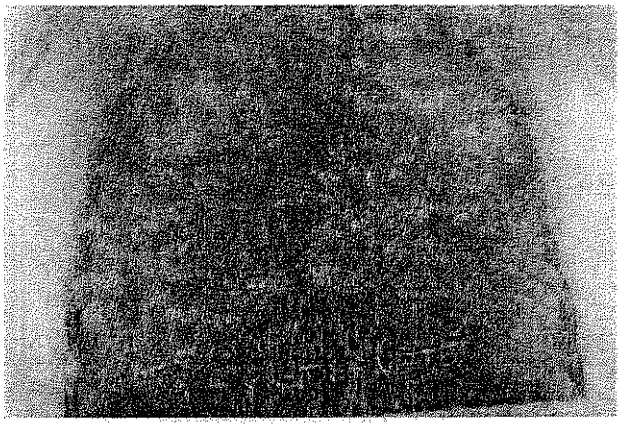
Clinica este dominată de insuficienţa cardiacă progresivă prin disfuncţia severă a ventriculului stâng şi aritmii ventriculare. Cardiomegalia şi scăderea progresivă a contractilităţii ventriculare condiţionează întreaga simptomatologie. Pe acest fond survin tahiaritmii ventriculare, greu de controlat terapeutic.

Staza pulmonară generată de scăderea debitului cardiac induce tahipnee, dispnee, eventual spută hemoptoică, scăderea toleranţei la efort şi chiar edem pulmonar acut. Pulsul este rapid şi slab, cu tendinţa de răcire a extremităţilor şi cianoză.

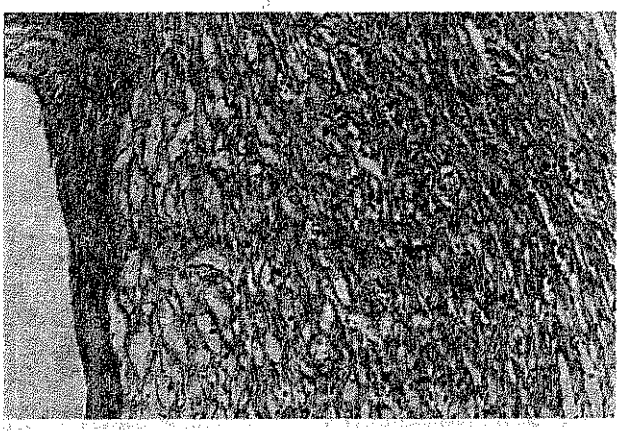
Examene paraclinice: *radiografia cardiopulmonară* evidenţiază cardiomegalie şi stază pulmonară. Proemină în special atriul şi ventriculul stâng. Epanşamentul pleural nu este excepţional.

ECG: se evidenţiază tahicardie sinusală sau disritmii (contracţii ectopice, tahiaritmii supraventriculare). Hipertrofia ventriculară stângă, blocul AV, modificări ale segmentului ST-T şi anomalii ale undei T sunt cele mai întâlnite anomalii în CMD. Monitorizarea Holter poate identifica prezenţa unor episoade de aritmie ventriculară sau supraventriculară.

Echocardiografia exclude epanşamentele pericardului care pot realiza aspecte radiologice echivoce.



A

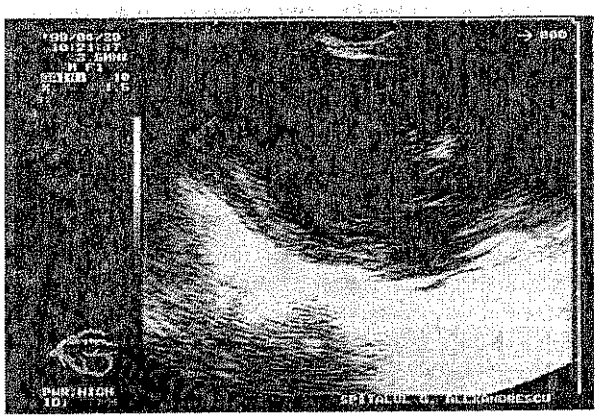


B

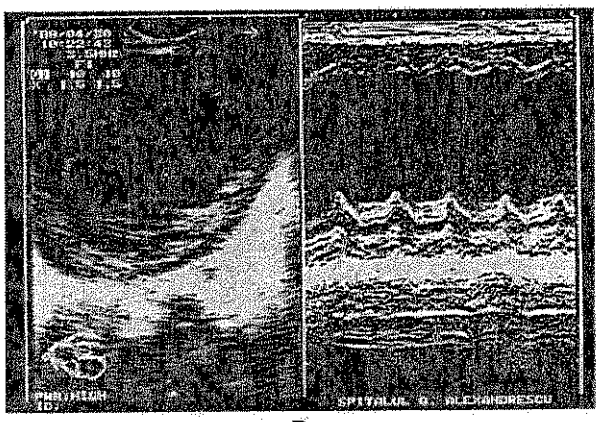
Fig. 9.69 – A: Boala Pompe (glicogenoză tip II). Aspectul radiologic al cordului la un sugar în vârstă de 4 luni. B: Aspect microscopic al miocardului. Stocare a glicogenului la nivelul miocardului realizând aspect de celule destinse (celule cu „aspect vegetal") cu citoplasma fin granulară şi nucleu localizat central.

Se demonstrează dilatatea cavităţilor atriale şi ventriculare stângi, cu hipochinezie globală a pereţilor ventriculari, scăderea fracţiei de ejecţie < 45% şi a fracţiei de scurtare < 25% (fig. 9.70 A şi B). O fracţie de ejecţie < 12% nu permite supravieţuirea. Identificarea originii arterelor coronare este obligatorie. Examinarea Doppler identifică regurgitare mitrală şi tricuspidiană.

Biopsia endomiocardică este esenţială pentru a distinge CMD de miocardita interstiţială, care poate prezenta la debut acelaşi tablou clinic şi echocardiografic. Utilizarea criteriilor Dallas pentu susţinerea diagnosticului de miocardită permite un pro-



A



B

Fig. 9.70 – Cardiomiopatie dilatativă. A: Echografie 2D, axul lung parasternal. Dilatare importantă a cavităţii ventriculare stângi; septul ventricular bombează spre ventriculul drept. Tractul de ieşire din ventriculul stâng are aspect caracteristic „în gât de sticlă". Amplitudine redusă de deschidere a valvei mitrale. B: Echografie 2D, apical 4 camere (stânga): dilatare ventriculară stângă importantă. Echografia mod M (dreapta): amplitudine foarte redusă a contracţiei septului ventricular şi peretelui posterior al ventriculului stâng; ecoul valvei mitrale este deplast mult către posterior, având amplitudine redusă de deschidere.

gnostic realist. Echilibrarea hemodinamică anterioară şi evitarea oricărei manevre invazive care nu este esenţială pentru diagnostic se impun. Riscul perforării unui miocard subţiat este real. În afara criteriilor histologice clasice, PCR şi identificarea anticorpilor împotriva receptorilor βi sunt necesare. Recent a fost subliniat rolul apoptozei în progresia către insuficienţă cardiacă ireductibilă a CMD şi aceasta poate fi obiectivată pe specimene de miocard obţinute prin biopsie.

Prognostic: boală heterogenă etiologic şi genetic, CMD nu permite alcătuirea unor criterii clare pentru stabilirea prognosticului şi aprecierea duratei de supravieţuire. Referitor la istoria naturală a CMD se acceptă că la 1 an de la stabilirea diagnosticului supravieţuirea este de 63,9% şi ea scade la 20,8% la 5 ani, altfel spus, mortalitatea prin CMD este de 27-37% după 1 an şi de 66% după 5 ani. Din păcate nu există modificări radiologice, ECG, echocardiografice sau parametri hemodinamici cu semnificaţie hemodinamică certă. Aşa-zisele ameliorări spontane (tardive) ale CMD la copil nu pot fi explicate decât prin încadrarea incorectă a unor miocardite în diagnosticul de CMD. Scăderea FE < 15% creşte riscul accidentelor tromboembolice.

Tratamentul suportiv al CMD se suprapune peste cel al insuficienţei cardiace şi constă din medicamente cu acţiune inotrop pozitivă (digoxin-dobutamină), diuretice şi inhibitori ai enzimelor de conversie (captopril, enalapril), ultimele fiind dovedite a scădea rata mortalităţii.

Relativ recent au fost raportate efecte terapeutice pozitive cu tratament de lungă durată cu medicamente beta-blocante la bolnavi cu CMD cu tahicardie de repaus. Iniţial această medicaţie a părut hazardată, beta-blocantele fiind recunoscute pentru efectul lor inotrop negativ. S-a demonstrat că un cord cu insuficienţă cardiacă este supus unei activări adrenergice cronice şi aceasta are efect negativ asupra evoluţiei. Beta-blocantele în CMD reduc stresul metabolic prin scăderea frecvenţei cardiace, ceea ce ameliorează echilibrul metabolic miocardic. Dacă se acceptă că gradul de activare neuroendocrină este un predictor de mortalitate prin CMD, combinarea ACE inhibitorilor cu medicaţia beta-blocantă pare a fi cel mai logic tratament al insuficienţei cardiace din CMD. Oricum, trialuri eficiente au confirmat această presupunere teoretică. În anul 1996 s-a propus în tratamentul CMD hormonul de creştere (GH – growth hormone). S-a pornit de la observaţia că hipertrofia cardiacă este un răspuns fiziologic care apare ca mecanism de adaptare la un exces de încărcare hemodinamică. GH este un reglator fiziologic al creşterii miocardice, ameliorând performanţele ventriculare. Între acţiunile GH asupra cordului sunt notate creşterea masei miocardice, ameliorarea funcţiei cardiace şi remodelarea ventriculară. Existând această previziune, teoretic s-a propus administrarea GH în tratamentul CMD. Doza re-

comandată a fost de 14 U.I./săptămână. Rezultatele preliminare sunt încurajatoare.

CMD constituie cea mai frecventă indicaţie pentru transplantul de cord la vârsta pediatrică. Pentru a fi incluşi pe o listă de aşteptare, insuficienţa cardiacă trebuie să se agraveze progresiv, fracţia de ejecţie să scadă cu regularitate în ciuda tratamentului, presiunea atrială să crească ≥ 5 mmHg, presiunea în artera pulmonară să crească ≥ 10 mmHg sau ambele, indexul cardiac să scadă ≥ 30%, iar bolnavul să aibă nevoie de internări repetate (> 3 în 3 luni, pentru insuficienţă cardiacă sau aritmii). Dacă aceste criterii sunt îndeplinite, bolnavul cu CMD devine candidat pentru transplantul de cord.

Cardiomiopatia restrictivă (CMR)

Cardiomiopatia restrictivă (CMR) este o noţiune relativ nouă. Este definită ca o boală a muşchiului cardiac caracterizată prin afectarea umplerii ventriculare, dar cu păstrarea sau scăderea uşoară a volumelor sistolice şi diastolice. Pereţii ventriculari rămân de dimensiuni normale sau se hipertrofiază uşor. Caracteristică este creşterea rigidităţii pereţilor ventriculari; miocardul este mai puţin distensibil şi devine necompliant. Din punct de vedere hemodinamic se reproduc condiţiile realizate în pericardita constrictivă (PC). În acest proces pot fi afectaţi predominant unul sau ambele ventricule.

CMR este foarte rară la copil, datele existente fiind o extrapolare a datelor de la adult (în mare parte). Într-un studiu retrospectiv (1975-1993) în Clinica Mayo (S.U.A.) au fost diagnosticate 8 cazuri pediatrice, iar într-un alt studiu (1967-1996) în Universitatea Houston (Texas) au fost diagnosticate 12 cazuri pediatrice. Vârsta medie de debut în pediatrie este de 4,6 ani. Unii autori semnalează o repartiţie egală pe sexe; în alte studii se vorbeşte despre predominanţa sexului feminin. Prognosticul la copil este mai grav decât la adult, 75% dintre bolnavi decedează la 6 ani de la susţinerea diagnosticului. Durata medie de supravieţuire la vârsta pediatrică pare a fi 1,4 ani.

Din punct de vedere fiziopatologic creşterea rigidităţii miocardului face ca presiunea intraventriculară să crească la modificări mici de volum. Volumul sistolic fix caracterizează acest sindrom.

Etiologia este polimorfă. Se includ boli miocardice neinfiltrative (CMR idiopatică, CMR familială, CMR diabetică), boli miocardice infiltrative (amiloidoza primitivă şi secundară, boala Gaucher, boala Hurler, boala Fabry), boli de stocaj (hemocromatoza primitivă sau secundară din talasemii, glicogenoza), boli endomiocardice (fibroza endomiocardică, sindroame hipereozinofilice, radiaţii, efectul toxic al antraciclinei).

– *CMR idiopatică* poate avea sau nu caracter familial. S-a descris o formă autozomal dominantă, cu bloc AV şi miopatie scheletică. Forma dominantă asociată sindromului Noonan este mai frecvent diagnosticată în pediatrie (citată uneori asociată cu CMH). Din punct de vedere microscopic, se constată fibroză interstiţială cu grade variate. Fibroza nodului sinusal sau atrioventricular explică tulburările de ritm asociate.

– *Amiloidoza* primitivă sau secundară se caracterizează prin înlocuirea miocardului contractil prin depozite infiltrative interstiţiale. Transtiretina poate fi identificată prin analiza imunohistochimică a biopsiei de miocard.

Fibroza endomiocardică şi cardiomiopatia eozinofilică (endocardita Löffler) sunt CMR asociate cu eozinofilie, citate la adult, dar rareori diagnosticate în pediatrie.

Fibroza endomiocardică poate apărea după tratament cu antraciclină sau iradiere pentru boli neoplazice (de exemplu, în boala Hodgkin).

Clinica se caracterizează prin semne de insuficienţă cardiacă stângă (dispnee, ortopnee) sau dreaptă (edeme, ascită, dilataţia jugulară), cu absenţa cardiomegaliei, ceea ce este veritabila caracteristică a bolii. Semnele clinice se suprapun peste cele ale pericarditei constrictive, de care trebuie distinse (atenţie la antecedentele tuberculoase). Tulburările de ritm şi fenomenele tromboembolice caracterizează CMR.

Diagnosticul pozitiv se susţine echocardiografic sau prin cateterism cardiac. Diametrele cordului sunt normale (radiologic şi echocardiografic) cu dilataţie atrială. La ECG există anomalii ale segmentului ST-T. Echocardiografia Doppler evidenţiază creşterea vitezei de umplere diastolică (>1 m/s), scade viteza de umplere atrială (<0,5 m/s), creşte raportul dintre viteza de umplere diastolică şi umplerea atrială. Cateterismul cardiac se face pentru obţinerea biopsiei miocardice şi a datelor hemodinamice. Presiunea sistolică din ventriculul drept este de ≥ 40 mmHg, presiunea diastolică din atriul drept este ≥ 15-20 mm

(ca în PC!); se mai remarcă egalizarea presiunilor diastolice ale celor două ventricule sau presiunea sistolică din ventriculul stâng depăşeşte cu numai 5 mmHg presiunea din ventriculul drept.

Diagnosticul de tuberculoză în antecedente impune diagnosticul diferenţial cu PC (tabelul 9.XVIII).

TABELUL 9.XVIII

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL ÎNTRE CARDIOMIOPATIA RESTRICTIVĂ ŞI PERICARDITA CONSTRICTIVĂ (după Kushwaha, 1997)

Tip de evaluare	*Cardiomiopatia restrictivă*	*Pericardita constrictivă*
Examen fizic	Semn Kussmaul ± Şoc apexian vizibil Prezenţa zgomotului 3 sau 4 Sufluri de regurgitare ±	Semn Kussmaul ± prezent Şoc apexian – nepalpabil Frecătură pericardică ± absenţa suflurilor de regurgitare
ECG	Voltaj scăzut, deviere la stânga a axei electrice, fibrilaţie atrială, tulburări de conducere, unde Q	Voltaj scăzut (< 50%)
Echocardiografie Echo Doppler	Îngroşarea pereţilor (amiloidoză), îngroşarea valvulară (amiloidoză) Scăderea velocităţii VS şi VD în inspir	Perete şi valve normale Îngroşarea (şi calcifierea) pereţilor pericardici, uneori vizibilă Creşterea velocităţii VD şi scăderea velocităţii VS în inspir
Cateterism cardiac	Presiunea la sfârşitul diastolei din ventriculul stâng egală (sau cu numai 5 mmHg mai mare) decât cea a ventriculului drept	Presiunea la sfârşitul diastolei în ambele ventricule este egală Presiunea sistolică în VD < 50 mmHg Presiunea la sfârşitul diastolei în VD este > 1/3 din presiunea sistolică a VD
Biopsie endomiocardică	Etiologie specifică	Normal
CT-MRI	Pericard normal	Pericard îngroşat

Tratamentul este simptomatic, diureticele (care scad presarcina) având rol esenţial. Apariţia fibrilaţiei atriale înrăutăţeşte disfuncţia diastolică (caracteristică bolii). Menţinerea ritmului sinusal este esenţială. Tratamentul pacienţilor cu fibrilaţie atrială, regurgitaţie mitrală şi debit cardiac scăzut va include medicaţie antitrombotică. Transplantul de cord este considerat o opţiune terapeutică rezonabilă în aceste cazuri.

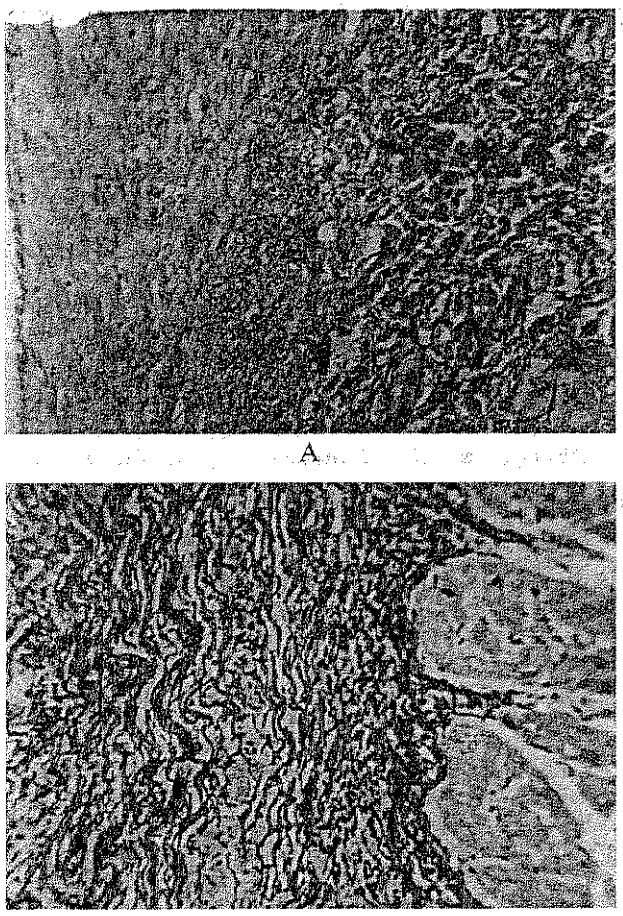
Fibroelastoza endocardică (FEE)

Fibroelastoza endocardică (FEE) este o entitate clinicopatologică distinctă, specifică sugarului şi copilului, care se caracterizează prin îngroşarea parcelară sau difuză a endocardului, ce capătă un aspect particular alb-sidefiu. Se descriu două forme clinice. Un prim grup se caracterizează prin insuficienţă cardiacă cu debut precoce, cardiomegalie şi disfuncţie sistolică (se suprapune definiţiei CMD) şi un al doilea grup mai heterogen, asociat unor boli congenitale de cord, cu tulburări de evacuare sistolică care realizează supraîncărcarea ventriculară stângă (stenoza aortică valvulară, de exemplu).

Etiologia FEE este neclară. Se discută cauze genetice (boală endocardică cu transmitere genetică) sau cauze dobândite (infecţii virale dobândite intrauterin, ischemie subendocardică prelungită). Cele mai multe argumente converg către etiologia virală, considerându-se că îngroşarea endocardică este sechela unei miocardite cu debut prenatal. Virusurile incriminate sunt virusurile Coxsakie B, virusul urlian şi paramixovirusurile. Se consideră că miocardita virală din timpul vieţii intrauterine este precursorul FEE.

Anatomie patologică: cordul este remarcabil mărit de volum. Ventriculul stâng este dilatat, dar peretele ventricular este îngroşat. Endocardul nu mai este transparent, ci apare gros, de culoare alb-sidefie, comparat cu „porţelanul". Se realizează o îngustare la tractul de ieşire din ventriculul stâng. Valvele şi cordajele sunt acoperite cu acelaşi endocard mult îngroşat. Microscopic endocardul are structuri multiple de colagen şi elastină. Pare a fi vorba de o creştere *cantitativă* şi nu calitativă a straturilor de bază ale endocardului (fig. 9.71 A şi B, 9.72). Miocardul are structura normală.

Clinică: nu există nici un semn clinic sau modificare hemodinamică caracteristică FEE şi un diagnostic sigur este doar necroptic! Debutul este precoce (80% în primul an de viaţă), cu episoade recurente de insuficienţă cardiacă cu preponderenţă stângă (dispnee cu polipnee, wheezing, raluri umede, tiraj), dificultăţi de alimentaţie, dispnee. Prin definiţie, trei astfel de episoade survenite în primele 6



A

B

Fig. 9.71 – A: Fibroelastoză endocardică, aspect histologic. Coloraţie Van Gieson. În stânga imaginii se observă îngroşarea enormă a endocardului, care este distinct de structura miocardului (în dreapta) unde există de asemenea benzi de fibroză. B: Coloraţia cu orceină pune în evidenţă hiperplazia fibrelor elastice din grosimea endocardului.

luni de viaţă trebuie să trezească suspiciuni asupra acestui diagnostic. Simptomatologia predominant respiratorie va crea confuzia cu diagnosticul mai banal de „infecţii respiratorii recurente, wheezing recurent, bronşiolită recurentă". Cardiomegalia, fără sufluri, asociată cu hepatomegalie, tahicardie şi dificultate de alimentare sunt sugestive pentru diagnostic.

Examene paraclinice:

Radiologic se constată un cord mare, globular şi stază pulmonară.

ECG: se identifică semne de HVS în 75% din cazuri, unde Q, inversarea undei T. Mai mult de

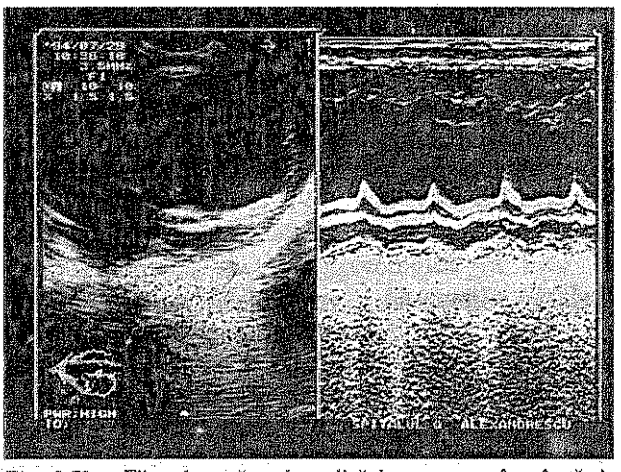


Fig. 9.72 – Fibroelastoză endocardică la un sugar în vârstă de 3 luni, echografie 2D, secţiune apical 4 camere şi mod M. Dilatare importantă ventriculară stângă, aspect îngroşat cu echodensitate mult crescută (hiperechogenitate intensă) a endocardului aparatului valvei mitrale; amplitudine redusă de mişcare a valvei mitrale.

jumătate dintre bolnavi au pattern ECG de dilataţie atrială, 25% au tulburări de ritm şi de conducere, WPW, bloc de ramură stângă sau bloc complet AV.

Echocardiografia poate fi normală, cu uşoară îngroşare a pereţilor ventriculari, dar FE este scăzută şi dimensiunea ventriculului stâng la sfârşitul sistolei şi la sfârşitul diastolei depăşeşte standardele vârstei. Cateterismul cardiac evidenţiază creşterea presiunii la sfârşitul diastolei în atriul şi ventriculul stâng.

Biopsia endomiocardică poate aduce dovezi histopatologice în favoarea diagnosticului de FEE.

Prognosticul este dificil de formulat datorită dificultăţilor de diagnostic in vivo. Toate cazurile cu supravieţuire sunt suspecte de a nu fi suferit de FEE, în absenţa unor argumente histologice ferme. În mod tipic debutul bolii şi decesul sugarului au loc în primele 6 luni de viaţă. Se acceptă o evoluţie ciclică, cu episoade recurente de insuficienţă cardiacă. Dintre pacienţii cu semne sugestive de FEE pe ECG, 1/3 decedează, 1/3 supravieţuiesc cu cardiomegalie reziduală şi 1/3 se vindecă (categorie discutabilă). Majoritatea autorilor se îndoiesc de autenticitatea vindecării FEE. Se constată o remarcabilă scădere a FEE în ultimele două decenii, atât în ţara noastră, cât şi în lume (S.U.A. de exemplu), greu de interpretat dar indubitabilă. Diagnosticul precoce şi tratamentul susţinut par să îmbunătăţească prognosticul.

Tratamentul optim este digitalizare cronică cu digoxin oral, doză de întreţinere (0,01 mg/kg/zi), după o primă doză de încărcare. Administrată precoce şi timp îndelungat (2-3 ani!) pare să favorizeze vindecarea clinică cu normalizarea ECG şi apoi remiterea cardiomegaliei. Uneori este utilă asocierea diureticelor de 2-3 ori/săptămână.

Displazia aritmogenă a ventriculului drept

Entitate distinctă, rară, de etiologie necunoscută, apare sporadic sau familial. Se caracterizează prin „ventricul drept papiraceu" (perete foarte subţire), datorită înlocuirii ţesutului miocardic contractil cu ţesut fibros sau adipos, între care se mai pot identifica rare insule de cardiomiocite. Recent a fost subliniat rolul apoptozei în depleţia celulară neinflamatorie a miocitelor. Se pare că involuţia fiziologică a ventriculului drept, care are loc postnatal prin contribuţia probabilă a apoptozei, se face excesiv; o parte a miocitelor dispar, fiind înlocuite de ţesut gras şi colagen fără proprietăţi contractile. Se realizează o creştere periculoasă a excitabilităţii ventriculului drept, cu aritmii ventriculare paroxistice (vezi capitolul).

Clinica se caracterizează prin tahiaritmii ventriculare severe greu de controlat cu medicaţia antiaritmică. Acestea se află la originea morţii subite, care poate surveni la orice vârstă, inclusiv moartea tinerilor atleţi (a se deosebi de moartea subită din CMH).

Bibliografie

BING O.H.: Hypothesis: Apoptosis may be a Mechanism for the Transition to Heart Failure with Chronic Pressure Overload. J. Mol. Cell Cardiol. 1994; 26:943-48.

BURCH M., RUNCIMAN M.: Dilated Cardiomyopathy. Arch. Dis. Child 1996; 74:479-481.

CAMARGO P.R., SNITCOWSKY R., DA LUZ P.L., MAZZIERI R.: Favorable Effects of Immuno Suppressive Therapy in Children with Dilated Cardiomyopathy and Active Myocarditis. Pediatr. Cardiol. 1995; 16(2):61-68.

CARVALHO J.S., SILVA C.M., SHINEBOURNE E.A., REDINGTON A.N.: Prognostic Value of Posterior Wall Thickness in Childhood Dilated Cardiomyopathy and Myocarditis. Eur. Heart J. 1996; 17(8):1233-1238.

CHAN P.D., ALLEN H.D.: Dilated Congestive Cardiomyopathy. In Emmanouilides G.C., Allen H.D., Reimenschneider T.A., Gutgesell H.P. (eds.): Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Williams and Wilkins, 1995, p. 1365-81.

CHARRON P., DUBOURG O., DESNOS M., ISNARD R.: Diagnostic Value of Electrocardiography and Echocardiography for Familial Hypertrophic Cardiomyopathy in a Genotyped Adult Population. Circulation 1997; 96:214-219.

CIOFU C.: Apoptoza şi Cordul: între Morfogeneză şi Patogeneză. Med. modernă 1997; I(1):31-34.

CORRADO D., BASSO C., SCHIAVON M., THIENE G.: Screening for Hypertrophic Cardiomyopathy in Young Athletes. New Engl. J. Med. 1998; 339(6):364-369.

DENFIELD S.W., ROSENTHAL G., GAJORSKI R.J., BRICKER J.T., SCHAOWENGERDT K.O., PRICE J.K., TOWBIN J.A.: Restrictive Cardiomyopathies in Childhood. Ethiologies and Natural History. Tex. Heart Inst. J. 1997; 24(1):38-44.

DERCHI G., BELLONE P., CHIARELLA F., RANDAZZO M.: Plasma Levels of Atrial Natriuretic Peptide in Hypertrophic Cardiomyopathy. Am. J. Cardiol. 1992; 70:1502-1504.

DI ROCCO M., PATRINI C., RIMINI A., RINDI G.: A 6-Month-Old Give with Cardiomyopathy who Nearly Died. Lancet 1997; 349:616.

FENANA PAZIR L., EPSTEIN N.D.: Genotype-Phenotype Correlations in Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation, 1994; 89(1):499-522.

FAZIO S.: Growth Hormone in the Treatment of Dilated Cardiomyopathy. New Engl. J. Med. 1996; 334(13):810.

GAJARSKI R.J., TOWBIN J.A.: Recent Advances in the Ethiology, Diagnosis and Treatment of Myocarditis and Cardiomyopathies in Children. Curr. Opin. Pediatr. 1995; 7(5):587-594.

GUNTHARD J., STOCKER F., BOLZ D.: Dilated Cardiomyopathy and Thrombo-Embolism. Eur. J. Pediatr. 1997; 156(1):3-6.

HAGEGE A.A., DUBOURG O., DESNOS M., MIROCHNIK R.: Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. Eur. Heart J. 1998; 19:490-495.

IAGĂRU N., CIOFU C., PETRARU D., BĂDULESCU M., GEORMĂNEANU M.: Miocardopatii Primitive Neobstructive. Pediatria (Buc.) 1985; 34:327-339.

KUSHWAHA S.S., FALLON J.T., FUSTER V.: Restrictive Cardiomyopathy. New Engl. J. Med. 1997; 336(4):267-276.

LANDING B.H., RECALDE A.L., LAWRENCE T.Y., SHANKLE W.R.: Cardiomyopathy in Childhood and Adult Life, with Emphasis on Hipertrophic Cardiomyopathy. Pathol. Res. Pract. 1994; 190(8):737-749.

LEIDEN J.M.: The Genetics of Dilated Cardiomyopathy. New Engl. J.Med. 1997; 337(15):1 080-1 081.

MAISH B., HERZUM M., HUFNAGEL G., BETHGE C.: Immunosuppresive Treatment for Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. Eur. Heart J. 1995; 16(Suppl.):153-61.

MARON J.B.: Hypertrophic Cardiomyopathy. In Emmanouilides G.C., Allen A.D., Reimenschneider T.A., Gutgesell H.P. (eds.): Moss and Adams Heart Disease in Infants Children And Adolescents. Williams and Wilkins, 1995, p. 1337-54.

MARON J.B.: Endocardial Fibroelastosis. In Emmanouilides G.C., Allen A.D., Reimenschneider T.A., Gutgesell H.P. (eds.): Moss and Adams Heart Disease in Infants Children and Adolescents. Williams and Wilkins, 1995, p. 1354-58.
MARHN A.B., GARSON A., PERRY J.C.: Prolonged QT Interval in Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathy in Children. Am. Heart J. 1994; 127(1):64-70.
MC KUSIK V.: Rev. Mol. Med. 1995; 74(6):301-304.
MÜLLER G., ULMER H.E., HAGELK J.: Cardiac Dysrhythmias in Children with Idiopathic Dilated or Hypertrophic Cardiomyopathy. Pediatr. Cardiol. 1995; 16(2):56-60.
RICHARDSON P., MC KENNA W., BRISTOM M.: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation 1996; 93:841-2.
SKINNER J.R., MANZOOR A., HAYES A.M.: A Regional Study of Presentation and Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children. Heart 1997; 77(3):229-33.
SPIRITO P., SEIDMAN C.E., MC KENNA. W.J., MARON J.B.: The Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. New Engl. J. Med. 1997; 336(11):775-785.
STEWART J.T., MC KENNA M.J.: Management of Arrhythmias in Hypertrophic Cardiomyopathy. Cardiovasc. Drugs. Ther. 1994; 8(1):95-99.
VITALE D.F., BONOW R.O., CALABRO R.: Myocardial Ultrasonic Tissue Characterization in Pediatric and Adult Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation 1996; 94(11):2 826-2 830.
WAAGSTEIN F., BRISTOW M.R., SWEDBERG K.: Beneficial Effects of Metoprolol in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Lancet 1993: 1 441-1 446.
WEIN HOUSE E., RIGGST, SHARP E.: Review of 160 Cases of Dilated Cardiomyopathy in Children. Pediatr. Res. 1993; 33:28a.

ŞOCUL ÎN PEDIATRIE

Eugen Pascal Ciofu

Şocul este un sindrom plurietiologic, caracterizat prin scăderea fluxului sanguin tisular sub nivelul critic necesar desfăşurării normale a proceselor metabolice tisulare. Perfuzia tisulară inadecvată conduce la suferinţă celulară dismetabolică, resimţită în primul rând la nivelul organelor vitale: creier, cord, ficat, rinichi. Dacă perturbările nu sunt corectate cu promptitudine, apare suferinţa organică multiplă ireversibilă, cu moarte celulară şi deces.

Se face adesea confuzie între colaps şi şoc. Colapsul este o noţiune semiologică mult mai restrânsă, care defineşte numai o tulburare hemodinamică pură, ce constă în ruperea echilibrului dintre patul vascular (conţinător) şi sângele circulant (conţinut). Colapsul este numai unul dintre aspectele hemodinamice posibile în şoc, care poate deschide scena clinică (exemplu: şocul hipovolemic) sau apare în stadiul tardiv, final al şocului, când mecanismele vasoconstrictoare de compensare sunt depăşite.

Fiziopatologie: şocul reprezintă stadiul final al unei multitudini de stări patologice în care se ajunge la discordanţa dintre fluxul sanguin şi necesarul de oxigen la nivelul ţesuturilor. Pentru o scădere moderată a aportului de oxigen, organismul realizează o extracţie crescută a O_2 pentru a-şi asigura consumul minim. Dar acest mecanism compensator nu poate asigura decât parţial şi temporar nevoile metabolice, astfel că în curând apar semne de hipoxie şi acidoză. În şoc, rapiditatea desfăşurării evenimentelor face ca depăşirea mecanismelor compensatorii să aibă loc foarte rapid.

Debitul cardiac inadecvat, tradus prin scăderea fluxului sanguin la diferite organe are ca prim efect redistribuirea circulaţiei sanguine. Se recunosc mecanisme locale şi sistemice compensatorii. Capacitatea locală de autoreglare a circulaţiei este limitată şi nesigură. Se deschid noi capilare, creşte eliberarea de oxigen la nivelul ţesuturilor în directă relaţie cu scăderea pH-ului. Zonele cele mai active metabolic primesc mai mult sânge decât cele care nu sunt metabolic active. Se subliniază că în şocul septic aceste mecanisme adaptative locale sunt foarte afectate şi deci inoperante.

Răspunsul sistemic se realizează prin sistemul nervos autonom şi hormoni cu acţiune vasoactivă. Tonusul vascular variază considerabil de la organ la organ, ca răspuns la un debit cardiac scăzut. Scăderea fluxului sanguin conduce la stimularea sistemului nervos autonom, la eliberarea de norepinefrină şi în consecinţă se înregistrează vasoconstricţie, tahicardie şi creşterea contractilităţii cordului. Cel mai activ reacţionează patul vascular splanhnic, vasele renale, vasele din piele şi din muşchi. Circulaţia cerebrală şi coronariană nu răspunde la stimularea simpatică. Vasoconstricţia generală menţine valoarea tensiunii arteriale diastolice în limite acceptabile, iar venoconstricţia favorizează întoarcerea venoasă sistemică. Catecolaminele stimulează sistemul renină-angiostensină şi eliberează aldosteron şi hormon antidiuretic, care, crescând reabsorbţia de

apă şi sare la tubii renali, contribuie la restabilirea eficienţei circulaţiei.

Dacă nu se intervine prompt, mecanismele compensatorii sunt depăşite şi se instalează disfuncţie organică multiplă. Plămânul este cel mai frecvent implicat. Se dezvoltă detresă respiratorie de tip adult (edem pulmonar acut necardiogenic), dar şi cordul, rinichiul şi organele splanhnice suferă de asemenea.

Tipurile etiopatogenice de şoc la copil sunt redate în tabelul 9.XIX.

TABELUL 9.XIX

TIPURI ETIOPATOGENICE DE ŞOC LA COPIL

Tipul şocului	*Perturbarea circulatorie primară*	*Cauzele cele mai frecvente*
Hipovolemic	Scăderea volumului sanguin circulant	Enterocolită acută (diaree, vărsături) Hemoragie (şoc hemoragic) prin hemoragii interne sau externe Diabet zaharat, diabet insipid Şoc caloric (pierderi insensibile excesive) Sindrom adrenogenital (deficit de 21-hidroxilază) Arsuri întinse (plasmoragie)
Distributiv	Vasodilataţie → staginarea sângelui în patul venos → scăderea presarcinii	Septicemie (şoc endotoxinic), anafilaxie (şoc anafilactic) Traumatisme medulare Venodilataţie indusă de medicamente Intoxicaţii cu deprimante şi/sau blocante ale SNC
Cardiogenic	Scăderea contractilităţii miocardului, afectarea fracţiei de ejecţie prin obstacole mecanice, tulburări de formare a impulsului sau de conducere	Coarctaţie de aortă Stenoză aortică, embolie pulmonară Insuficienţă cardiacă terminală Miocardite, abces miocardic (endocardită) Cardiomiopatii Aritmii cu ritm rapid, sick sinus syndrome Anemii foarte severe Tulburări metabolice ale miocardului Boală Kawasaki (miocardită, infarct miocardic) Intoxicaţii
Obstructiv	Defect de umplere prin tulburarea întoarcerii venoase	Tamponadă cardiacă (pericardite) Pneumotorax sub tensiune, pneumomediastin Tumori cardiace Embolie pulmonară masivă (rară)
Disociativ	Oxigenul nu este cedat (eliberat) de hemoglobină	Intoxicaţie cu monoxid de carbon (CO) Methemoglobinemii

– **Şocul hipovolemic** este întâlnit cel mai frecvent la sugar şi copilul mic şi se produce prin *pierderi digestive de apă şi electroliţi* (vărsături, diaree), în cursul gastroenterocolitelor acute. Mai rar, pierderile hidroelectrolitice pot fi extradigestive (renale: poliurie în cadrul diabetului zaharat, diabetului insipid sau al unor boli renale cronice). Alte cauze de şoc hipovolemic sunt reprezentate de hemoragii (externe sau interne, mai dificil de diagnosticat), plasmoragii (arsuri întinse recente) şi boli care realizează spaţii lichidiene „parazitare": edeme (hipoproteinemii severe), ascită, pleurezie intempestiv evacuată, sechestrare de lichid şi electroliţi în anse intestinale ocluzionate.

Colapsul reprezintă elementul patogenic central, care declanşează modificările fiziopatologice şi reacţiile compensatorii din partea organismului după modelul descris la „Fiziopatologie".

Manifestările clinice din şoc sunt consecinţa tulburărilor primitive ale fluxului sanguin la ţesuturi, precum şi a răspunsului compensator al organismului pentru prezervarea circulaţiei. Modificările clinice se succedă cu rapiditate şi ele impun supravegherea activă a bolnavului (monitorizarea funcţiilor vitale) şi înregistrarea modificărilor sub acţiunea gesturilor terapeutice de urgenţă.

Manifestările clinice dominante sunt: hipotensiune arterială (TA sub 70 mmHg), puls slab perceptibil la radială, filiform, extremităţi reci, cianotice, tegumente palide, timp de recolorare întârziat, oligurie (anurie), tahicardie. Stările de deshidratare acută asociază globi oculari „înfundaţi" în orbite, mucoase şi tegumente uscate, pliu cutanat persistent, fontanelă deprimată (sugari). Gravitatea semnelor neurologice este în funcţie de gradul deshidratării, de la hiporeactivitate la letargie, comă şi convulsii. Pentru şocul hemoragic, simptomatologia depinde şi de can-

titatea de sânge pierdută şi neînlocuită. Setea vie este un semn clasic descris în şocul hemoragic.

Examenele de laborator din deshidratările acute evidenţiază perturbări electrolitice (hipo- sau hipernatremie, în funcţie de tipul deshidratării), hemoconcentraţie, acidoză. Presiunea venoasă centrală (PVC) este scăzută. Datorită vasoconstricţiei, Hb nu este scăzută catastrofal şi nu reflectă corect cantitatea de sânge pierdută în şocul hemoragic.

Tratamentul constă în umplerea de urgenţă a patului vascular (restaurarea volumului sanguin circulant), oprirea hemoragiilor şi transfuzii de sânge în şocul hemoragic. Se asociază tratamentul etiologic.

– **Şocul septic sau endotoxinic** este foarte frecvent întâlnit în pediatrie, mai ales la nou-născuţi şi sugari, la care reprezintă complicaţia obişnuită a infecţiilor sistemice grave (septicemii) determinate mai ales de germeni gramnegativi, dar şi de germeni grampozitivi. Şocul este întâlnit mai frecvent în meningite, infecţii urinare grave, abcese şi flegmoane ale părţilor moi, meningococemie, urosepsis, enterosepsis cu germeni de infecţie nozocomială (vezi Sepsis neonatal).

Şocul endotoxinic reprezintă tipul şocului distributiv, în care ruperea echilibrului între capacitatea patului vascular şi volumul circulant se produce prin vasoplegie, care are ca efect stagnarea sângelui în teritorii vasculare periferice. Aceasta atrage după sine reducerea presarcinii (întoarcerii venoase), scăderea debitului cardiac, irigare tisulară inadecvată.

Endotoxinele bacteriene produc leziuni ale endoteliului capilar, ale membranei granulocitelor şi trombocitelor, cu eliberarea unor mediatori chimici, bradikinina, kalicreina şi produşi ai acidului arahidonic. Aceştia au acţiune vasodilatatoare, realizând faza hiperchinetică a şocului septic, cu debit cardiac păstrat şi TA normală. În faza avansată a şocului (faza hipochinetică sau vasoplegică), mecanismul central îl constituie activarea complementului (C3, C5, C5a) sub acţiunea aceloraşi endotoxine ale germenilor gramnegativi şi/sau a acidului techoic secretat de bacteriile grampozitive, care au ca efect vasoplegia. Sub acţiunea catecolaminelor endogene, a histaminei şi serotoninei eliberate din mastocite şi trombocite au loc modificări ale microcirculaţiei, cu sechestrarea sângelui în vasele de capacitanţă (teritoriul capilar). Stagnarea sângelui în acest teritoriu (fenomenul de *sludge*) are ca efect creşterea vâscozităţii sângelui, agregarea elementelor figurate şi activarea factorului XII (Hagemann), care amorsează procesul de coagulare intravasculară diseminantă (CID). CID anulează circulaţia în teritoriile afectate, contribuind la agravarea ischemiei, acidozei tisulare şi deci a suferinţei celulare. Tulburările microcirculaţiei şi CID produc importante leziuni la nivelul plămânului: edem alveolar cu afectarea sintezei surfactantului şi zone de atelectazie, edem interstiţial, creşterea rezistenţei vasculare pulmonare, la care contribuie acidoza şi hipoxia. Se realizează astfel „plămânul de şoc" sau detresa respiratorie de tip adult, care agravează hipoxia şi reprezintă cea mai frecventă cauză de moarte în faza acută a şocului.

Suferinţa cardiacă în şocul septic este determinată de acţiunea unor factori depresori miocardici eliberaţi din diferite ţesuturi aflate în stare de hipoperfuzie şi hipoxie (factor depresor miocardic eliberat din pancreas, hidrolaze lizozomale). Acţiunea acestora se cumulează cu cea a acidozei şi perfuziei scăzute, având ca efect reducerea contractilităţii (acţiune inotrop negativă).

Reducerea perfuziei, CID şi acidoza afectează funcţia renală (oligurie, necroze tubulare în evoluţie) şi hepatică (hepatita septică).

Scăderea perfuziei cerebrale are ca efect reducerea aportului de oxigen şi glucoză la creier, precum şi modificări ale membranei neuronale, cu alterarea pompei de sodiu şi instalarea edemului cerebral acut.

Patogenie: nu există deosebiri de patogenie în şocul septic la vârstele mici în comparaţie cu alte perioade de vârstă.

Figura 9.73 prezintă fiziopatologia ipotetică a şocului septic, demonstrabilă la orice vârstă. Particularităţile ţin de etiologie şi deficitul de apărare imună a organismului gazdă.

Şocul septic este declanşat de produse din peretele bacterian. Există multă similitudine între aspectul clinic al şocului septic din infecţia cu germeni gramnegativi *(Enterobacteriacee)* sau infecţia cu germeni grampozitivi *(Streptococcus)*. Pentru primul grup, endotoxina eliberată de germeni induce eliberarea de citokine, pe când pentru streptococ substanţa activă este antigenul capsular specific al tipului III. Creşterea nivelului seric al citokinelor, în special TNFα, sugerează posibilitatea unor strategii terapeutice noi, imunomodulatorii sau imunoterapeutice, pentru tratamentul acestor infecţii fulminante.

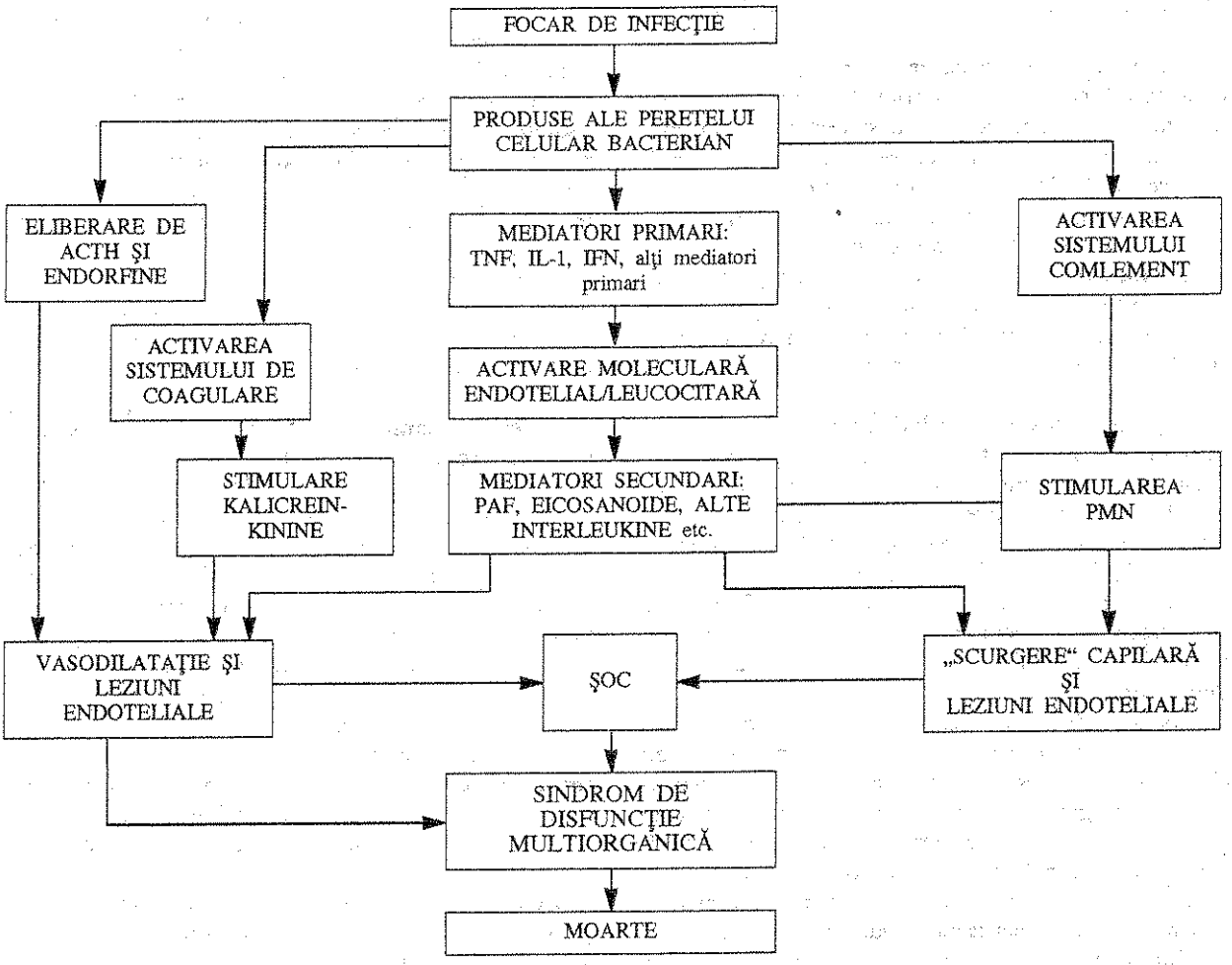


Fig. 9.73 – Fiziopatologia ipotetică a şocului septic (adaptat după Sáez-Llorens şi McCracken, 1993).

Oxidul nitric (NO) joacă rol foarte important în medierea efectelor cardiovasculare în şocul septic. Nivelul seric al acestuia (ca şi cel al nitriţilor) este ridicat în sepsis (fie cu germeni grampozitivi, fie cu germeni gramnegativi), explicând cianoza generalizată a copilului infectat în afara unei tulburări de cauză pulmonară sau şunturi dreapta-stânga dovedite. Oxidul nitric (NO) a fost demonstrat ca factor de relaxare vasculară cu originea în endoteliul vascular. Este produs sub acţiunea unei enzime, NOS (nitric acid sintaza), cu originea în celulele endoteliale vasculare. Se vorbeşte despre homeostazia NO, care reglează în mod fiziologic tonusul vascular, presiunea sanguină şi perfuzia tisulară. Tonusul vascular este esenţial pentru perfuzia organelor vitale. Activarea citokinelor din şocul septic are ca efect supraproducţia de NO, ceea ce conduce la hipotensiune arterială şi relaxare vasculară. Se instalează perfuzia tisulară inadecvată şi rezistenţa la acţiunea substanţelor vasoconstrictoare utilizate în tratamentul şocului septic. NO caracterizează starea de şoc septic, fără relaţie cu tipul agentului etiologic (germeni grampozitivi sau gramnegativi).

Anomaliile citokinelor circulante au semnificaţie prognostică şi par că necesită intervenţie imunoterapeutică. Magnitudinea creşterii citokinelor serice este corelată direct cu mortalitatea prin şoc endotoxinic. Cele mai frecvente creşteri ale citokinelor au fost TNFα şi IL-1. S-au stabilit relaţii între in-

vazia microbiană, răspunsul sistemic şi modificările hematologice.

Dintre efectele metabolice precoce ale şocului septic, cu repercusiuni asupra diagnosticului precoce şi al tratamentului trebuie semnalată tendinţa la hipoglicemie din infecţiile cu germeni gramnegativi. Este demonstrat că glicoreglarea este afectată în şocul septic şi creşterea lactacidemiei şi a necesarului de glucoză ar putea fi utilizate ca elemente de identificare ale infecţiei sistemice. Ca măsură terapeutică imediată se recomandă creşterea ritmului de perfuzie cu glucoză pentru a ajuta menţinerea glicemiei în limite normale.

Manifestări clinice: bolnavul este de obicei febril (hipotermia indică prognostic grav), letargic, tegumentele sunt icterice sau cu erupţie purpurică sau peteşială. La aceasta se adaugă semnele şi simptomele determinate de focarul infecţios (pulmonar, meningian etc.). În faza iniţială tegumentele pot fi calde; sunt prezente: oliguria, tahicardia, tensiunea arterială normală („şocul cald"). În evoluţie se instalează paloarea accentuată, hipotensiunea arterială, extremităţile reci, cianotice, tegumentele marmorate, timpul de recolorare capilară prelungit peste 3 minute.

Nou-născutul şi sugarul mic pot prezenta sclederem (consistenţă crescută „de cocă" a ţesutului subcutanat, prin modificări ale consistenţei grăsimii subcutanate în condiţii de hipoxie şi acidoză). Exemplificarea unui şoc endotoxinic grav cu evoluţie potenţial fatală se poate face prin sindromul Waterhouse-Friederichsen (din septicemia meningococică) considerat una dintre cele mai grave urgenţe pediatrice.

Examene de laborator: anemie, leucocitoză cu polinucleoză şi deviere la stânga a formulei leucocitare (leucopenia este semn de prognostic grav), trombocitopenie, retenţie azotată, acidoză metabolică. Tuturor bolnavilor trebuie să li se facă prelevări bacteriologice pentru identificarea germenilor (hemoculturi repetate, culturi din lichidul cefalorahidian, uroculturi, coproculturi). Trebuie făcut examenul bacteriologic din puroiul evacuat din abcese, pleurezii, artrite şi altele. Toţi reactanţii de fază acută sunt pozitivi (VSH, proteină C reactivă, toate citokinele proinflamatorii). Acidoza domină echilibrul acidobazic.

Tratamentul comportă următoarele gesturi:

• Asigurarea ventilaţiei şi aport suplimentar de oxigen (intubaţie orotraheală şi ventilaţie asistată, dacă starea gravă o impune). Oxigenoterapia se indică chiar dacă hipoxia nu este evidentă.

• Restaurarea volumului sanguin circulant (restabilirea perfuziei tisulare). De la internare trebuie asigurată calea venoasă, continuă pe care se administrează soluţii cu glucoză 5% în asociere cu ser fiziologic (NaCl 9%) sau soluţie Ringer-lactat în doză de 80-100 ml/kg/zi (sau 15-20 ml/kg/oră), urmată de administrarea i.v. de reomacrodex sau dextran 10-15 ml/kg la interval de 3-4 ore. În situaţii specifice (anemia severă, hipoproteinemia, deficit de factori ai coagulării), se administrează plasmă sau sânge izogrup (transfuzii) în doză de 10-20 ml/kg/zi.

• Este necesar uneori să se utilizeze cantităţi mai mari de lichide în prima oră de tratament, care ajung la 50 ml/kg/oră. În acest caz în primele 10-15 minute se vor administra 10-20 ml/kg. Scăderea ritmului de perfuzie se face în funcţie de răspunsul terapeutic (reapariţia pulsului, creşterea tensiunii arteriale, reluarea diurezei).

Dacă abordarea venelor periferice este imposibilă între o denudare la un sugar foarte grav şi utilizarea unei perfuzii intraosoase, pentru aport lichidian de urgenţă se va prefera ultima variantă.

Corectarea acidozei metabolice se face prin administrarea i.v. a bicarbonatului de sodiu, soluţie molară 8,4% (3 ml/kg/doză); doza totală va fi divizată în 2-5 administrări, cantitatea totală fiind ajustată în funcţie de pH, BE urmărite orar.

• Tratarea infecţiei se face prin administrarea de doze mari de antibiotice, în asociere cu evacuarea colecţiilor purulente. Administrarea antibioticelor trebuie începută înainte de aflarea rezultatelor examenelor bacteriologice. Se folosesc asocieri de antibiotice care trebuie să „acopere" spectrul cel mai larg posibil. Propunem următoarele scheme:

– Cefalosporine generaţia a III-a: Moxalactam 150-200 mg/kg/zi, Fortum 100-150 mg/kg/zi, Cefobid 100-150 mg/kg/zi sau Rocephin 100 mg/kg/zi, asociat cu un aminoglicozid: gentamicină 5-7 mg/kg/zi, amikacină 15 mg/kg/zi sau tobramicină 3-5 mg/kg/zi. Administrarea se face pe cale i.v., la interval de 8-12 ore.

– Pentru septicemia meningococică antibioticul de elecţie este penicilina G i.v. în doze progresiv crescânde, pentru evitarea reacţiei Herxheimer în asociere cu cloramfenicol sau cefalosporine de generaţia a III-a.

– Pentru infecţiile sistemice cu piocianic, antibioticul de elecţie este carbenicilina (Pyopen) 400-600 mg/kg/zi, i.v., în doze divizate la şase ore, asociat cu gentamicină sau tobramicină.

– Pentru infecţiile cu germeni anaerobi se administrează asocierea: penicilină G + ampicilină 150-300 mg/kg/zi + metronidazol 15-20 mg/kg/zi i.v., fracţionat în 2-3 prize.

• Administrarea corticoizilor se face în doze mari: hemisuccinat de hidrocortizon 30-50 mg/kg, la interval de 15-30 minute, repetat de 4-6 ori, timp de 24-48 ore, după care întreruperea se poate face brusc, în cazul evoluţiei favorabile. Efecte „antişoc" are dexametazona (0,5-1 mg/kg/zi) administrată i.v. Un studiu recent a evidenţiat că şocul septic evoluează favorabil în 68% din cazuri dacă bolnavii au primit hidrocortizon în doză generoasă, timp de 6 zile, în comparaţie cu grupul placebo la care rezultatele pozitive se întâlnesc în numai 21%. Beneficiul tratamentului cu corticoizi injectabili pare a fi legat de interacţiunea dintre tratamentul cu catecolamine şi o mai bună reglare a receptorilor adrenergici. Aceste date pledează ferm pentru avantajul corticoterapiei în şocul septic, spre deosebire de date mai vechi, în care opţiunea părea arbitrară. Diferenţele semnificative ţin probabil de dozele mari şi mai ales de durata mai lungă de administrare, până la completa rezoluţie a şocului refractar. Corticoizii sunt recomandaţi în şocul endotoxinic pentru rolul lor de supresor nespecific al răspunsului inflamator care generează citokine, cu rol major în patogenia şocului septic. Este dovedit că dexametazona previne eliberarea NO sintazei de către endotoxinele bacteriene, împiedicând generarea NO cu acţiune vasodilatatoare.

• Medicaţia vasoactivă se administrează concomitent cu asigurarea ventilaţiei, restaurarea volemiei şi a funcţiei miocardice. Se folosesc amine simpaticomimetice:

– Izoproterenol (izoprenalină), în doză de 1-4 μg/min/kg (0,5-2 mililitri din diluţia în care 1 ml = 0,2 mg, se administrează în 500 ml soluţie glucozată 5%, lent i.v.).

– Dopamină: 2-10 μg/min/kg. În această doză mică produsul este un vasodilatator puternic. Se administrează cu pompa de perfuzie. Digitalicele sunt controversate în şoc, deşi există date care susţin că au crescut rata de supravieţuire în şocul hemoragic.

Şocul endotoxinic beneficiază şi de efectul favorabil al administrării de gamaglobululină i.v., 200 mg/kg/zi, având rol nespecific în îmbunătăţirea apărării antiinfecţioase, în special la nou-născuţi şi sugari.

Date foarte recente de literatură semnalizează efectul favorabil al tratamentului şocului endotoxinic cu anticorpi monoclonali anti-TNFα, anti-IL-1, sau inhibitori de NO sintază. Anticorpii IgM specifici anti-endotoxină nu s-au dovedit la fel de utili în practica clinică şi oricum au indicaţie strictă doar în şocul septic cu germeni gramnegativi. Este probabil ca aceste terapii inovatoare să aducă îmbunătăţirea rezultatelor terapeutice în şocul endotoxinic.

– **Şocul anafilactic sau de hipersensibilizare** reprezintă tipul de hipersensibilizare de tip I (hipersensibilitate imediată). Apare după înţepături de insecte (albină), tratamente injectabile cu medicamente alergizante (penicilină, xilină), injectarea heteroproteinelor (seroterapie antitetanică, antirabică) sau a substanţelor radioopace de contrast iodate. Este tipul de şoc prin maldistribuţie a fluxului sanguin (distributiv), cu vasoplegie brutal instalată, care antrenează colaps, reducerea presarcinii, tahicardie, cu reducerea debitului cardiac. Se asociază adesea manifestări din partea altor organe, cum sunt: urticaria, edeme alergice, edem Quinke, edem laringian şi laringospasm. Au fost descrise manifestările sistemice, dar semnele şi simptomele reacţiei de sensibilizare imediată variază mult de la individ la individ, uneori având doar caracter local. Caracteristice reacţiilor anafilactice sunt contracţia muşchilor netezi şi creşterea permeabilităţii capilare realizată sub acţiunea mediatorilor eliberaţi (histamina, serotonina şi factorul chemotactic eozinofilic al anafilaxiei).

Tratament:

• întreruperea administrării substanţei alergizante (dacă este vorba de un medicament, de exemplu substanţa iodată pentru radiologie);

• blocarea legării mediatorilor de către ţesuturile ţintă. Se recomandă antihistaminice (difenhidramina hidroclorică), benadril, 1 mg/kg/doză, care se poate repeta la nevoie;

• stabilizarea membranelor celulare şi degranularea mastocitelor: corticosteroizi. Tratamentul de elecţie se face i.v. cu dexametazonă 0,3 mg/kg/doză (care poate fi repetată) sau hemisuccinat de hidrocortizon (10-20 mg/kg), doză care se repetă la 4-6 ore.

• Blocarea eliberării mediatorilor:

– inhibarea influxului de calciu: cromoglicat disodic;

– stimularea adenilat ciclazei, enzimă care converteşte ATP (adenozin trifosfat) în cAMP. Se utilizează adrenalina sau noradrenalina subcutanat, 0,1-0,2 ml din soluţia 1‰;

– prezervarea nivelului de cAMP prin inhibarea fosfodiesterazei, enzima care converteşte cAMP în AMP. Se recomandă teofilina, în doză de 3-5 mg/kg/doză, administrată lent i.v., în special în cazurile asociate cu laringospasm sever.

Tratamentul descris se adresează tuturor verigilor patogenice ale şocului anafilactic. Promptitudinea şi corectitudinea lui pot salva bolnavul. Din cele 20 000 cazuri de şoc anafilactic semnalate anual în S.U.A. numărul de decese este de 200-400/an.

– **Şocul disociativ:** acest termen este rezervat condiţiilor patologice în care perfuzia tisulară este normală, dar oxigenul nu poate fi utilizat de ţesuturi, deoarece hemoglobina are afinitate crescută pentru oxigen, nepermiţând cedarea acestuia către ţesuturi. El se realizează în intoxicaţiile cu monoxid de carbon (CO) şi în methemoglobinemii.

Tratamentul de elecţie constă în administrarea oxigenului în concentraţie şi presiune crescută (cameră hiperbară), prin care se realizează şi creşterea fracţiunii de oxigen dizolvate în plasmă. Pentru tratamentul methemoglobinemiilor se foloseşte administrarea i.v. a substanţelor oxidoreducătoare: vitamina C – 150 mg sau soluţie sterilă de albastru de metilen 1%, în doză de 1-2 ml/kg.

Bibliografie

BOLLAERT P.E., CHARPENTIER C., LEVY B. şi colab.: Reversal of Late Septic Shock with Supraphysiologic Doses of Hydrocortisone. Crit. Care Med. 1998; 26:645-650.

CIOFU C.: Sepsis şi şoc septic neonatal (I-II). Med. modernă 1996; 3(5-6):257-262 şi 310-314.

EXLEY A.R., COHEN J.: Monoclonal Antibody to TNF in Severe Septic Shock. Lancet 1990; 335:1275-1277.

FAHLEY T., LISTER G.: Oxygen Transport in Low Cardiac Output States. J. Crit. Care 1987; 2:288-305.

GIRARDINE, GRAU G.E., DAYER J.M.: Tumor Necrosis Factor and Interleukin 1 in the Serum of Children with Severe Infectious Purpura. New Engl. J. Med. 1988; 319: 397-400.

HYDE R.M.: Immunology. Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, London, 1995, p. 180-185.

LISTER G.: Shock. In G. Emmanouilides (ed.): Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Williams & Wilkins, 1995, p. 1725-1746.

PERKIN R.M., LEVIN D.L.: Shock in Pediatric Patient. J. Pediatr. 1982; 101:163-169.

SÁEZ-LLORENS X., Mc CRACKEN Jr.: Sepsis Syndrome and Sepsis Shock in Pediatrics; Current Concepts of Terminology, Pathophysiology and Management. J. Pediatr. 1993; 123(4):497-503.

WEINBERG J.R., BOYLE P., MEAGER A., GUZ A.: Lipopolisaccharide Tumor Necrosis Factor and Interleukin 1 Interact to Cause Hypotension. J. Lab-Clin. Med. 1992; 120:205-211.

WEISMAN L.E.: Intravenous Immune-Globulin Prophylaxis of Late-Onset Sepsis in Premature Neonates. J. Pediatr. 1994; 125:922-930.

WILLIAMS P.A.: Tumor Necrosis Factor by Human Cells in Vitro and Vivo, Induced by Group B Streptococci. J. Pediatr. 1993; 123(2):292.

ZIEGLER E., FISHER C., SPRUNG C.: Treatment of Gram Negative Bacteriemia and Septic Shock with Ha 1a-Human Monoclonal Antibody Against Endotoxin. New Engl. J. Med. 1991; 324:429-436.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SISTEMICĂ

Silvia Mătăsaru

Introducere: hipertensiunea arterială (HTA) este, probabil, cea mai importantă problemă de sănătate publică la vârsta adultă în ţările dezvoltate. Prezentă la aproximativ 10% din populaţia generală, reprezintă factorul de risc major pentru afectarea vasculară coronariană, cerebrală şi renală, fiind o importantă cauză de mortalitate. Deşi este relativ rară în copilărie, ea suscită din plin interesul pediatrilor, din mai multe motive:

– sunt tot mai multe voci care susţin că debutul HTA esenţiale a adultului este în copilărie şi, deci, evoluţia sa spre agravare ar putea fi prevenită sau atenuată prin înlăturarea factorilor de risc şi un control terapeutic adecvat al persoanelor vizate;

– în cazul HTA secundare (cea mai frecventă la copil) corectarea cauzei o poate vindeca;

– încă din 1988, grupul de experţi OMS consideră că măsurile de prevenire a bolilor cardiovasculare trebuie să vizeze mai ales grupul de vârstă cuprins între naştere şi 20 ani.

Prevalenţă: măsurarea de rutină a presiunii arteriale la copilul peste 3 ani a arătat o incidenţă a hipertensiunii arteriale între 1-3%, mult mai mică decât la adult (10-15%). Frecvenţa creşte cu vârsta. Dacă la copilul mic este mai frecventă HTA secundară, după 10 ani se pare că ponderea HTA primare creşte, înregistrând cele mai mari procente la adolescenţi, în special la cei care au o rudă de gradul I hipertensivă sau sunt supraponderali. În 85% din cazurile de HTA la copil, este vorba de HTA secundară (unor boli renale, suprarenale, cardiace).

Definiţie şi clasificare: hipertensiunea sistemică este o stare patofiziologică în care presiunea sanguină (sistolică şi/sau diastolică) se menţine constant peste limita superioară a normalului ca urmare a tulburării mecanismelor de reglare a presiunii arteriale. Deoarece presiunea sanguină creşte cu vârsta şi are o variabilitate individuală considerabilă, sunt mari dificultăţi în definirea HTA la copil. Diagnosticul (neîndoielnic în HTA severă) este dependent de o definiţie arbitrară a limitelor superioare ale presiunii sanguine normale. În 1976 Comitetul de experţi OMS a stabilit o limită arbitrară pentru adult: 140/90 mmHg, limită propusă şi de Societatea Internaţională de Hipertensiune în 1993. În raportul „Second Task Force on Blood Pressure Control in Children" (1987), a fost stabilită harta percentilelor pentru diferite presiuni sanguine pentru vârstă, de la naştere la 18 ani, iar pentru greutate, la întrunirea de lucru a British Hypertension Society (de Swiet şi colab., 1989). Grupul american a sugerat ca nivele mai mari de percentila 95 pentru vârstă să fie considerate HTA semnificativă (tabelul 9.XX şi fig. 9.74).

Limita superioară a normalului fiind percentila 90, valorile cuprinse între percentilele 90 şi 95 sunt considerate normal „înalte".

TABELUL 9.XX

CLASIFICAREA HTA LA COPII ŞI TINERI (după Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987)

Vârsta	*„High" normal (mmHg)*	*HTA semnificativă (mmHg)*	*HTA severă (mmHg)*
nou-născuţi 0-7 zile 8-30 zile		 TAs: 96-105 TAs: 104-109	 TAs ≥ 106 TAs ≥ 110
1 lună-2 ani	TAs: 104-111 TAd: 70-73	TAs: 112-117 TAd: 74-81	TAs ≥ 118 TAd ≥ 82
3-5 ani	TAs: 108-115 TAd: 70-75	TAs: 116-123 TAd: 76-83	TAs ≥ 124 TAd ≥ 84
6-9 ani	TAs: 114-121 TAd: 74-77	TAs: 122-129 TAd: 78-85	TAs ≥ 130 TAd ≥ 86
10-12 ani	TAs: 122-125 TAd: 78-81	TAs: 126-133 TAd: 82-89	TAs ≥ 134 TAd ≥ 90
13-15 ani	TAs: 130-135 TAd: 80-85	TAs: 136-143 TAd: 86-91	TAs ≥ 144 TAd ≥ 92
Adolescenţi (16-18 ani)	TAs: 136-141 TAd: 84-91	TAs: 142-149 TAd: 92-97	TAs ≥ 150 TAd ≥ 98

TAs = tensiune arterială sistolică; TAd = tensiune arterială diastolică

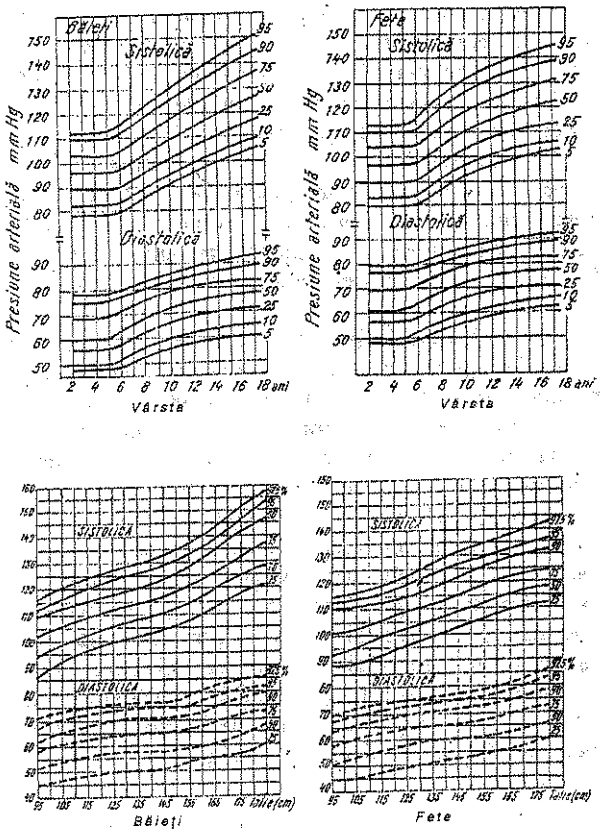


Fig. 9.74 – Variaţiile valorilor tensiunii arteriale în funcţie de talie, vârstă şi sex (după Stoenescu).

Pe de altă parte, cel de-al VI-lea raport al Joint National Committee for Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure a stabilit o nouă delimitare între valorile normale şi cele patologice la adulţii peste 18 ani, în funcţie de modalitatea de măsurare a TA (tabelul 9.XXI). Se consideră a fi normale valorile sub 130/85 mmHg, riscul cardiovascular fiind absent la valori sub 120/80 mmHg. Dacă se foloseşte monitorizarea ambulatorie a TA (MATA) timp de 24 ore, valoarea limită dintre normal şi patologic este mai redusă, variind în funcţie de perioada de zi sau noapte (când este şi mai mică). Comparând cele două tabele, se observă că, cel puţin pentru definirea limitei superioare a valorilor tensionale normale, copilul mare (peste 13 ani) se comportă ca un adult. O formulă aproximativă pentru calculul TA la copil este:

$$TA = 80 + 2x \pm 10\text{-}20 \text{ mmHg}$$

unde: x = vârsta în ani.

Clasificarea HTA se poate face după mai multe criterii:

– *gravitate:* normal „înaltă", semnificativă, severă (tabelele 9.XX şi 9.XXI);

– *etiologie* (tabelul 9.XXII);
- secundară (80-85% din cazuri);
- esenţială (15-20% din cazuri, fără o cauză organică evidentă);

– *durată* (tabelele 9.XXII şi 9.XXIII):
- tranzitorie (intermitentă) – cu durata sub 2 luni;
- persistentă.

TABELUL 9.XXI

CLASIFICAREA TA PENTRU ADULŢII PESTE 18 ANI (după Harrison's, 1996)

Categoria	*TA sistolică (mmHg)*	*TA diastolică (mmHg)*
Normală	<130	< 85
Normal „înaltă"	130-139	85-89
Hipertensiune		
Stadiul I (uşoară)	140-159	90-99
Stadiul II (moderată)	160-179	100-109
Stadiul III (severă)	180-209	110-119
Stadiul IV (f. severă)	> 210	>120

TABELUL 9.XXII

CONDIŢII ASOCIATE CU HTA TRANZITORIE SAU INTERMITENTĂ LA COPIL (după Nelson, 1996)

Renale
1. Glomerulonefrite acute postinfecţioase;
2. Purpură anafilactoidă (Schönlein-Henoch) cu nefrită;
3. Sindrom hemolitic-uremic;
4. Necroză tubulară acută;
5. După transplant renal (imediat sau în timpul episodului de rejecţie);
6. După transfuzie sanguină la pacienţi cu azotemie;
7. Hipervolemie;
8. După proceduri chirurgicale pe tractul genitourinar;
9. Pielonefrită;
10. Traumatism renal;
11. Infiltrarea leucemică a rinichilor;
12. Uropatie obstructivă asociată cu boala Crohn.

Medicamente şi otrăvuri
1. Cocaină;
2. Contraceptive orale;
3. Agenţi simpatomimetici;
4. Amfetamine;
5. Fenciclidine;
6. Corticosteroizi şi ACTH;
7. Tratament cu ciclosporină posttransplant;
8. Licorice (acid glycyrrhizic);
9. Plumb, mercur, cadmiu, thaliu;
10. Întreruperea antihipertensivelor (clonidină, metildopa, propranolol);
11. Intoxicaţie cu vitamina D.

Sistem nervos central şi autonom
1. Presiune intracraniană crescută;
2. Sindrom Guillain-Barré;
3. Arsuri;
4. Disautonomie familială;
5. Sindrom Stevens-Johnson;
6. Leziuni de fosă posterioară;
7. Porfirie;
8. Poliomielită;
9. Encefalite.

Diverse
1. Preeclampsie;
2. Fracturi ale oaselor lungi;
3. Hipercalcemie;
4. Reparaţie postcoarctaţie;
5. Transfuzie leucocitară;
6. Oxigenare prin membrana extracorporală;
7. Obstrucţie cronică a căilor respiratorii superioare.

TABELUL 9.XXIII

CONDIŢII ASOCIATE CU HTA CRONICĂ LA COPII (după Nelson, 1996)

Renale
1. Pielonefrită cronică;
2. Glomerulonefrite cronice;
3. Hidronefroză;
4. Rinichi displazic congenital;
5. Rinichi polichistic;
6. Chist renal solitar;
7. Nefropatie de reflux vezicoureteral;
8. Hipoplazie segmentară (Ask-Upmark Kidney);
9. Obstrucţie ureterală;
10. Tumori renale;
11. Traumatism renal;
12. Deteriorare prin rejecţie posttransplant;
13. Deteriorare postiradiere;
14. LES (alte boli de colagen).

Vasculare
1. Coarctaţia aortei toracice sau abdominale;
2. Leziuni ale arterelor renale (stenoză, displazie fibromusculară, tromboză, anevrism);
3. Cateterizarea arterei ombilicale cu formare de tromb;
4. Neurofibromatoză (îngustare intrinsecă sau extrinsecă a lumenului vascular);
5. Tromboza venei renale;
6. Vasculite;
7. Şunt arteriovenos;
8. Sindrom Williams-Beuren.

Endocrine
1. Hipertiroidism;
2. Hiperparatiroidism;
3. Hiperplazie adrenală congenitală (deficit de 11 beta-hidroxilază şi 17-hidroxilază);
4. Sindrom Cushing;
5. Aldosteronism primar;

TABELUL 9.XXIII (continuare)

6. Hiperaldosteronism supresibil prin dexametazonă;
7. Feocromocitom;
8. Alte tumori de creastă neurală (neuroblastom, ganglioneuroblastom, ganglioneurom);
9. Nefropatie diabetică;
10. Sindrom Liddle.

Sistem nervos central

1. Masă intracraniană;
2. Hemoragie;
3. Urmări ale unor injurii cerebrale;
4. Tetraplegie.

HTA esenţială

- cu renină scăzută;
- cu renină normală;
- cu renină crescută.

J. L. André şi J. P. Deschamp au publicat în 1980, 1986 următoarea clasificare în funcţie de percentilele pentru talie şi vârstă:

– TA normală – până la percentila 95;

– TA normal „înaltă" – între percentilele 95-97,5;

– HTA „limită" (moderată) – percentila 97,5 + 10 mmHg;

– HTA „certă" – ≥ percentila 97,5 + (10-30 mmHg);

– HTA „ameninţătoare" – ≥ percentila 97,5 + ≥ 30 mmHg.

Indiferent de ce clasificare folosim, prezenţa la copil a unei TA > 180/110 mmHg reprezintă o urgenţă hipertensivă, fiind încadrată în HTA „malignă" sau „ameninţătoare".

Evoluţia naturală a presiunii arteriale la copil: nou-născutul normal, sănătos are o TAs de 60 mmHg şi o TAd de 40 mmHg. Există o creştere gradată în raport cu vârsta copilului, pubertatea marcând o oarecare instabilitate a TA, acesta fiind momentul când HTA la limită („de halate albe") este cea mai frecventă.

Studiile populaţionale începute la vârsta copilăriei şi continuate pe aceiaşi indivizi la vârsta adultă au arătat că mulţi indivizi au tendinţa de a se menţine în acelaşi culoar valoric, odată cu trecerea timpului. Acest efect „tracking" a fost demonstrat şi prin calculul quartilelor sau quintilelor distribuţiei statistice pentru TAs şi TAd (corelaţiile fiind mai mari pentru TAs). În studiile publicate până în prezent, corelaţiile sunt cu atât mai bune cu cât prima determinare a TA, ca valoare de referinţă, s-a făcut la o vârstă mai mare.

Se pare că, dacă la un moment al copilăriei (de obicei mai apropiat de pubertate), copilul se înscrie într-un culoar cu valori tensionale mai mari, are şanse mai mari de a dezvolta HTA la vârsta de adult. De asemenea, valorile tensionale normal „înalte", deşi se consideră ca limita superioară a normalului, au dovedit un risc crescut pentru dezvoltarea ulterioară a HTA sistemice semnificative sau severe, cu apariţia unor complicaţii invalidante sau letale (ca infarct miocardic, accident vascular cerebral). Acest lucru implică o dispensarizare a acestor copii pentru a se putea interveni profilactic şi nu curativ.

Tendinţa generală pentru presiunea sanguină a copilului de a rămâne la nivelul aceleiaşi percentile în timpul copilăriei şi adolescenţei sugerează că, dacă HTA are debutul în copilărie, ar fi posibil în acest fel să identificăm un individ potenţial hipertensiv de la o vârstă tânără. Totuşi, pe datele actuale nu este întotdeauna posibil de a prezice care copil va deveni un adult cu HTA, deoarece până la 1/3 din copiii hipertensivi pot deveni normotensivi după o urmărire de câţiva ani. A trecut insuficient timp în studiile prospective ale copiilor hipertensivi pentru a putea determina dacă recunoaşterea precoce a HTA uşoare sau moderate va reduce incidenţa aterosclerozei mai târziu.

Măsurarea tensiunii arteriale (TA): întrucât în practica medicală numeroase erori provin din măsurarea incorectă a presiunii arteriale, începem cu recomandări privind măsurarea sa corectă la copil (atenţie la confortul pacientului şi calitatea echipamentului).

Presiunea arterială se măsoară după 5 minute de repaus, şezând sau culcat cu faţa în sus. Se efectuează 3 măsurători consecutive, luându-se în considerare media ultimelor două determinări. Valorile crescute ale TA trebuie confirmate la cel puţin două consultaţii separate, pentru a se putea stabili diagnosticul de HTA. Măsurătorile făcute ulterior pentru comparaţie trebuie efectuate în aceeaşi poziţie.

Se poate folosi un sfigmomanometru cu mercur sau aneroid, aparate oscilometrice (Dinamap) sau ultrasonice – Doppler (care pot fi folosite şi la sugar). Presiunea arterială ar trebui măsurată atât la braţe, cât şi la membrele inferioare (cel puţin cu o ocazie), pentru a se exclude coarctaţia de aortă.

Obişnuit, presiunea arterială se măsoară la braţul drept, cu pacientul relaxat. Manşeta este plasată pe braţ deasupra arterei brahiale. Se umflă manşeta până ce presiunea depăşeşte presiunea arterială şi pulsul radial nu se mai palpează. Diafragmul stetoscopului este plasat deasupra arterei brahiale, chiar sub manşetă. Se reduce încet presiunea manşetei până ce zgomotele Korotkoff pot fi auzite (faza 1): aceasta este presiunea sistolică. Presiunea se scădea până ce zgomotul Korotkoff devine brusc asurzit (faza 4), continuând până ce zgomotele dispar (faza 5). Presiunea diastolică este situată obişnuit la faza 5, deoarece această fază este mai bine reproductibilă şi mai aproape de presiunea diastolică intravasculară. Zgomotele Korotkoff pot

dispărea (faza 2) şi reapărea (faza 3) între presiunea sistolică şi diastolică (a nu se confunda faza 2 pentru presiunea diastolică sau faza 3 pentru presiunea sistolică).

Pentru copiii mici trebuie o atenţie specială la dimensiunea manşetei: punga manşetei de presiune trebuie să cuprindă aproape toată circumferinţa braţului, iar capetele sale nu trebuie să se suprapună; manşeta trebuie să acopere cel puţin 2/3 din lungimea braţului (sau coapsei). O manşetă prea mică dă rezultate false mai mari, iar prea mare va înregistra presiuni mai mici. Serviciile de pediatrie ar trebui echipate cu manşete de 3, 5, 7, 12 şi 18 cm, pentru a corespunde spectrului larg al dimensiunilor copilului.

Pentru determinarea presiunii arteriale la membrele inferioare, stetoscopul este plasat deasupra arterei poplitee; aceasta este obişnuit mai mare decât la braţe cu aproximativ 10 mmHg. În coarctaţia de aortă presiunea sanguină la membrele superioare este cu cel puţin 20 mmHg mai mare decât la membrele inferioare. La sugarul şi copilul mic neliniştit, la care pulsaţiile arteriale sunt greu de auscultat sau palpat, se poate folosi metoda flush. O manşetă de dimensiune adecvată este plasată în jurul braţului sau coapsei, sub manşetă se înfăşoară de jos în sus pe toată lungimea membrului o bandă elastică de cauciuc, până ce membrul devine alb (exsanguinat). După umflarea manşetei se desfăşoară banda elastică, apoi manşeta este dezumflată lent, presiunea sistolică corespunzând momentului în care membrul se recolorează în roz. Această valoare este puţin mai mică decât cea găsită prin metoda directă arterială sau ascultatorie.

Datorită faptului că *peste 1/2 din hipertensivi rămân necunoscuţi, evoluând mult timp asimptomatic,* unii autori consideră necesară „depistarea activă". Cei mai mulţi autori consideră că nu este necesar un screening al HTA la copil, dar este *obligatorie măsurarea TA la copilul peste 3 ani:*

1. care se prezintă la un *consult medical (ambulator sau în spital);*

2. cu ocazia *vizitelor profilactice de „bilanţ":* la 3 ani; la 6 ani (sau înaintea şcolarizării); la 11 ani (în clasa a V-a); la 14 ani (în clasa a VIII-a); la sfârşitul liceului.

Task Force on Blood Pressure Control in Children recomandă măsurarea TA anual după vârsta de 3 ani. *Sub 3 ani măsurarea TA este obligatorie* doar într-un context evocator pentru o afecţiune ce se însoţeşte de HTA secundară, adică în următoarele situaţii: coarctaţie de aortă, insuficienţă cardiacă de cauză neexplicată, convulsii sau alte tulburări neurologice, edeme, ascită, insuficienţă renală, tumoră abdominală sau orbitală, hipertermie, retard staturoponderal.

Presiunea sanguină normală reprezintă o reflectare a activităţii cardiace, rezistenţei vasculare periferice, a volumului sanguin şi a elasticităţii arteriale. Nu există o singură presiune arterială sau o limită a presiunii arteriale care să fie normală la toţi subiecţii şi în toate circumstanţele. Dacă la un adult în repaus presiunea sistolică nu depăşeşte 140-150 mmHg, iar cea diastolică 90 mmHg, la copil presiunea arterială creşte gradual cu vârsta şi este strâns corelată cu talia şi greutatea acestuia. În cursul adolescenţei apar creşteri semnificative şi, până la atingerea nivelelor mai stabile ale vârstei de adult, există multe variaţii temporare. Copiii cu greutate mai mare şi mai înalţi au presiuni sanguine mai mari decât cei mai puţin dezvoltaţi, încât în cazul unor valori între percentilele 90 şi 95 ar trebui luată în considerare talia (Swiet şi Dillon, 1989). Chiar la copiii de aceeaşi vârstă şi constituţie corporală există o variabilitate a presiunii arteriale, motiv pentru care sunt necesare totdeauna măsurări repetate pentru evaluarea pacientului cu hipertensiune.

Există o *variaţie diurnă* a presiunii arteriale, cea din timpul zilei fiind mai mare decât în cursul nopţii. *Anxietatea* (exemplu HTA de halate albe) şi *efortul cresc presiunea arterială.*

Variaţii ale presiunii sanguine: presiunea sistolică variază cu până la 10 mmHg între arterele brahiale dreaptă şi stângă. Ridicarea în picioare produce o uşoară reducere a presiunii sistolice (cu mai puţin de 20 mmHg) şi o creştere a presiunii diastolice (sub 10 mmHg).

Când există un ritm cardiac neregulat (exemplu, fibrilaţie) presiunea sanguină este variabilă. Deoarece presiunea sanguină fluctuează la majoritatea persoanelor, fie că sunt normotensive sau hipertensive, ea trebuie măsurată de mai multe ori înainte de a fi declarată crescută. Populaţiile de origine africană au presiuni mai mari decât caucazienii.

Dacă există o îndoială asupra validităţii măsurării presiunii arteriale, monitorizarea presiunii sanguine ambulatorii oferă o evaluare noninvazivă în cursul activităţii zilnice normale, înlăturând problema HTA de halate albe.

Pentru interpretarea corectă a valorilor obţinute la examenul fizic sunt necesare referinţe standard (vezi fig. 9.74).

Etiopatogenia HTA: deşi s-a avansat în înţelegerea fiziopatologiei creşterii presiunii arteriale, în 90-95% din cazuri etiologia hipertensiunii rămâne necunoscută (hipertensiune primară sau esenţială). Când cauza poate fi explicată de o boală asociată, HTA se consideră a fi secundară.

HTA esenţială este recunoscută mai frecvent la adolescenţi şi pare a avea o agregare familială. În lipsa unei etiologii certe, se acordă o atenţie deosebită factorilor de risc. HTA esenţială se caracterizează printr-o mare *heterogenitate patogenică.* În iniţierea, menţinerea şi progresia bolii intervin o multitudine de factori patogenici, care se intercorelează. Copiii normotensivi provenind din *părinţi hipertensivi* pot avea răspunsuri fiziologice anormale (similare cu ale părinţilor) când sunt supuşi la stres sau sarcini competitive; de asemenea, excretă nivele urinare mai mari de metaboliţi ai catecolaminelor (responsivitate modificată a SN simpatic) sau răspund la încărcarea cu Na printr-un câştig ponderal mai mare şi creşterea presiunii sanguine.

Multe studii susţin că *ereditatea* este *multifactorială* sau că există mai multe defecte genetice, fiecare având presiunea sanguină crescută ca una din expresiile sale fenotipice. Nu s-a putut demonstra o transmitere genetică de tip mendelian, în schimb se pot transmite genetic diferite anomalii celulare care intervin în patogenia HTA. Studierea

familiilor cu gemeni mono- sau dizigoţi întăreşte aceste observaţii. Comparând TA a copiilor născuţi din *mame cu HTA în cursul sarcinii,* Hanson şi colab. au găsit la aceştia valori superioare celor ale copiilor născuţi din mame fără HTA. Se pare că există o corelaţie negativă între *greutatea la naştere* şi presiunea arterială sistolică (Law şi colab.) şi una pozitivă între *greutatea crescută a placentei* şi apariţia HTA. Studierea familiilor cu copii naturali şi adoptaţi a arătat că *mediul de viaţă comun* joacă un rol mai mare la copil decât la adult. Aceste studii sugerează că 65% din corelaţiile observate între rude se datorează eredităţii, iar 35% mediului de viaţă familial comun *(„stilului de viaţă").*

Au fost implicaţi în dezvoltarea HTA un număr de *factori de risc,* incluzând: obezitatea, stresul, aportul alimentar crescut de sare, consumul de alcool, fumatul (via eliberare de noradrenalină la nivelul terminaţiilor nervoase adrenergice), diabetul zaharat, dislipidemiile, inactivitatea fizică (frecventă în ultima perioadă la copilul mare), numărul membrilor de familie, aglomeraţia, istoricul familial de boli cardiovasculare cu decese la vârste tinere, factori consideraţi importanţi în societăţile mai bogate şi pe măsura creşterii vârstei pacientului.

Deprinderi nesănătoase, ca *alcoolismul şi fumatul* apar chiar în timpul copilăriei, la vârste din ce în ce mai mici, în mediile defavorizate.

Factorul de mediu care s-a bucurat de cea mai mare atenţie a fost *aportul de sare.* Faptul că numai 60% dintre hipertensivi răspund la creşterea aportului de sare ilustrează natura heterogenă a populaţiei cu HTA esenţială. Consumul crescut de sare reprezintă un factor de risc doar dacă se corelează cu anomalii genetice (defect în excreţia renală de sare, afectarea transportului transmembranar al Na). Puţinele studii la copil au dat rezultate contradictorii.

De mult timp se ştie că *obezitatea* se asociază cu HTA şi reducerea greutăţii ameliorează controlul tensional. Cei mai vulnerabili sunt copiii şi adolescenţii obezi. A fost incriminată producerea de către adipocit a angiotensinogenului.

Stresul sever şi prelungit, mai ales asociat cu alţi factori de risc, poate conduce la apariţia HTA. Cei mai vulnerabili sunt copilul mare şi adolescentul, prin solicitarea psihică şi emoţională proprie vârstei, prin stresul creat de numeroase examene cu implicaţie în realizarea lor viitoare (capacitate, bacalaureat, admitere la facultate), prin stările conflictuale „părinte-copil" prezente la aceste vârste datorită diferenţei dintre generaţii. Studiile lui M. Friedman şi colab. au conturat un „model comportamental tip A" (frecvent la indivizii cu HTA): persoane ambiţioase, ce doresc afirmarea, puterea, fiind în permanentă luptă cu timpul. Acest tip de personalitate începe să se contureze încă din perioada de preşcolar (Matthews K. A. şi colab.), instituirea timpurie a unor programe educaţionale adecvate putând avea rol în prevenţia HTA la viitorul adult.

Factorii hemodinamici: în HTA esenţială se produce tulburarea relaţiei dintre debitul cardiac şi rezistenţa vasculară totală (RVT). Adolescenţii cu HTA esenţială pot progresa de la un status cu debit cardiac crescut şi rezistenţă vasculară sistemică normală spre pattern-ul adult, cu debit cardiac normal şi rezistenţă vasculară sistemică crescută.

Factorii neurogeni: sistemul nervos simpatic ocupă o poziţie cheie, hiperreactivitatea simpatică producând creşteri tranzitorii ale TA la individul normal şi creşteri paroxistice la indivizi cu HTA cronică stabilă (traduse clinic prin tahicardie, ritm cardiac labil, transpiraţii, dermografism pozitiv, labilitatea valorilor tensionale). Se observă în special la adolescenţi şi adulţi tineri, în stadiile de început ale HTAE (hipertensiune arterială esenţială.

Cu avansarea în vârstă, apare o diminuare a sensibilităţii baroreceptoare cu readaptarea arcului baroreflex la un nivel mai ridicat al TA.

Anomaliile transportului transmembranar de ioni au fost studiate în special pentru Na^+, dar şi pentru Cl^-, Ca^{++}, K^+, Mg^{++}. Acumularea de Na^+ intracelular şi apoi de Ca^{++} în fibra musculară netedă ar produce o reactivitate vasculară crescută la agenţii vasoconstrictori umorali şi neurogeni.

Peptidele natriuretice atriale stimulează excreţia Na la nivelul rinichiului, rolul lor în dezvoltarea HTA fiind în curs de investigare.

Dacă luăm în considerare *sistemul renină-angiotensină-aldosteron,* acest profil poate fi foarte variabil la adultul cu HTAE: renină crescută (15-20%), normală (50-60%) sau scăzută (20-30%). Deşi nu au fost realizate studii similare ample la adolescenţii cu HTA primară, s-a observat că HTA hiperreninemică dominată de vasoconstricţie şi RVT crescută se întâlneşte în special la tinerii care prezintă şi o hiperreactivitate a sistemului nervos simpatic.

Creşterea concentraţiei de insulină care apare la hipertensivul obez şi/sau diabetic produce HTA prin: creşterea absorbţiei renale de Na, creşterea activi-

tăţii sistemului nervos simpatic, stimularea hipertrofiei vasculare (creşte RVT).

Modificările structurale vasculare în HTAE constau într-un proces de:

– ateroscleroză accelerată (proces primar intimal);

– remodelare vasculară, a cărui apariţie permanentizează şi agravează evoluţia HTA.

Studii recente au demonstrat că remodelarea vasculară intervine precoce în HTA, iar în unele HTA experimentale precedă alterarea homeostaziei presionale. Se produc:

- creşterea grosimii mediei prin hipertrofia celulelor musculare netede (CMN), cu îngustarea lumenului vascular şi creşterea raportului perete/lumen în vasele de rezistenţă;
- rarefacţie microvasculară, cu reducerea diametrului intern şi extern al vasului;
- modelarea structurală a aortei şi a vaselor mari (îngroşarea mediei prin hipertrofia CMN vasculare şi modificări ale matricei).

Remodelarea vasculară include 4 procese celulare: creştere, apoptoză (moartea celulară programată genetic), migrarea celulară şi degradarea matricei extracelulare.

Endoteliul vascular: sunt date care pledează pentru existenţa unei disfuncţii endoteliale în HTA, cu rol esenţial în modificările funcţionale şi structurale apărute în vasele hipertensive. Endoteliul are un rol important în reglarea tonusului vascular prin producerea factorilor vasodilatatori şi vasoconstrictori, iar numeroase substanţe umorale acţionează asupra tonusului vascular prin intermediul endoteliului.

Substanţele cu efect vasodilatator produse de celulele endoteliale sunt:

- NO (oxidul nitric)/EDRF (factorul de relaxare derivat din endoteliu), produs ca urmare a fluxului sanguin şi a stresului de „forfecare"; are şi acţiune antihipertensivă;
- prostaciclina produce vasodilataţie prin relaxarea CMN vasculare;
- EDHF (factorul de hiperpolarizare derivat din endoteliu) produce relaxarea CMN vasculare.

Producerea acestor 3 factori vasodilatatori este stimulată de bradikinină prin activarea receptorilor β_2. Kininaza II, care degradează bradikinina, este identică cu ACE[1], astfel că administrarea inhibitorilor ACE produce vasodilataţie, atât prin reducerea angiotensinei II, cât şi prin efectul propriu al bradikininei.

Substanţele vasoconstrictoare produse în endoteliul vascular au şi efect mitogen, stimulând creşterea celulară:

- EDCF (factorul de contracţie derivat din endoteliu);
- endotelina I este cel mai puternic vasoconstrictor cunoscut (de 10 ori mai puternic decât angiotensina II) şi cu acţiune prelungită; are şi acţiune mitogenă asupra CMN;
- tromboxanul (TXA_2) şi prostaglandina H_2: tromboxanul stimulează şi creşterea celulară;
- angiotensina II generată prin SRA (sistemul renină-angiotensină) local paracrin (vascular).

La procesul de remodelare participă toate structurile celulare vasculare (celule endoteliale, celule musculare netede, fibroblaşti) care sunt cuplate prin sistemele autocrine/paracrine. Celula endotelială joacă un rol predominant prin situaţia sa strategică de interfaţă între mediul sanguin şi peretele vascular. Ea joacă rol de senzor pentru semnalele hemodinamice şi umorale şi rol de celulă efectoare prin răspunsurile biologice (substanţe vasoactive, reglatori ai creşterii şi apoptozei, modulatori ai matricei extracelulare) care afectează funcţia şi structura vasculară. Există o corelaţie între factorii hemodinamici şi cei vasoactivi produşi local. Creşterea fluxului stimulează producerea NO şi a prostaciclinei şi scade producerea de endotelină, iar stresul tensil stimulează producerea endotelinei, EDCF şi PDGF (platelet derived growth factor).

Moleculele vasoconstrictoare stimulează creşterea celulară, pe când cele vasodilatatoare o inhibă. Aceeaşi acţiune inhibitoare asupra creşterii celulare o au şi peptidele natriuretice atriale (ANP) şi peptidul natriuretic şi heparin sulfatul produse de endoteliu.

În HTA genetică alterarea structurală arteriolară se datorează hiperplaziei celulare şi remodelării, pe când în HTA renovasculară predomină hipertrofia CMN vasculare. HTA malignă se caracterizează prin necroza fibrinoidă a peretelui vascular. În multe cazuri se asociază HVS şi scleroză glomerulară hipertensivă, ca expresie a remodelării vasculare în aceste organe.

HTA secundară este mai frecventă la sugari şi copii mici decât HTA esenţială. Poate fi tranzitorie sau cronică (vezi tabelele 9.XXII şi 9.XXIII).

[1] ACE = enzime de conversie a angiotensinei.

Aceşti pacienţi nu trebuie ignoraţi din cel puţin 2 motive:

– corectarea cauzei poate vindeca HTA;

– aceste forme secundare ale bolii pot realiza o „pătrundere" în etiologia HTA esenţiale.

Etiologia variază cu vârsta:

– la nou-născut se asociază cel mai frecvent cu obstrucţia arterei renale prin trombi postcateterizare înaltă a arterei ombilicale;

– între 1-10 ani domină cauzele renale, urmate de cele vasculare şi endocrine;

– după 10 ani începe să apară şi HTAE (adolescenţii cu HTAE au presiuni diastolice > percentila 95 pentru vârstă). În 75-80% din cazuri HTA secundară este de cauză renală.

HTA de cauză renală: mecanismele patogenice comune nefropatiilor parenchimatoase bilaterale sunt:

- ischemia renală cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron;
- expansiunea volemică prin retenţie de sare şi apă;
- scăderea producţiei de bradikinină cu acţiune vasodilatatoare.

O parte din copiii cu pielonefrite cronice nu dezvoltă HTA până ce nu devin azotemici, alţii au HTA în cursul unui episod acut, infecţia pur şi simplu ar demasca o HTAE (A. Pruitt, 1998).

Reducerea ratei de filtrare glomerulară din nefrite are ca rezultat acumulare de sare şi apă, în timp ce masele lezionale (chisturi, tumori, hematoame) pot deteriora perfuzia unei porţiuni a rinichiului (ischemie locală), stimulând astfel producţia de renină de către aparatul juxtaglomerular.

Tumora Wilms şi tumora cu celule juxtaglomerulare (hemangiopericitomul) secretă renină sau o substanţă presoare fără control feed-back. Dintre colagenoze, poliarterita nodoasă (necroză fibrinoidă arterială) şi sclerodermia (leziuni arteriale de tip proliferativ) evoluează cu HTA severă. În stadiul terminal al insuficienţei renale cronice (indiferent de nefropatia generatoare), HTA este frecventă (prin expansiune volemică, activarea sistemului renină-angiotensină şi hiperactivitate adrenergică). HTA prezentă la 1/2 din transplantele renale are mecanisme multiple: stenoza de arteră renală la locul anastomozei, rejetul de transplant, doze mari de steroizi, exces de renină după nefropatia iniţială.

În leziunile renovasculare şi coarctaţia de aortă scăderea presiunii de perfuzie în arteriola renală aferentă stimulează secreţia de renină. Aceasta transformă angiotensinogenul în angiotensină I, care este rapid transformată în angiotensină II de către enzima de conversie (ACE), responsabilă şi de degradarea metabolică a kininelor vasodilatatoare. Angiotensina II este un vasoconstrictor puternic şi stimulează secreţia de aldosteron, ambele ducând la creşterea presiunii sanguine.

Endocrinopatiile: în hipertiroidie, stimularea simpatică excesivă determină tahicardie cu HTA sistolică prin creşterea debitului cardiac, presiunea diastolică fiind, obişnuit, normală.

Hipercalcemia, secundară hiperparatiroidismului sau altor cauze, produce HTA prin creşterea contractilităţii muşchiului neted vascular şi a miocardului, cât şi prin injuria parenchimului renal produsă de nefrolitiază şi nefrocalcinoză.

În tumorile corticosuprarenale (adenom) şi hiperplazia suprarenaliană bilaterală (hiperaldosteronism primar idiopatic), secreţia crescută de aldosteron duce la retenţie de Na^+, HTA şi pierdere de K^+. În sindromul Cushing, cortizolul aflat în exces determină retenţie hidrosalină (cu creşterea volemiei şi a debitului cardiac), hiperactivitatea sistemului renină-angiotensină (prin stimularea sintezei hepatice a angiotensinogenului) şi creşterea reactivităţii SNS (scade sinteza de prostaglandine în peretele arteriolar).

În sindromul adrenogenital, produs de deficienţa în 11- sau 17-hidroxilază, deoxicorticosteronul răspunde de retenţia de Na şi HTA rezultantă.

Tumorile secretante de catecolamine produc HTA datorită efectelor cardiace şi vasculare ale epinefrinei şi norepinefrinei. Copiii cu feocromocitom au mai frecvent HTA continuă decât intermitentă. Tumora, uni- sau bilaterală, poate fi în medulara suprarenală sau în alte celule cromafine. În alte tumori de creastă neurală (neuroblastom, ganglioneurinom) HTA este mai rară.

În sindromul Guillain-Barré, poliomielită, arsuri, sindromul Stevens-Johnson, în creşterea intermitentă a presiunii sanguine pare să joace un rol excesul de catecolamine.

Agenţii simpaticomimetici folosiţi ca decongestionante nazale, anorexigene şi stimulentele tulburărilor de atenţie produc vasoconstricţie periferică şi grade diferite de stimulare cardiacă.

Contraceptivele orale sunt o cauză comună de HTA la adolescente (estrogenii stimulează sinteza

hepatică de angiotensinogen, activând sistemul renină-angiotensină-aldosteron şi au un efect direct asupra retenţiei de apă şi sare). Incidenţa poate fi scăzută prin folosirea preparatelor moderne cu conţinut scăzut în estrogeni.

Nefrotoxicitatea *ciclosporinei* folosită ca imunosupresor plus adăugarea steroizilor explică HTA apărută după transplant cardiac, medular, renal, hepatic.

Acidul glycyrrhizic (arome, condimente) acţionează pe tubul renal distal similar cu aldosteronul.

Nivelele subtoxice de *Pb* influenţează tonusul vascular.

Inhalarea sau aplicarea pe mucoase a *cocainei* poate produce creşterea rapidă a TA, cu producerea de convulsii sau hemoragii intracraniene (creşte eliberarea de norepinefrină).

La bolnavii cu *diabet zaharat (tip I)* HTA apare după dezvoltarea nefropatiei diabetice şi a insuficienţei renale (posibil la copiii cu diabet de la vârste foarte mici, prost controlat).

Evaluarea bolnavului hipertensiv confirmat presupune:

– precizarea formei primare sau secundare a HTA;
– obiectivarea afectării organelor ţintă (cord, creier, rinichi);
– evaluarea gradului de severitate.

Manifestări clinice: în afara cazurilor când este foarte mare sau creşte rapid, HTA nu produce obişnuit simptome, descoperirea sa făcându-se în cadrul unui examen clinic de rutină (bilanţ sau înainte de o activitate sportivă). Când simptomele aduc pacientul la medic, ele se împart în 3 categorii:

1. legate de creşterea presiunii arteriale însăşi:
• cefalee occipitală, prezentă dimineaţa la trezire, diminuează spontan după câteva ore;
• ameţeli, oboseală, palpitaţii;
• iritabilitate crescută la copilul mic.
2. legate de boala vasculară hipertensivă:
• epistaxis, hematurie;
• estomparea vederii;
• slăbiciune, ameţeli (secundare ischemiei tranzitorii cerebrale);
• dispnee (insuficienţa cardiacă).
3. legate de boala de bază în cazul HTA secundare:
• creştere insuficientă (boli renale cronice);
• poliurie, polidipsie, hipotonie musculară (hiperaldosteronism);
• obezitate, labilitate emoţională (sindrom Cushing);
• cefalee, transpiraţii, tahicardie, palpitaţii (feocromocitom).

Istoricul cercetează o boală renală în trecut sau în prezent: boală febrilă intermitentă sugerând infecţie a tractului urinar (ITU), feocromocitom (episoade de palpitaţii, transpiraţii excesive, cefalee), aldosteronism (slăbiciune, poliurie), ingestie de medicamente (corticosteroizi, contraceptive orale). Trebuie cercetat şi un istoric familial de eclampsie, HTAE, boli coronariene sau cerebrovasculare la vârste relativ tinere, diabet zaharat.

Examenul fizic trebuie să nu omită palparea pulsului femural şi a regiunilor lombare (rinichi mărit în boala polichistică, tumori), auscultaţia abdomenului (paramedian deasupra ombilicului sau în flancuri) şi a regiunilor lombare pentru sufluri, sugerând stenoza arterelor renale. Obezitatea truncală, faciesul lunar, acneea, hirsutismul, vergeturile sugerează sindromul Cushing; erupţiile cutanate, edemele faciale şi periferice, „acuzele" articulare, febra, scăderea în greutate pledează pentru boli autoimune; petele „café-au-lait" şi nodulii adenofibromatoşi pentru boala Recklinghausen; tumora abdominală pentru tumora Wilms, neuroblastom, feocromocitom, rinichi polichistic; puls femural absent şi diferenţă între TA la membrele superioare şi inferioare, în favoarea membrelor superioare pentru coarctaţia de aortă.

Explorări paraclinice:

Examenul FO (fund de ochi) este obligatoriu, furnizând una din cele mai bune indicaţii asupra duratei HTA şi prognosticului, deoarece retina este singurul ţesut în care arterele şi arteriolele pot fi examinate direct.

Modificările FO în HTA:

• Stadiul I: îngustarea arteriolelor retiniene, venule uşor lărgite, Salus-Gunn gradul I.
• Stadiul II: accentuarea reflexelor arteriale, semnul încrucişării arteriovenoase (Salus-Gunn gradul II-III), îngustarea generală sau circumscrisă a arteriolelor.
• Stadiul III: modificările de la stadiul II + exsudate şi hemoragii.
• Stadiul IV: modificările de la stadiul III + edem papilar.

Investigarea de rutină a unui pacient cu HTA ar trebui să cuprindă:

– hemoleucogramă, electroliţi serici (Na^+, Cl^-, K^+, Ca^{2+});
– examen sumar de urină, urocultură;
– uree, creatinină, acid uric;
– glicemie;

– colesterol (eventual lipidogramă);
– radiografie toracică (cardiomegalie, incizuri costale în coarctaţia de aortă);
– ECG (HVS, HAS);
– echocardiografie (HVS, aprecierea performanţei diastolice şi sistolice a VS).

S-a sugerat că atunci când istoricul este negativ, iar examenul clinic şi testele de laborator preliminare sunt normale, nu mai sunt necesare alte investigaţii la copiii cu vârsta de 3-12 ani având o TAd < 90 mmHg sau de 13-18 ani cu o TAd < 100 mmHg (Forfar). American Task Force a sugerat investigarea şi tratamentul adecvat pentru cei cu o TAd > percentila 95. În funcţie de datele din istoric, examenul clinic şi rezultatele primelor investigaţii, acestea se pot extinde.

Pacienţii cu HTA severă, simptome sau retinopatie avansată necesită urgent investigaţii şi tratament. În general, cu cât pacientul este mai mic şi presiunea sanguină mai mare, cu atât este mai mare probabilitatea ca HTA să fie secundară, iar cauza subiacentă trebuie cercetată.

– Pentru cercetarea unei cauze renale se vor recomanda şi: clearance de creatinină, echografie renală, cistouretrografie micţională, UIV (urografie i.v.), scintigrafie renală, biopsie renală, ARP (activitatea reninei plasmatice), arteriografie renală.

În *HTA renovasculară:*
– renograma sub captopril a înlocuit UIV;
– echo Doppler al arterelor renale;
– arteriografia selectivă renală (esenţială pentru diagnostic);
– cercetarea reninei plasmatice în vena cavă inferioară şi în ambele vene renale.

În *coarctaţia aortei:* echo Doppler şi aortografie.

Cauzele endocrine sunt rare la copil, diagnosticul lor necesitând teste specifice:
• În feocromocitom:
– măsurarea metaboliţilor urinari, preferabil metanefrinele faţă de acidul vanilmandelic (AVM);
– catecolaminele plasmatice (când AVM şi metanefrinele sunt crescute);
– catecolaminele urinare;
– CT, RMN abdominal pentru localizarea tumorii;
– scanning cu (^{131}I) metaiodobenzilguanidină (cu absorbţie specifică la locurile activităţii simpatice).
• În hiperaldosteronismul primar:
– hipokaliemia (<3,2 mEq/l);
– pierdere urinară de K^+ >30 mmol/zi;
– aldosteron plasmatic crescut;
– ARP scăzută;
– CT sau RMN de suprarenale pentru diferenţierea adenomului de hiperplazie.
• În sindromul Cushing:
– cortizolul urinar;
– testul de supresie la dexametazonă al cortizolului plasmatic;
– CT, RMN hipofizar, suprarenal (pentru localizarea tumorii).
• În hipertiroidism: T_3, T_4, echo, scintigrafie tiroidiană.
• În sindromul adrenogenital:
– deficit 11-hidroxilază:
  • cresc deoxicorticosteronul şi 11-deoxicortizolul în ser;
  • scad cortizolul seric şi cataboliţii urinari;
– deficit 17-hidroxilază:
  • acumulare de corticosteron, deoxicorticosteron;
  • 17-cetosteroizi urinari absenţi.

Bilanţul funcţional permite încadrarea stadială conform clasificării OMS:
• Stadiul I: lipsa simptomelor şi a unor modificări organice obiective.
• Stadiul II:
– simptome: cefalee, ameţeli, tulburări de vedere;
– hipertrofie ventriculară stângă (echo, ECG, radiografie);
– FO gradele I-II: îngustare generalizată sau focală a arterelor retiniene.
• Stadiul III:
– simptome manifeste şi semne de atingere viscerală, ca: insuficienţă cardiacă stângă sau globală, accidente vasculare cerebrale, insuficienţă renală;
– FO gradul III.
• HTA malignă (formă specială ce poate apărea în HTAE sau secundară):
– manifestările din stadiul III + edem papilar (TAd ≥ 130 mmHg; FO gradul III-IV).
• HTA accelerată se defineşte ca o creştere recentă semnificativă peste nivelul HTA anterioare, asociată cu evidenţa unei injurii vasculare la examenul FO, dar fără edem papilar.

Evoluţie. Complicaţii. Prognostic: HTA netratată se asociază cu o scurtare de 10-20 ori a duratei de viaţă. Evoluţia bolii hipertensive este grevată de următoarele riscuri:

• accelerarea şi agravarea evoluţiei aterosclerozei;

• apariţia de: HVS (cu disfuncţie diastolică, apoi sistolică), cardiopatie ischemică, insuficienţă cardiacă, tulburări de ritm, moarte subită, disecţie de aortă, accidente vasculare cerebrale, arteriopatii cronice obliterante;

• apariţia unor efecte adverse metabolice datorate unor antihipertensive (scăderea toleranţei la glucoză, creşterea colesterolului, hipopotasemie).

Pentru HTA depistată precoce şi tratată corect, istoria naturală este semnificativ schimbată, în sensul reducerii morbidităţii şi mortalităţii corelate cu boala propriu-zisă.

Istoria naturală a HTAE detectată pentru prima dată în cursul adolescenţei este în curs de investigare şi probabil mulţi din pacienţi vor avea HTA şi la vârsta de adult.

Prognosticul HTA secundare este determinat de natura bolii primare şi de responsivitatea sa la tratamentul specific. Supravieţuirea în boala renală cronică este adesea determinată de răspunsul pacientului la programul de dializă şi transplant. La pacienţii cu HTA hiperreninemică, o diferenţă mai mare de 1,5:1 între activitatea reninei în venele celor 2 rinichi sugerează că rinichiul producător al nivelului mai mare este responsabil de HTA. Corecţia chirurgicală a leziunii de partea afectată poate produce ameliorarea sau dispariţia HTA.

Prognosticul după repararea coarctaţiei de aortă este variabil, TA putându-se normaliza sau rămâne crescută postoperator. Evoluţia pe termen lung a nou-născutului cu HTA ca o complicaţie a cateterizării arterei ombilicale este favorabilă. Puţini dintre aceştia necesită tratament mai mult de 12 luni.

Indiferent de cauză, funcţia cardiacă şi renală se deteriorează în cazul unei creşteri marcate a TA.

A trecut insuficient timp în studiile prospective ale copiilor hipertensivi pentru a se putea vedea dacă recunoaşterea precoce a HTA uşoare sau moderate va reduce incidenţa aterosclerozei la vârsta adultă.

Prevenirea HTAE:

Prevenţia primară (reducerea factorilor de risc) constă în:

– reducerea sării din alimentaţie (sub 5 g/zi);

– reducerea grăsimilor saturate din alimentaţie, corectarea hiperlipidemiei;

– reducerea excesului ponderal;

– adoptarea unui stil de viaţă sănătos, cu activitate fizică (jogging, înot) şi perioade de relaxare;

– descurajarea fumatului, alcoolismului;

– evitarea stărilor conflictuale, a stresului;

– avertizarea fetelor asupra efectelor hipertensive ale contraceptivelor.

Prevenţia secundară (a complicaţiilor HTA) are în vedere:

– stabilirea unui program terapeutic adaptat în funcţie de asocierea anumitor factori de risc, de afectarea organelor ţintă, de efectele secundare ale hipotensoarelor;

– folosirea medicamentelor cu administrare unică, pentru a creşte complianţa pacientului la tratament.

Abordarea populaţională a prevenirii HTAE implică programe educaţionale de masă, ca cel iniţiat la Sibiu de Dr. Nandris şi creşterea activităţii fizice prin programe şcolare.

Tratamentul HTA: iniţial, terapia nefarmacologică ameliorează cel mai bine adolescenţii cu HTAE la limită, având în vedere factorii citaţi ca importanţi în prevenţie. Reducerea greutăţii poate scădea TAs cu 5-10 mmHg şi TAd cu 5 mmHg, iar scăderea ingestiei de sare cu 5 mmHg. Exerciţiile aerobice şi-au dovedit şi ele eficienţa în reducerea TA. Fetele trebuie avertizate asupra efectelor hipertensive ale contraceptivelor orale.

Tratamentul medicamentos se va prescrie în cazul în care pacientul nu cooperează în abordarea nefarmacologică sau reducerea TA nu este adecvată. Un mare număr de medicamente este folosit în prezent (tabelul 9.XXIV), acest lucru reflectând dificultatea de a găsi un singur medicament care să scadă eficient TA fără a produce efecte secundare.

Ar trebui ales un program terapeutic care să corecteze specific tulburarea care produce creşterea TA, ca de exemplu: spironolactonă în hiperaldosteronismul primar; inhibitori ai ACE în HTAE cu renină crescută, în HTA secundară bolilor renovasculare sau parenchimatoase renale, în tromboza vaselor renale la nou-născut. Agenţii α-blocanţi sunt benefici la pacienţii cu tumori de creastă neurală şi nivel circulant crescut al catecolaminelor. La astfel de pacienţi sunt necesare şi β-blocante pentru controlul ratei cardiace sau se foloseşte blocadă dublă α, β cu labetalol. Blocada simpatică cu labetalol este eficace şi la pacienţii care prezintă o stimulare marcată a sistemului cardiovascular prin doze mari de cocaină. Diureticele şi β-blocantele pot conduce la

TABELUL 9.XXIV

MEDICAMENTE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL HTA

Locul acţiunii	*Medicamentul*	*Doza*	*Indicaţii*	*Contraindicaţii, precauţii*	*Efecte secundare frecvente sau specifice*
DIURETICE					
Tub renal	1. **Tiazide** (de exemplu: hidroclorotiazida)	1-2 mg/kg corp/zi	HTA medie; ca adjuvant în tratamentul HTA moderate şi severe	Diabet zaharat (DZ), hiperuricemie, aldosteronism primar	Depleţie de K, hiperuricemie, hiperglicemie, hipercolesterolemie, dermatită, purpură, depresie, hipercalcemie
	2. **De ansă** *Furosemid*	i.v: 0,5-2 mg/kg/zi în 2 prize oral: 2 mg/kg la 4-6 h	HTA medie; ca adjuvant în HTA severă sau malignă, în special în insuficienţa renală	Hiperuricemie, aldosteronism primar	*Depleţie de K*, hiperuricemie, hiperglicemie, hipocalcemie, discrazie sanguină, rash, greţuri, vărsături, diaree, alcaloză
	3. **Economisitoare de K** *Spironolactonă* Triamteren Amilorid	2-3 mg/kg/zi, în 3 prize ad: oral: 50-100 mg de 1-2 ori/zi ad: oral: 5-10 mg/zi	HTA produsă de hipermineralocorticoidism; ca adjuvant în tratamentul cu tiazide	Insuficienţă renală	Hiperkaliemie, diaree, ginecomastie, neregularităţi menstruale Hiperkaliemie, greţuri, vărsături, crampe la membrele inferioare, nefrolitiază
AGENŢI ANTIADRENERGICI					
Central (pe centrul vasomotor)-α_2-receptori	Clonidina Guanabenz Guanfacina α-Metildopa	(3-5 μg/kg/doză, 3-4 prize) ad.: oral: 4-16 mg, 2×/zi ad.: oral: 1-2 mg zilnic 10 mg/kg/24 h şi se creşte	HTA medie la moderată, boală renală cu HTA HTA malignă (i.v.)	 Feocromocitom, boală hepatică (i.v.), în adm. IMAO	Hipotensiune posturală, somnolenţă, gură uscată, rebound HTA după scăderi importante ale dozei, insomnie Hipotensiune posturală, sedare, oboseală, diaree, febră, ginecomastie, test Coombs + (ocazional asociat cu hemoliză), hepatită cronică, colită ulceroasă, sindrom lupus-like.
Ganglioni autonomi (blocante)	Trimetafan	ad: i.v.: 1-6 mg/min	HTA severă sau malignă	Boală coronariană severă, insuficienţă cerebrovasculară, DZ (cu terapie hipoglicemiantă), glaucom, prostatism	Hipotensiune posturală, simptome vizuale, gură uscată, constipaţie, retenţie acută de urină, impotenţă
Terminaţii nervoase	Alcaloizi de Rauwolfia: Rezerpina Guanetidina Guanadrel	 ad: oral: 0,05-0,25 mg/zi ad: oral: 10-150 mg/zi ad: oral: 5-50 mg×2/zi	 HTA medie-moderată la pacienţii tineri HTA moderată-severă HTA moderată-severă	Feocromocitom, ulcer peptic, depresie Feocromocitom, boală coronariană severă, insuficienţă cerebrovasculară	*Depresie, coşmaruri nocturne congestie nazală*, diaree *Hipotensiune posturală*, retenţie de apă, astm, bradicardie, gură uscată, diaree
α_1-**receptori** (blocante)	Fentolamina Fenoxibenzamina Prazosin Terazosin Doxazosin	i.v.: 0,1 mg/kg/doză, max 5 mg (1 h) oral: 1-5 mg/24 h în 2 prize oral: 0,1-0,4 mg/kg pe zi în 3 prize, sau 1 mg iniţial, crescut progresiv ad: oral: 1-20 mg/zi ad: oral: 1-8 mg/zi	Feocromocitom suspectat sau dovedit HTA medie la moderată	Boală coronariană severă	*Tahicardie*, slăbiciune, ameţeli, flushing Hipotensiune posturală, tahicardie, miază, congestie nazală, uscăciunea gurii Hipotensiune ortostatică la prima doză, sincopă brutală, cefalee, sedare, ameţeli, tahicardie, retenţie fluide, efect anticolinergic

TABELUL 9.XXIV (continuare)

β-receptori (blocante)	**Neselective:**				
	Propranolol	oral: 1-8 mg/kg/zi în 3 prize i.v.: 0,025-1 mg/kg/doză	HTA medie-moderată (în special în absenţa unei circulaţii hiperdinamice)	Insuficienţă cardiacă congestivă, DZ (sub tratament hipoglicemiant), în cursul administrării IMAO, sick sinus, sindrom bloc cardiac gradul II-III	*Ameţeli,* depresie, *bradicardie, bronhospasm,* greţuri, vărsături, diaree, constipaţie, insuficienţă cardiacă, oboseală, fenomen Raynaud, halucinaţii, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, psoriazis
	Nadolol	ad: oral: 20-120 mg/zi			
	β_1-cardioselective:				
	Metroprolol	ad: oral: 1-8 mg/kg/zi			
	Atenolol	oral: 1-8 mg/kg/zi			
	Carteolol	ad: oral: 2,5-10 mg/zi			Bradicardie în repaus mai puţin ca alte β-blocante
	Pindolol	ad: oral: 5-30 mg ×2/zi			
	Acebutolol	ad: oral: 200-600 mg × 2/zi			
α + β receptori	**Labetalol**	p.i.v: 2 mg/min i.v.: 0,2-3 mg/kg/h oral: 2-20 mg/kg în 2 prize			Similar cu ale β-blocantelor, cu mai multe efecte posturale
VASODILATATOARE					
Muşchi neted vascular	Hidralazină	oral: 1-8 mg/kg i.v.: iniţial 1-2 mg/kg în bolus, întreţinere: 0,15-0,3 mg/kg	Ca adjuvant în tratamentul: HTA moderată la severă- p.o. HTA malignă-i.v./i.m.	Lupus eritematos, boală coronariană severă	Cefalee, *tahicardie,* anorexie, greţuri, vărsături, diaree, sindrom lupus-like, rash, edeme
	Minoxidil	oral: 0,1-2 mg/kg/24 h, max. 50 mg/24h	HTA severă	Boală coronariană severă	Tahicardie, retenţie fluide, asprirea trăsăturilor feţei, efuziune pericardică
	Diazoxid	i.v.: 2-5 mg/kg bolus (>15') max. 100 mg	HTA severă/malignă	DZ, hiperuricemie, insuficienţă cardiacă congestivă	Hiperglicemie, hiperuricemie, retenţie de Na, hipotensiune
	Nitroprusiat	p.i.v.: 0,5-8 μg/kg/min	HTA malignă		Teamă, slăbiciune, greţuri, vărsături, crampe musculare, toxicitate cianidică
INHIBITORI AI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI					
Enzima de conversie	Captopril	oral: 0,3-3 mg/kg în 3 prize	HTA medie-severă, stenoză de arteră renală	Insuficienţă renală (reducerea dozei), stenoză de arteră renală bilaterală, sarcină	*Leucopenie, pancitopenie, hipotensiune,* tuse, angioedem, *rash urticarian,* febră, lipsa gustului, IRA în stenoza bilaterală de arteră renală, hiperkaliemie Idem, dar mică evidenţă pt. leucopenie, creşterea frecvenţei tusei şi angioedem. Se pot administra o dată pe zi, dar efectele secundare se reduc dacă doza se dă 1/2 × 2 ori pe zi
	Benazepril	ad: oral: 10-40 mg/zi			
	Enalapril	oral: 0,15-0,6 mg/kg/zi			
	Enalaprilat	i.v.: 0,005-0,01 mg/kg/doză			
	Fosinopril	ad: oral: 10-40 mg/zi			
	Lisinopril	ad: oral: 5-40 mg/zi			
	Quinapril	ad: oral: 10-80 mg/zi			
	Ramipril	ad: oral: 2,5-20 mg/zi			
ANTAGONIŞTI AI RECEPTORILOR ANGIOTENSINEI					
Blocant receptor AT_1 al Angiotensinei II	Losartan	ad: oral: 25-50 mg, 1 sau 2 ×/zi	HTA medie-severă, stenoză de arteră renală bilaterală	Sarcină, stenoză bilaterală de arteră renală	Hipotensiune, IRA în stenoza de arteră renală bilaterală, hiperkaliemie

TABELUL 9.XXIV (continuare)

ANTAGONIŞTI AI CANALELOR DE CALCIU					
Muşchi neted vascular canale tip L	**Dihidropiridine:** *Generaţia I:* Nifedipina	oral sau sublingual: 0,25-1 mg/kg, 3-4×/zi	HTA uşoară-medie, moderată	Insuficienţă cardiacă, bloc gr. II, III	*Tahicardie, flushing,* tulburări gastrointestinale, hiperkaliemie, edeme, cefalee, *durată scurtă de acţiune*
	Nifedipina SR	ad: oral: 30-90 mg/zi			
	Generaţia a II-a: Amlodipina	ad: oral: 2,5-10 mg/zi			
	Felodipina SR	ad: oral: 5-10 mg/zi			
	Isradipina	ad: oral: 2,5-10 mg/zi			
	Nicardipina SR	ad: oral: 20-40 mg × 3/zi			
	Generaţia a III-a: în studiu				
	Benzothiazepine: Diltiazem	ad: oral: 30-90 mg 4×/zi	HTA uşoară-medie, moderată	Insuficienţă cardiacă, bloc gr. II, III	La fel ca nifedipina (exceptând tahicardia, edemele), bloc cardiac, constipaţie, disfuncţie hepatică
	Diltiazem SR	CD form: 180-300 mg/zi			
	Fenilalchilamine: Verapamil	ad: oral: 30-120 mg 4×/zi	HTA uşoară, medie, moderată	Insuficienţă cardiacă, bloc gr. II, III	Experienţă limitată la copil
	Verapamil SR	ad: oral: 120-480 mg/zi			
canale tip T	Mibefradil	ad: 50-100 mg/zi	HTA uşoară-moderată		Toleranţă bună

PERSPECTIVE
- **Analogi de peptid natriuretic atrial**
- **Inhibitori ai neutral endopeptidazei** (previn degradarea peptidului natriuretic atrial)
- **Inhibitori ai receptorilor endotelinei 1: ET A-ET AB**
  Bosentan ad: 500-2000 mg/zi

ES/SR = preparate cu acţiune prelungită; ad = doza la adult şi adolescent.

creşterea lipidelor serice, iar β-blocantele pot produce bronhospasm şi tulburări de somn.

Stadiul I: în terapia iniţială ar trebui folosit un *singur medicament* (diuretic, inhibitor ACE, β-blocant sau antagonist de Ca), într-o doză mică, crescută apoi treptat, până la nivele terapeutice. Dacă după 2 săptămâni de doză maximă efectul nu este satisfăcător se trece la:

Stadiul II - de asociere a 2 medicamente, ca de exemplu: β-blocant + inhibitor ACE; β-blocant + antagonist de Ca; diuretic + β-blocant.

Stadiul III: pacienţii cu HTA veche, prost controlată, necesită *combinaţii de 3 antihipertensive cu diferite locuri şi mecanisme de acţiune.* În prezent nu se mai recomandă administrarea nifedipinei cu acţiune scurtă în tratamentul HTAE. Se pot folosi antagonişti de Ca generaţia I, preparate cu acţiune prelungită (ER/SR), ca şi dihidropiridine de generaţia a II-a. Mibefradilul este primul medicament care blochează specific canalele de Ca tip T. Deşi inhibitorii neutral endopeptidazei nu şi-au dovedit până acum o valoare sigură, par promiţători.

Complianţa pacientului este o problemă, deoarece efectele secundare sunt frecvente, iar beneficiile imediate ale tratamentului nu sunt foarte clare pentru pacient. Individual, pacienţii pot răspunde diferit la anumite medicamente sau la combinaţii; din acest motiv, este necesară o atitudine flexibilă, mai ales că tratamentul durează foarte mulţi ani sau toată viaţa.

Angioplastia percutanată cu balon a leziunilor ce produc *stenoze ale arterelor renale* poate vindeca 50% din pacienţii cu displazie fibromusculară. Angioplastia nu are succes în stenozele datorate plăcilor aterosclerotice.

Rezecţia chirurgicală a tumorii duce la normalizarea presiunii arteriale în feocromocitom, adenom adrenocortical, sindrom Cushing.

În *criza hipertensivă* este obligatorie internarea pacientului.

Encefalopatia hipertensivă se însoţeşte de cefalee, tulburări de vedere (amauroză), vărsături, con-

Dr. SÂRSAN ADRIANA
COD 958482

vulsii. Concomitent cu instituirea tratamentului se va efectua o evaluare etiologică rapidă. Se consideră urgenţă când TAd ≥ 120 mmHg. În scăderea TA a pacientului sunt importante:

– selectarea unui medicament cu debut rapid şi predictibil al activităţii;

– monitorizarea atentă a TA în momentul scăderii. Se vor alege medicamente cu efecte minime asupra SNC pentru a evita confuzia între simptomele bolii şi efectele adverse ale medicamentului;

– se preferă administrarea i.v. (permite titrarea concentraţiei medicamentului în cazul prăbuşirii TA). Deoarece scăderea prea rapidă a TA poate interfera cu perfuzia adecvată a organelor, este perferabilă scăderea în trepte (1/3 din totalul reducerii planificate în primele 6 ore, restul rămânând în următoarele 48-72 ore). Drogurile preferate acum sunt labetalolul i.v., nitroprusiatul i.v. sau nifedipina sublingual (la nevoie şi absorbţia gastrointestinală poate fi suficientă). Cu o singură doză de labetalol în PEV continuu se obţine reducerea TA.

Hidralazina şi diazoxidul i.v. (intermitent) pot rezolva episodul acut, dar nu asigură reducerea gradată a TA. S-ar mai putea folosi rezerpina, alfametildopa (Aldomet). Cei mai mulţi pacienţi cu crize hipertensive au boli renale acute sau cronice; managementul presiunii sanguine necesită de asemenea atenţie asupra balanţei fluidelor şi necesită diuretice (furosemidul este eficace, chiar dacă filtrarea glomerulară este afectată).

În cazul convulsiilor se administrează diazepam i.v. lent 0,2-0,3 mg/kg.

Bibliografie selectivă

CHATELAIN R.E., GHAI R.D. şi colab.: Antihypertensive and natriuretic effects of CGS 30440, a dual inhibitor of angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase. J. Pharmacol. Experiment. Therap. 1998; 284(3):974-982.

CHIPAIL ASIA, SCHNEER J., MORARU D., STÂNEA R., MĂTĂSARU S., DIMITRIU A.G., GAVAZĂ G., NAGHI A., BRUMARIU O.: Tensiunea arterială la un grup de elevi din Iaşi. Pediatria 1977; 3:259-262.

CIOFU E., CIOFU C.: Esenţialul în pediatrie. Edit. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1998, p. 275-277.

DESSI F.P., SARZANI R., TAMBURRINI P., MORACA A.: Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptid receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. J. Hypertension 1997; 15(12 part 2):1695-1699.

FELEA D.: Studiul prospectiv al hipertensiunii arteriale la copil. Teză de doctorat, 1996.

FELEA D., MĂTĂSARU S., DIMITRIU A.G.: Hipertensiunea de „halate albe" la copil şi adolescent. Rev. Med. Chir., Iaşi 1998; 102(3-4):103-108.

FELEA D., MĂTĂSARU S., DIMITRIU A.G., COZMESCU A., VARVARA R.: Hypertension risk factors in children and adolescents. The VI-th Balkan Pediatric Cardiology and Cardiologic Surgery Congress, Antalya, 1998. Turk. J. Pediatrics, vol. 40, 60.

GHERASIM L., DOROBANŢU M.: Actualităţi în cardiologie. In: Actualităţi în hipertensiunea arterială. Edit. Medicală Amaltea, 1998, p. 416-465.

GHERASIM L.: Remodelarea vasculară în hipertensiunea arterială. În: Actualităţi în cardiologie. Edit. Medicală Amaltea, 1998, p. 331-415.

GHERASIM L., DOROBANŢU M.: În Gherasim L. (sub red.): Hipertensiunea arterială în medicina internă. Vol. II. Edit. Medicală, 1996, p. 770-894.

GIFFORD R.W.Jr.: Antihypertensive Therapy-Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Receptor Agonists and Calcium Antagonists. Med. Clin. North Am. 1997; 81:1319-1333.

GILLMAN M.W., ELLISON R.C.: Childhood Prevention of Essential Hypertension. Pediatr. Clin. N. Am. 1993, p. 40-179.

GORDON, WILLIAMS: Hypertensive vascular disease. In: Harrison's: Principles of Internal Medicine, ed. a 14-a, p. 1380-1406.

HAMET P., RICHARD L., THAN-VINTH DAM şi colab.: Apoptosis in Target Organs of Hypertension. 1995; 2614: 642-648.

HORNIG B., KOHLER C., DREXLER H.: Role of Bradikinin in Mediating Vascular Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Human Circulation. 1997; 95:1115-1118.

KUMAR P., CLARK M.: Clinical Medicine, ed. a 4-a. 1998, p. 618-625.

LAURENT şi colab.: Physiopatologie du remodelage artèriel dans l'hypertension artèrielle. Méd./Sci. 1997; 13(6-7):809-818.

LI-JIN S., TURGEON A., SCHIFFRIN-EMESTO L.: Effect of chronic treatment with two different ETA selective endothelin receptor antagonists on blood pressure and small artery structure of deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt hypertensive rates. Am. J. Hypertension 1998, 11(5):554-562.

MAIORESCU M.: Tratat de Pediatrie. Vol. V. Edit. Medicală, Bucureşti, 1986, p. 1026-1049.

McJUNES G.T.: Angiotensin II antagonists. Br. J. Cardiol. 1997; 4:273-282.

MASSIE B.M.: Mibefradil: a selective T-Type calcium antagonist. Am. J. Cardiol. 1997; 80(9A):231-321.

MĂTĂSARU S., FELEA D., VARVARA R., COZMESCU A.: Aspects of Hypertension in Children with Coarctation of the Aorta. Al IV lea Meeting balcanic de cardiologie şi chirurgie cardiovasculară pediatrică, Bucureşti, 1996, p. 46.

MĂTĂSARU S., FELEA D.: Evoluţia tensiunii arteriale la copilul cu coarctaţie de aortă operat şi neoperat. Zilele Pediatriei Ieşene, 1998.
PRUITT W. ALBERT: In Nelson W.E. (ed.): Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saundres, 1996, p. 1 368-1 374.
RON J. VANDEN BELT, JAMES A. RONAN Jr: Cardiology, ed. a 2-a. 1987, p. 280-289.
ROCCHINI A.P.: Cardiovascular Causes of Systemic Hypertension. Pediatr. Clin. North Am. 1993; 40(1):141-149.
SINAIKO AR.: Pharmacologic Management of Childhood Hypertension. Pediatr. Clin. N. Am. 1993; 40-195.
DE SWIET M., DILLON M.J.: Hypertension in Children. Br. Med. J. 1989; 299:469-470.
DE SWIET M., DILLON M., LITTLER W. şi colab.: Measurement of Blood Pressure in Children. Recomandation of a Working Party of the British Hypertension Society. Br. Med. J. 1989; 299:497.
STOENESCU M.: Ghid de date pediatrice. Edit. Medicală, Bucureşti, 1985, p. 146-149.
WEBB D.J., STRACHAN F.E.: Clinical Experience with Endothelin Antagonists. Am. J. Hypertension 1998; 11(4 part 3): 715-795.
***: Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics, ed a 5-a. 1998; p. 636-638.
***: Task Force on Blood Pressure Controle in Children. Report of the second task force on blood pressure in children. Pediatrics, 1987; 79:1.
***: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch. Int. Med. 1997; 157: 2 413-2 446.

INSUFICIENŢA CARDIACĂ

Eugen Pascal Ciofu

Insuficienţa cardiacă (IC) definită în termeni funcţionali se caracterizează prin scăderea debitului sistolic al ventriculului stâng, obiectivată prin scăderea fracţiei de ejecţie. Această definiţie caracterizează insuficienţa cardiacă cronică, iar edemului pulmonar acut şi şocului cardiogen le sunt rezervate termenul de insuficienţă cardiacă acută.

Referitor la mecanismul insuficienţei cardiace, în ultimii 50 ani s-au succedat diferite concepte, care s-au reflectat în schemele terapeutice recomandate. Astfel, în perioada 1940-1960 IC a fost văzută ca o tulburare cardiacă însoţită de retenţie hidrosalină. În deceniul următor, IC a fost interpretată ca o tulburare hemodinamică, pentru ca după 1990 să fie identificată ca o modificare neurohormonală. Noul concept este reflectat de schimbarea viziunii terapeutice, reprezentată de creşterea neexpectată a utilizării inhibitorilor enzimei de conversie (ACE) ca medicament de primă alegere în tratamentul IC.

Etiologie: prima cauză de IC la nou-născut şi sugar este reprezentată de *bolile congenitale de cord* care realizează tulburări hemodinamice. Următoarele entităţi sunt mai frecvent întâlnite: sindromul de cord stâng hipoplastic, coarctaţia de aortă, stenoza aortică valvulară şi supravalvulară, defectul septal ventricular, întoarcerea venoasă pulmonară anormală, transpoziţia de vase mari, trunchiul arterial comun. Anomalia de origine a arterelor coronare produce IC prin inducerea ischemiei miocardice. Dintre cauzele mai rare se pot cita boli primitive miocardice (miocardite, cardiomiopatii metabolice) sau *low out-put syndrome*, care poate apărea imediat postoperator, după operaţie pe cord deschis, cu circulaţie extracorporală, sau ECMO *(extracorporeal membrane oxygenation)*. Nou-născutul poate prezenta IC prin tahicardii supraventriculare cu debut intrauterin sau bloc total AV cu pulsul < 50/minut. Fistula arteriovenoasă intracraniană este o cauză rară şi relativ dificil de diagnosticat la nou-născut. Fibroelastoza endocardică, considerată azi o varietate de cardiomiopatie restrictivă (CMR), şi-a scăzut mult incidenţa în statisticile internaţionale şi naţionale, dar rămâne o cauză posibilă de IC la sugar.

După perioada de sugar, dacă numărul bolilor congenitale de cord ar beneficia de tratament chirurgical într-un procent mai ridicat, numărul cazurilor de IC din prima copilărie s-ar reduce dramatic. Se menţin în actualitate malformaţiile congenitale de cord care nu au putut fi operate şi au supravieţuit perioadei de sugar şi cardiomiopatiile. Reumatismul articular acut, a cărui incidenţă este într-o mare scădere, rămâne o cauză posibilă de decompensare cardiacă. Bolile inflamatorii miocardice şi pericardice de etiologie virală par a-i lua locul. O cauză specială care nu trebuie uitată este infecţia HIV în stadiul SIDA. Insuficienţa cardiacă hipodiastolică din pericarditele constrictive tuberculoase nu trebuie considerate etiologii istorice, având în vedere recrudescenţa bolii.

Endocardita bacteriană nu pare a-şi fi scăzut incidenţa, în ciuda numărului tot mai mare de bolnavi cu cord congenital operat. Se adaugă acestui lot cazurile de endocardite nozocomiale. Oricum, o IC care nu răspunde în mod expectat la tratament tre-

buie evaluată şi pentru o posibilă endocardită, dacă se conjugă factorii favorizanţi şi determinanţi.

În sfârşit, cardiomiopatiile, deşi rare, pot debuta la vârsta pediatrică. Confuzia între cardiomiopatia dilatativă şi miocardita interstiţială, în absenţa unei biopsii endomiocardice este frecventă. Dintre cauzele secundare de IC bolile pulmonare, care realizează hipoxie, hipercapnie şi acidoză, pot realiza hipertensiune arterială pulmonară şi decompensare cardiacă la sugar. Asocierea implicării suferinţei elementului contractat va fi avută în vedere. Fibroza chistică (F/C) este probabil unica etiologie a cordului pulmonar cronic la vârsta pediatrică în condiţiile unei hipoxii cronice, de lungă durată. Nu se va pierde din atenţie posibilitatea unei suferinţe miocardice şi vasculare descrise separat în F/C. Orice creştere brutală a tensiunii arteriale sistemice (glomerulonefrită poststreptococică, feocromocitom) poate conduce la decompensare cardiacă tranzitorie cu tablou clinic de insuficienţă ventriculară stângă. Anemia severă şi hemosideroza caracteristică sindroamelor talasemice homozigote pot conduce la decompensare cardiacă. Boala Kawasaki, prin leziuni miocardice şi coronariene spre care poate evolua, constituie o varietate rară, dar specifică copilăriei de IC. Toate cauzele de CMP (cardiomiopatie dilatativă) secundară constituie posibile etiologii de IC.

Tumorile cardiace primitive, printre care rabdomioamele din scleroza tuberoasă, pot fi întâlnite > 50% din cazurile diagnosticate în copilărie; prin interferarea hemodinamică sau a elementului contractil, pot genera IC, deşi ele pot fi o descoperire echocardiografică, iniţial asimptomatice. Chimioterapia agresivă a bolilor oncologice pediatrice a adus în prim plan decompensarea cardiacă ca efect toxic al terapiei cu doxorubicină. Simpla trecere în revistă a etiologiilor posibile ale IC la vârsta pediatrică relevă diferenţe remarcabile faţă de cauzele acestui sindrom la vârsta adultă.

Patogenie: IC este probabil cel mai complex sindrom cardiovascular ale cărui verigi patogenice nu sunt nici până acum pe deplin înţelese.

Iniţial este vorba de o disfuncţie cardiacă, cu scăderea debitului ventricular stâng. Toată mulţimea de semne şi simptome ale IC reflectă în fond răspunsul organismului la scăderea funcţiei cardiace. Punctul nodal este reprezentat în concepţia fiziopatologică actuală de activitatea neurohormonală care induce vasoconstricţie periferică, retenţie hidrosalină şi modificări structurale şi funcţionale ale organelor şi sistemelor (rinichi, plămâni, mase musculare). Activarea neurohormonală se soldează cu efecte cardiace şi vasculare. În accepţia acestei teorii, recunoscută de comunitatea internaţională a medicilor cardiologi, IC se dezvoltă şi progresează datorită activităţii mai multor sisteme endocrine. Activarea sistemului renină-angiotensină induce vasoconstricţie sistemică şi favorizează retenţia de apă şi sodiu. Independent de această acţiune, sistemul renină-angiotensină are efecte delatorii asupra funcţionalităţii cardiace (nivele ridicate de norepinefrină şi angiotensină scad contractilitatea fibrelor miocardice). IC trebuie înţeleasă ca rezultatul interacţiunii dintre scăderea performanţei elementului contractil, creşterea volumului circulant, vasoconstricţie periferică şi activare neurohormonală. Se poate vorbi de un mecanism autocrin şi paracrin în care peptidele circulante mediază evenimentele locale pentru declanşarea reacţiilor adaptative şi, în final, depresiunea funcţiei cardiomiocitelor, trecerea de la disfuncţie ventriculară compensată la IC decompensată.

Se ştie că reducerea semnificativă a debitului cardiac şi creşterea presiunii diastolice de umplere a ventriculului stâng activează mecanisme compensatorii periferice, mediate neurogenic şi endocrin.

Sistemul renină-angiotensină: angiotensina II este cel mai puternic peptid vasoconstrictor cunoscut, care se formează sub acţiunea enzimei de conversie a angiotensinei, ACE *(angiotensin converting enzyme)*. ACE este larg distribuită în organe şi ţesuturi, microcirculaţie, endoteliu muscular. Angiotensina II este responsabilă de hipertrofia cardiacă compensatorie, iar experimental s-a dovedit că stimulează expresia protooncogenelor fetale, fiind un factor de creştere al fibrelor miocardice. Nivelul seric al ACE creşte de 5-6 ori în IC şi există o corelaţie directă între acest nivel şi dilatarea cavităţilor ventriculare.

Peptidul natriuretic atrial (PNA) este un hormon peptidic de origine cardiacă care se eliberează ca răspuns la distensia atrială şi are rolul de a menţine homeostazia sodiului (prin natriureză). Are acţiune vasodilatatoare şi prin aceasta contracarează efectul vasoconstrictor al angiotensinei. În IC cresc de câteva ori sinteza şi eliberarea peptidului natriuretic, astfel că este cotat ca un marker important de IC. În ciuda nivelului seric ridicat al PNA, se remarcă o lipsă de răspuns a rinichiului la acţiunea natri-

uretică a acestuia şi o retenţie paradoxală de apă şi sare. Răspunsul renal neobişnuit este consecinţa scăderii perfuziei renale şi activării sistemului renină-angiotensină. PNA are acţiune inotrop negativă şi este un factor inhibitor al creşterii miocardice.

Citokinele inflamatorii sunt şi ele implicate în tranziţia de la disfuncţie ventriculară la IC declarată. S-a demonstrat nivelul seric ridicat al factorului de necroză tumorală (TNF) asociat IC.

Printre multiplele acţiuni ale acestor citokine se recunoaşte şi acela de efect inotrop negativ, asociat cu creşterea permeabilităţii capilare, efect demonstrat pe modele experimentale şi în şocul endotoxinic. Hiperuricemia asociată IC este considerată şi ea un marker al inflamaţiei cronice alături de celelalte citokine circulante, receptori solubili şi molecule de adeziune. Nivelul seric al acidului uric este în strânsă relaţie cu markerii circulanţi ai inflamaţiei, crescuţi în IC. Acidul uric creşte în relaţie cu activitatea xantin oxidazei.

În concluzie, trecerea de la disfuncţie cardiacă sistolică asimptomatică la IC declarată se face prin intervenţia în trepte a mai multor mecanisme compensatorii. Deşi hormonii vasodilatatori sunt stimulaţi la începutul deteriorării funcţiei miocardice, balanţa înclină în final spre predominanţa hormonilor vasoconstrictori, activarea vasoconstricţiei arteriale, creşterea postsarcinii prin retenţia apei şi sării, creşterea volumului circulant. Această reacţie poate îmbunătăţi temporar debitul cardiac, dar, printr-un cerc vicios care se naşte, se accentuează disfuncţia miocardică progresivă şi acumularea de lichide. Incapacitatea bolnavului cu IC de a elimina excesul de apă şi sare se datoreşte şi unui control inadecvat al baroreflexului (inhibiţia eliberării hormonului antidiuretic – HAD), asociat cu creşterea Na, K-ATP-azei în baroreceptori (efect parţial contracarat de glicozizi cardiaci).

Au fost punctate doar elementele cele mai „fierbinţi" ale unui cerc vicios care explică totuşi parţial mecanismul IC cronice.

Clinică: grupul de lucru „Insuficienţa cardiacă" al Societăţii Europene de Cardiologie a elaborat în anul 1995 un ghid de diagnostic şi tratament al insuficienţei cardiace cronice, care constituie bibliografia principală a acestui capitol. Se face distincţie între disfuncţia cardiacă asimptomatică şi IC, responsivă sau neresponsivă la tratament. În sfârşit, în unele cazuri IC poate fi demonstrată doar prin proba la efort.

Dispneea de efort şi repaus sau oboseala la efort sunt simptome caracteristice IC. Sugarul exprimă aceste simptome prin tahipnee accentuată în timpul ţipătului (când se poate adăuga cianoza perioronazală sau cianoza extremităţilor), dificultate de alimentaţie. Edemele periferice şi hepatomegalia sunt tipice pentru creşterea presiunii venoase şi congestia venoasă sistemică. Deşi fac parte din tabloul clinic clasic al IC, la sugar edemele periferice sunt improbabile şi sunt înlocuite de o creştere nejustificată în greutate la un copil care mănâncă puţin deoarece oboseşte la supt. Tahicardia este un semn nespecific de IC, ca şi ralurile crepitante la auscultaţie. Decompensarea cardiacă acută la sugar precipitată de o boală pulmonară se confundă cu semnele pulmonare ale insuficienţei cardiace (tahipnee, wheezing, tuse, raluri crepitante la baze). Cardiomegalia face parte din tabloul clasic al IC, dar clinica nu mai este chemată să o aprecieze, existând metode cu mai mare acurateţe pentru aprecierea ei.

Cuantificarea severităţii IC se practică în clinica adultului după criteriile asociaţiei de cardiologie din New York (NYHA – New York Heart Association Classification of Heart Failure). Nu există o clasificare de gravitate a IC la sugar şi copilul mic, în schimb criteriile NYHA se pot aplica cu succes la copilul mare şi adolescent. Este de subliniat că nu există corelaţie între simptome şi severitatea disfuncţiei cardiace la copilul mare şi adolescent sau între simptome şi prognostic la sugar.

Diagnosticul neinvaziv al IC: *ECG* se efectuează de obicei tuturor bolnavilor cu IC, dar este un examen crucial în tulburările de ritm sau situaţiile clinice asociate cu semne de ischemie coronariană, demonstrate de prezenţa undei Q (boală Kawasaki, anomalie de origine a arterelor coronare). *Radiografia pulmonară* se utilizează încă în evaluarea IC, deşi este demonstrat că nu există corelaţie directă între dimensiunile echocardiografice şi radiologice ale cordului. Examenul are rolul de a identifica afectarea pulmonară eventual asociată.

Echocardiografia 2D şi *Doppler* este examenul crucial pentru diagnosticul IC. Se identifică defectele anatomice, malpoziţiile vasculare, anomaliile de origine ale arterelor coronare, diferenţierea dilataţiei cavităţilor ventriculare de epanşamentul pericardic sau hipertrofia ventriculară. Detaliile funcţionale, între care *fracţia de ejecţie, care este definitorie pentru diagnostic,* se obţin prin acelaşi examen. Iden-

tificarea originii coronarelor şi a eventualelor anevrisme de coronare este obligatorie dacă se suspectează boala Kawasaki.

Metodele imagistice moderne, între care *rezonanţa magnetică nucleară* (MRI), aduc importante detalii în rarele situaţii în care echografia nu poate face precizările necesare. Acestea ar fi unele tumori de cord, coarctaţia şi stenoza aortică supravalvulară, anomaliile arterelor pulmonare, inclusiv boala vasculară pulmonară obstructivă, întoarcerea venoasă pulmonară anormală, anomaliile arcului aortic, hipoplazia sau anevrismul aortei abdominale (sindrom Marfan). CT spirală cu substanţă de contrast poate fi utilă în anumite situaţii particulare.

Testul de efort (TE) este larg utilizat în clinica adultului pentru a identifica cazurile subclinice de IC. Recent (1997) au fost date publicităţii indicaţiile TE în pediatrie. Se subliniază preţul de cost scăzut şi relativa facilitate în efectuare, dar obligativitatea unei experienţe în domeniu este presupusă.

TE în pediatrie are 3 categorii de indicaţii grupate în 3 clase, în funcţie de oportunitatea efectuării lui.

Clasa I (există consens asupra necesităţii TE):

1. Evaluarea capacităţii de efort a copiilor şi adolescenţilor cu boli congenitale de cord operate, cu boli valvulare şi miocardice dobândite.

2. Evaluarea cazurilor (rare) de dureri precordiale cu caracter anginos.

3. Evaluarea unor simptome apărute în timpul efortului fizic la atleţii tineri.

Clasa a II-a (există divergenţă de opinie asupra oportunităţii efectuării TE):

1. Evaluarea răspunsului terapeutic la tratament medico-chirurgical sau ablativ prin radiofrecvenţă la copii cu tahiaritmii, care au fost supuşi unui TE înainte de intervenţie.

2. Evaluarea toleranţei la efort a stenozei aortice valvulare sau a altor leziuni valvulare congenitale sau dobândite.

3. Evaluarea aritmiilor induse de efort.

Clasa II b:

1. Evaluarea copiilor şi adolescenţilor cu istoric familial de moarte subită în cursul unui efort.

2. Posibile anomalii coronariene după boala Kawasaki.

3. Evaluarea răspunsului ventricular sau dezvoltarea unor aritmii ventriculare la copiii cu bloc complet AV.

4. Răspunsul la efort în sindromul QT prelungit.

5. Evaluarea TA la efort după operaţie pentru coarctaţie de aortă.

Clasa a III-a (părerea generală este că TE nu are indicaţie):

1. Screening-ul tinerilor atleţi.

2. Dureri precordiale neanginoase.

3. Contracţii premature, atriale sau ventriculare, la copii aparent sănătoşi.

Rezultatele TE vor fi interpretate în funcţie de vârstă. Uneori TE trebuie abandonat din cauza lipsei de cooperare. Între contraindicaţii se citează cardiomiopatia hipertrofică, stenozele coronariene cunoscute, hipertensiunea arterială severă, tahiaritmiile sau bradiaritmiile severe, blocul AV de gradul III.

Alte investigaţii: hemograma evidenţiază poliglobulie în bolile congenitale cianogene sau anemie gravă (talasemie) cu rol în precipitarea IC. Retenţia azotată sugerează existenţa unei afectări renale preexistente sau secundare IC. Transaminazele pot avea valori ridicate în congestia hepatică din IC. Hipertiroidia este invocată mai rar ca la adult drept cauză de disfuncţie ventriculară. Tulburările electrolitice nu sunt caracteristice IC per se, dar pot deveni după tratament diuretic (hipokaliemie). Funcţia pulmonară este alterată în IC, iar semnele de cord pulmonar cronic pot fi demonstrate în boli pulmonare cu sindrom obstructiv cronic şi hipoxie prelungită, situaţie care este reprodusă în pediatrie doar de fibroza chistică. Determinările virusologice, inclusiv serologice HIV nu vor fi pierdute din vedere în insuficienţa cardiacă aparent primitivă; gama investigaţiilor paraclinice se poate lărgi apreciabil în funcţie de etiologia suspectată.

Diagnosticul invaziv al IC este reprezentat în pediatrie de cateterism cardiac şi angiocardiografie necesare investigării hemodinamicii preoperatorii a bolilor congenitale de cord complexe. Biopsia endomiocardică este obligatorie pentru diagnosticul corect al miocarditelor interstiţiale, care vor fi deosebite de cardiomiopatiile dilatative, tezaurismoze (glicogenoză). Angiocoronarografia are indicaţie în evaluarea sechelelor bolii Kawasaki.

Diagnosticul de insuficienţă cardiacă trebuie să satisfacă un număr de criterii clinice la care se adaugă obligatoriu criterii obiective, măsurabile, care să ateste disfuncţia miocardică (criterii echocardiografice). Nu există un singur test paraclinic patognomonic modificat în IC. Este necesar să fie iden-

tificată cauza decompensării cardiace. Medicul mai este obligat să aprecieze gravitatea IC, să estimeze prognosticul, să anticipeze posibilele complicaţii şi să aleagă soluţiile terapeutice optime. Trebuie alcătuit de asemenea un program de monitorizare a bolnavului pentru a surprinde şi trata adecvat eventuala progresie a IC. Prevenirea mortalităţii şi prezervarea calităţii vieţii, paralel cu prelungirea duratei de viaţă fac parte din programul de evaluare a copilului cu IC.

Tratamentul IC: în momentul în care disfuncţia ventriculară stângă este dovedită, se au în vedere două obiective terapeutice, şi anume tratamentul decompensării cardiace propriu-zise şi tratamentul afecţiunii care a precipitat IC (tratamentul etiologic).

Regimul dietetic, fără sare, are indicaţie doar în formele grave de IC cu toate că este o recomandare terapeutică tradiţională. Aportul de lichide va fi corelat cu diureza, ţinând cont şi de pierderile insensibile prin transpiraţie.

Repausul absolut la pat este indicat doar în formele grave ale copilului mare. Imediat ce poate face mişcare copilul va fi încurajat să se joace (liniştit), să se mişte.

Tratamentul farmacologic, conform cu teoria patogenică actuală cuprinde trei grupe de medicamente, şi anume: inhibitori ai enzimei de conversie (ACE-inhibitori), agenţi inotrop pozitivi şi diuretice.

Dacă în medicina adultului tratamentul cu ACE-inhibitori este general acceptat şi aplicat ca medicaţie de primă intenţie în IC, această măsură nu este la fel de admisă în pediatrie; în ţara noastră experienţa este încă limitată.

Inhibitorii enzimei de conversie (ACE-inhibitori) sunt medicamente de şoc în disfuncţia ventriculară stângă de la formele clinice asimptomatice la formele clinice manifeste în orice stadiu al bolii (FE < 35%). Terapia nu se mai adresează în primul rând creşterii contractilităţii miocardului, ci modulării răspunsului neurohormonal. Principalul efect al ACE-inhibitorilor este cel de îmbunătăţire a FE şi a toleranţei la efort, reducând mortalitatea şi crescând durata de supravieţuire (trialuri internaţionale în special la adult). Între alte acţiuni se mai notează prevenirea dilataţiei cardiace şi a hipertrofiei pereţilor ventriculari. Se poate vorbi de un efect hemodinamic şi un efect benefic asupra miocardului însuşi (tabelele 9.XXV şi 9.XXVI).

TABELUL 9.XXV

EFECTUL INHIBITORILOR ENZIMEI DE CONVERSIE ÎN DISFUNCŢIA VENTRICULARĂ STÂNGĂ
(după Mc Kelvil)

Fiziopatologic	*Clinic*
1. Scad presarcina şi postsarcina	1. Îmbunătăţesc debitul cardiac, reduce simptomele
2. Reduc dilatarea şi masa ventriculară stângă	2. Previn IC
3. Reduc nivelul de angiotensină II, hormon natriuretic atrial şi aldosteron	3. Previn spitalizările repetate
4. Efect antiproliferativ pe vase	4. Reduc mortalitatea

TABELUL 9.XXVI

EFECTELE ACE-INHIBITORILOR

Acţiune	*Efecte hemodinamice*	*Rezultate*
Acţiune vasodilatatoare	Scad rezistenţa musculară sistemică (41%). Scade TA	Cresc debitul cardiac (28%) Nu influenţează alura ventriculară
Scad secreţia de aldosteron	Creşte capacitatea venoasă (40%)	Scad presiunea de umplere ventriculară Previn hipokaliemia indusă de diuretice
Cresc fluxul sanguin renal	Scad presiunea medie în artera pulmonară (23%)	

Pediatria se aliniază tot mai mult acestei atitudini terapeutice. Între indicaţiile pediatrice recunoscute ale ACE-inhibitorilor citâm şunturile largi stânga-dreapta, cu rezistenţă vasculară sistemică crescută, care scade sub acţiunea acestei medicaţii, având ca efect scăderea magnitudinii şuntului. Cardiomiopatia dilatativă beneficiază de efectele ACE-inhibitorilor prelungind supravieţuirea copiilor şi îmbunătăţind disfuncţia ventriculară stângă. Altă indicaţie recunoscută este hipertensiunea arterială după tratamentul chirurgical al coarctaţiei de aortă, low out-put syndromes după intervenţii chirurgicale cu CEC în pediatrie.

Dozele de captopril vor fi individualizate în funcţie de toleranţa pacienţilor şi severitatea simptomelor. Sub vârsta de 6 luni doza convenţională este de 0,3-1 mg/kg/zi, în 2-3 doze. Această doză poate ajunge la 1-6 mg/kg/zi peste vârsta de 6 luni, în 2-3 doze. Pentru adolescenţi se recomandă doze

între 6,25-50 mg pe zi, în 2-3 doze. În experienţa personală, o doză medie de 3 mg/kg/zi în 2 prize a fost foarte bine tolerată, deşi recomandările din literatură se referă la cea mai mare doză tolerată (în limitele dozelor convenţinale). Nu necesită monitorizare serică. Nu se asociază cu spironolactone. Necesită monitorizarea tensiunii arteriale.

Enalaprilul a fost studiat la sugari (cu vârsta medie de 5,4 luni). Doza medie pentru administrarea orală a fost de 0,16 mg/kg/zi în 1-2 doze zilnic. Dacă se administrează i.v., doza este de 0,02 mg/kg (administrat lent în decurs de 1 minut). S-a constatat scăderea raportului între fluxul pulmonar şi sistemic cu 17% (acest rezultat a fost coroborat cu scăderea concomitentă cu 33% a nivelului zilnic al peptidului atrial natriuretic). Autorii recunosc că doza pediatrică optimă a ACE-inhibitorilor nu a fost încă stabilită.

Dintre efectele adverse ale acestei medicaţii se citează hipotensiunea, sincopa, hiperkaliemia, edemul laringian. Tusea indusă de ACE-inhibitori poate constitui o contraindicaţie pentru administrarea prelungită. Contraindicaţia absolută este reprezentată de stenoza arterială bilaterală.

Glicozizii digitalici rămân cei mai utilizaţi agenţi farmacologici în terapia IC la sugar şi copil. Ei cresc contractibilitatea miocardică şi asfel scad congestia (presarcina). Efectul inotrop pozitiv are loc prin interferarea Na, K-ATP-azei. Creşterea concentraţiei miocardice are efecte hemodinamice benefice. Au şi efecte asupra conducerii excitaţiei (prelungesc perioada refractară a nodului AV şi scad perioada refractară la nivelul atriilor şi ventriculelor). Efectul cronotrop negativ se exercită prin intermediul nervului parasimpatic (prin potenţarea baroreflexului inhibă activitatea simpatică). Principalul efect hemodinamic se obţine prin capacitatea drogului de a creşte forţa şi velocitatea contracţiei ventriculare. Acest efect benefic nu a fost demonstrat în şunturile mari stânga-dreapta. Indicaţiile majore rămân cordurile dilatate şi scăderea performanţelor sistolice ventriculare. Se aşteaptă efecte benefice în bolile congenitale de cord, şunt stânga-dreapta mic sau moderat, stenoză + insuficienţă aortică valvulară, insuficienţă mitrală reumatismală, hipotensiune arterială cu decompensare ventriculară stângă. Efecte mai puţin satisfăcătoare sau lipsa oricărui beneficiu terapeutic sunt în şunturile foarte mari stânga-dreapta la sugari (canal atrioventricular), miocardite, pericardite constrictive, cord pulmonar, hipertensiune pulmonară primitivă. Nu beneficiază de terapie cu digoxin stenoza mitrală pură în ritm sinusal sau cardiomiopatia hipertrofică. Există controverse privind eficacitatea tratamentului cu digoxin la pacienţii cu IC şi ritm sinusal normal.

Farmacocinetica digoxinei în pediatrie a fost amplu studiată. Timpul de înjumătăţire este de 20 ore la sugar şi 40 ore la copil. Nivelul seric optim este 2,5 nmol/l (nivelele toxice fiind de 4-5 nmol/l, mult peste nivelele toxice de la adult). Copilul tolerează doze mai mari decât adultul deoarece are mai multe situsuri pentru digoxin la nivelul globulelor roşii. După administrarea orală, nivelul seric optim se obţine la 30-60 minute. Doza parenterală este de 75% din doza orală şi se calculează înmulţind doza orală cu 0,7.

Se recomandă ca doza de întreţinere să fie administrată în două prize la interval de 12 ore. Se preferă calea orală (tabelul 9.XXVII).

TABELUL 9.XXVII

TRATAMENTUL CU DIGOXIN LA COPIL

	Doza de încărcare	*Doza de întreţinere*
Prematuri	20-25 µg/kg/zi	5 µg/kg/zi
Nou-născuţi	30 µg/kg/zi	10-15 µg/kg/zi
Sub 2 ani	40-50 µg/kg/zi	10-15 µg/kg/zi
Peste 2 ani	25-50 µg/kg/zi	5-10 µg/kg/zi

Studii recente au demonstrat însă că nu există diferenţe semnificative în cazul în care doza de întreţinere se administrează o singură dată pe zi sau în prize. Ar putea însă să existe o mai bună complianţă la administrarea tonicardiacului în priză unică.

Prematurii tolerează doze mai mici decât nounăscutul la termen sau sugarul; timpul de înjumătăţire este mai lung, clearance-ul renal este mai lent şi dispune de mai multe substanţe endogene cu acţiune digoxin-like. De aceea, la prematuri, ca şi în bolile inflamatorii ale miocardului şi imediat postoperator, există o sensibilitate crescută la preparatele digitalice, ceea ce impune precauţie la dozaj şi o atentă monitorizare.

Riscul apariţiei fenomenelor toxice ţine de o susceptibilitate individuală, de vârstă, compoziţia electrolitică intracelulară (depleţie de potasiu), asocierea altor medicamente. Dozarea nivelului seric al digoxi-

nei nu este necesară de rutină, deoarece monitorizarea clinică şi ECG sunt suficiente în condiţii obişnuite. Semnele clinice care semnalează toxicitatea digitalică sunt greţurile şi vărsăturile, la care se asociază tulburările de conducere pe ECG. Primele măsuri care se impun sunt sistarea administrării drogului, linie venoasă continuă şi aport de K. Nivelele serice toxice pentru sugar şi prematur sunt de 4-5 ng/ml, iar pentru copil de 3 mg/ml.

Aminele simpaticomimetice (izoproterenol, dopamină, dobutamină) se recomandă numai în situaţii acute sau imediat după operaţie pe cord deschis pentru reparaţia bolilor congenitale de cord. Dobutamina are efect inotrop pozitiv, via receptorii adrenergici. Are şi efect vasodilatator, fără să aibă acţiune asupra presiunii arteriale sau a ritmului cardiac. Doza recomandată este de 2-20 µg/kg/minut, administrat în PEV cu pompa de perfuzie.

Referitor la grupa medicamentelor neglicozidice, necatecolaminice din care fac parte inhibitorii de fosfodiesterază (Amrinone, Milrinone), experienţa pediatrică este redusă.

Diureticele sunt al treilea grup de agenţi farmacologici indicaţi în IC, având ca efect scăderea presarcinii, prin reducerea congestiei, fără să se influenţeze debitul cardiac. Scopul esenţial al tratamentului diuretic este creşterea perfuziei renale şi creşterea eliminării de sodiu. Există clase de diuretice utilizate în pediatrie, şi anume: diuretice de ansă (furosemid), diuretice tiazidice şi antagoniste de aldosteron (spironolactonă). Furosemidul va fi recomandat dacă retenţia hidrosalină este evidentă clinic (semne de congestie pulmonară sau edeme periferice). Doza pediatrică curentă este de 1 mg/kg/doză i.v., doză care se poate repeta la nevoie de 2-3 ori/zi. Dacă se doreşte un efect sumat, se poate asocia cu spironolactonă, dar în nici un caz nu se asociază ACE-inhibitori cu spironolactonă (risc de hiperpotasemie). Dozele mari de diuretic induc cu uşurinţă deshidratare la sugarul mic, iar dozele repetate expun copilul la pericolul hipokaliemiei, crescând riscul intoxicaţiei cu digoxin.

În concluzie, tratamentul IC rămâne o provocare. Asocierea digoxin + diuretice nu ameliorează substanţial hemodinamica tuturor bolnavilor trataţi. Recent, ACE-inhibitorii constituie o alternativă terapeutică atractivă şi în pediatrie. Indicaţia repausului la pat trebuie să fie foarte flexibilă, ca şi restricţia de sare în dietă.

Tratamentul etiologic presupune identificarea cauzelor care precipită încărcarea circulatorie (presarcina, postsarcina) şi care au precipitat decompensarea cardiacă, identificarea şi tratarea etiologiilor specifice (hipertensiune arterială, coarctaţie de aortă), controlul farmacologic al disritmiilor asociate, iar în pediatrie tratamentul chirurgical corector al bolilor congenitale de cord, la care se adaugă pentru situaţii particulare by-pass coronarian pentru boala Kawasaki sau transplantul de cord pentru formele terminale de cardiomiopatie dilatativă.

Prognosticul IC la copil este evident mai bun faţă de adult. Formele cele mai frecvente se datoresc bolilor congenitale de cord, care beneficiază într-un procent apreciabil de tratamentul chirurgical. Transplantul de cord la copil rămâne o soluţie încă neaplicabilă în ţara noastră (1999).

Bibliografie

BAKIR M., BILGIC A.: Single daily dose digoxin for maintenance therapy of infants and children with cardiac disease. Pediatr. Cardiol. 1994; 15:299-232.

BRANT R.R., WRIGHT R.S., REDFILD M., BURNETT J.C.: Atrial natriuretic peptide in failure. JACC 1993; 22(4) (suppl A):86A-91A.

BRAUNWALD E. (ed.): Heart disease, ed. a 5-a. Vol. I. W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, p. 407-415.

CIOFU E.P., IAGĂRU N.: Treatment of cardiac failure in children. IVth Balcan meeting of pediatric cardiology and cardiovascular surgery, Bucharest, 1996.

COHN J.N.: The management of chronic heart failure. New Engl. J. Med. 1996; 335(7):490-498.

CHÉRONG, LE MASNE A.: Traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë du nourrisson. Arch. Pédiatr. 1996; 3:176-179.

DZAU V.J.: Autocrine and paracrine mechanism in the pathophysiology of the heart failure. Am. J. Cardiol. 1992; 70:4C-11C.

KELVIER M.C., McCONACHIE D., YUSUF S.: Role of ACE inhibitors in patients with left ventricular dysfunction and congestive heart failure. Eur. Heart. J. 1994; 15(suppl. B): 9-13.

OPIE L.H.: Fundamental role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the management of congestive heart failure. Am. J. Cardiol. 1995; 75:3-6F.

PACKER M.: How should phisicians view heart failure? Am. J. Cardiol. 1993; 71:3C-11C.

REMME W.J.: Therapeutic strategies and neurohormonal control in heart failure. Eur. Heart J. 1994; 15(suppl):129-138.

REMME W.J.: Neurohormonal modulation in heart failure: ACE inhibition and beyond Eur. Heart J. 1995; 16(suppl):73-78.

REMME W.J.: Prevention of worsening heart failure, future focus. Eur. Heart J. 1998; 19(suppl B):B47-B53.
SCHMALTZ A.A., APITZ J., HORT W., MAISCH B.: Endomyocardial biopsy in infants and children. Pediatr. Cardiol. 1990; 11:15-21.
SCHNEEWEISS-A.: Cardiovascular drugs in children. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in pediatric patients. Pediatr. Cardiol. 1990; 11:199-207.
STEVENSON L.W.: Inotropic therapy for heart failure New Engl. J. Med. 1998; 339(25):1 848-1 850.
TALNER N.S.: Heart failure. In: Emmanouilides G.C. (eds): Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Vol II. Williams & Wilkins, 1995, p. 1 746-1 772.
***: ACE/AHA Practice guidelines for exercise testing-executive summary. Circulation 1997; 96(1):345-454.
***: Guidelines for the diagnosis of heart failure - the task force on heart failure of the European Society of Cardiology, 1995.
***: Guidelines: The treatment of heart failure - the task force on heart failure of the European Society of Cardiology, Eur. Heart. J. 1997; 18:736-753.
***: Effect of Enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular fraction. New Engl. J. Med. 1992; 327:685-691.

TUMORI CARDIACE

Alexandru Grigore Dimitriu

Tumorile cardiace la copil pot fi primitive (benigne şi maligne) sau, mult mai frecvent, secundare (manifestări cardiace în cadrul bolilor neoplazice).

Incidenţa necroptică a tumorilor primitive ale cordului la adult este între 0,0017 şi 0,028%, la copil acestea fiind cu mult mai rare. Tumorile cardiace primitive la copil sunt cel mai frecvent benigne (90%), putând fi întâlnite chiar la nou-născut şi la sugar, predominând însă la copilul mare.

Mijloacele de investigaţie:

Radiografia cardiotoracică poate să fie normală dar, mai ales în cazul tumorilor cu dezvoltare intramiocardică (rabdomioame, fibroame), poate apărea o cardiomegalie importantă şi uneori deformarea localizată caracteristică a marginilor cordului, mai ales a marginii stângi. În mixoame (peste 50% din cazuri), cordul este normal radiologic sau uneori aspectul sugerează stenoza mitrală.

ECG este polimorfă, putând avea şi aspect normal, alteori survin: tulburări de ritm, chiar deosebit de severe, care pot conduce la moarte subită, tulburări de conducere AV, bloc de ramură, deviaţie axială stângă, dilataţie atrială sau hipertrofii ventriculare, sindrom de preexcitaţie ventriculară, anomalii ale ST-T, semne de ischemie subepicardică în zona tumorală (fibroame).

Echocardiografia 2D cu Doppler constituie elementul esenţial de diagnostic noninvaziv al tumorilor cardiace, evidenţiind modificările anatomice şi hemodinamice specifice fiecărui tip de tumoră şi putând fi efectuată şi la bolnavul în stare critică.

Echo transesofagiană permite deseori o delimitare mai netă a tumorii.

Rezonanţa magnetică nucleară poate arăta cu precizie localizarea, numărul şi mărimea tumorilor cardiace şi poate evalua complet structura cordului.

Tehnicile de contrast în rezonanţă magnetică nucleară cu agenţi paramagnetici permit diferenţierea tumorii de miocardul viabil.

Cateterismul cardiac şi angiocardiografia pot furniza date asupra presiunilor intracavitare şi a tulburărilor hemodinamice, fiind utile mai ales când diagnosticul nu a putut fi precizat prin alte metode.

Biopsia endomiocardică, utilă în diagnostic, are riscul de embolizare a fragmentelor tumorale.

Clasificarea tumorilor cardiace: în funcţie de caracterul proliferării, tumorile cardiace la copil pot fi benigne (90%) sau maligne.

În funcţie de localizare, tumorile cardice sunt: 1. Intramiocardice (rabdomiom, fibrom, hemangiom, mezoteliom). 2. Endocavitare (mixom, fibromixom) şi 3. Intrapericardice (teratom).

Tumori cardiace benigne

I. **Tumori cu dezvoltare intramiocardică:**

• **Rabdomioamele** sunt cele mai frecvente tumori la copil, reprezentând circa 50% dintre tumorile cardiace primitive. Survin în 80% din cazuri sub vârsta de 1 an, chiar antenatal, cel mai frecvent la nou-născut şi rar la copil şi adolescent. Frecvent sunt tumori multiple (rabdomiomatoză) în cadrul sclerozei tuberoase Bourneville (50% din cazuri, impunând studiul echo sistematic în această afecţiune), fie tumori difuze (rabdomiozită) şi excepţional tumori unice.

Anatomie patologică: rabdomioamele, clasate între hamartoame, sunt bine circumscrise, ca noduli

fermi, de culoare gri-albicioasă, cu sediul în pereţii VS şi VD şi în septul interventricular, rar în septul interatrial, uneori ca formaţiuni polipoide pedunculate. Histologic apar travee de celule similare cu fibrele musculare striate, alături de care sunt celule rotunde de talie mare cu vacuole enorme pline cu glicogen.

Tablou clinic: antenatal pot fi evidenţiate prin screening echo fetal efectuat pentru disritmii fetale, anasarcă fetoplacentară nonimună sau creştere fetală insuficientă; postnatal, adesea pot fi asimptomatice, chiar şi în extensie importantă, sau se decelează sufluri sau afecţiuni obstructive valvulare; uneori nou-născutul şi sugarul au o stare critică, cu detresă respiratorie, insuficienţă cardiacă; când tumora obliterează cavitatea VS, obstrucţionează sever fluxul de sânge prin valvele mitrale sau aortă; când sediul este la nivelul miocardului VD sau atrial drept pot apărea semne de insuficienţă cardiacă dreaptă; obstrucţia tricuspidei şi/sau a căii de ejecţie a VD poate determina o cianoză severă; formele pedunculate pot realiza grave tulburări hemodinamice, obstruând orificiile AV sau căile de ejecţie ale aortei şi arterei pulmonare; invadarea extensivă a miocardului produce tulburări ale funcţiei miocardice; în cazul rabdomiozitei pot apărea tahicardie ventriculară severă şi moarte subită.

Aspectele radiologice şi ECG sunt cele menţionate mai sus. *Echo 2D* (fig. 9.75) are rol major în diagnostic: caracteristic apar noduli cu echogenitate crescută, multipli, bine circumscrişi în miocard şi/sau intracavitar ca noduli pedunculaţi. Rareori apar revărsate pericardice sau zone cu calcificări ± fibroză.

Tratamentul curativ este doar cel chirurgical, dar indicaţiile şi momentul efectuării depind de mărimea, numărul tumorilor şi severitatea tulburărilor hemodinamice sau a disritmiilor induse. Rezultatele sunt în general favorabile, fără compromiterea miocardului sau a funcţiei valvulare în tumorile unice. Uneori rabdomioamele pot regresa semnificativ, spontan, sau pot chiar să dispară complet. Astfel că doar prezenţa tumorii, fără tulburări hemodinamice ameninţătoare de viaţă sau aritmii severe nu reprezintă o indicaţie absolută pentru chirurgie. Când tumora produce obstrucţii severe ale VS şi/sau VD, perfuzia cu prostaglandină E_1 poate menţine deschis canalul arterial şi poate ajuta la stabilizarea acestor

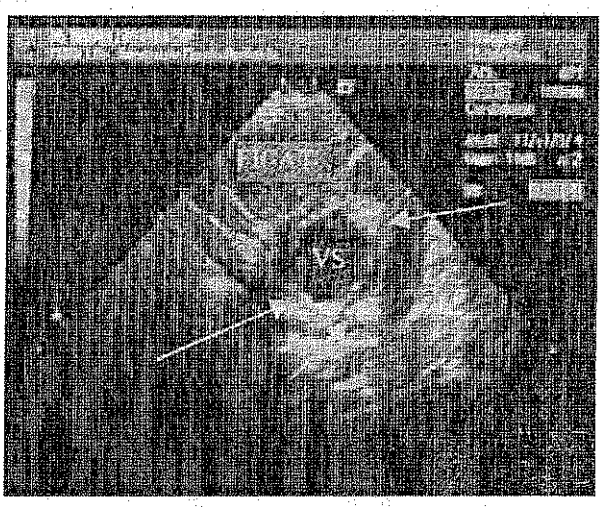


Fig. 9.75 – Rabdomioame ventriculare stângi, echografie 2D.

bolnavi până la intervenţie. În cazul tumorilor multiple, doar incizia lor parţială poate să contribuie la compromiterea miocardului restant.

• **Fibroamele** (25% din tumorile cardiace la sugar şi copilul mic), cea de-a doua formă de tumoră cardiacă primitivă în ordinea incidenţei la copil, au fost descrise chiar din perioada neonatală precoce, dar nu şi la fetus. La copilul mare şi la adolescent aceste tumori sunt rareori întâlnite.

Fibroamele sunt tumori de obicei unice, intramurale, de culoare albicioasă, ferme, neîncapsulate, care afectează cel mai frecvent peretele lateral al VS, septul interventricular şi excepţional atriul drept sau vârful VS. Rareori ele pot fi şi multiple şi să invadeze peretele anterior al VD, septul interatrial sau peretele atrial, sau să fie forme pedunculate intracavitare mimând stenoza subaortică. În cazul extensiei tumorale importante sau în tumorile de dimensiuni mari, se poate produce obliterarea spaţiului intracavitar, cu obstrucţie a căii de ejecţie a VS sau VD.

Localizarea tumorală la nivelul valvelor mitrale şi tricuspidiene, care pot fi mărite, favorizează regurgitări importante. Uneori fibroamele pot comprima artera coronară interventriculară anterioară.

Histologic, fibroamele cardiace sunt alcătuite din: fibroblaşti, fibre de colagen şi o cantitate redusă de ţesut elastic ± depuneri calcare la nivel tumoral. Rareori poate să existe şi un revărsat pericardic.

Tabloul clinic, radiologic şi ECG, cu excepţia faptului că, în general, tumora este unică, se aseamănă cu cele din rabdomioame. Adesea la sugar sau nou-născut poate surveni insuficienţa cardiacă congestivă cu debit cardiac redus, simulând sindromul cordului stâng hipoplazic, iar când are sediul în cordul drept pot apărea cianoza, insuficienţa cardiacă dreaptă. La copilul mare, unele fibroame sunt asimptomatice, iar diagnosticul poate fi rezultatul unei investigaţii cardiologice pentru o anomalie a siluetei radiologice cardiace. Tulburările de ritm cardiac survin la 1/3 din cazuri.

ECG evidenţiază prezenţa de blocuri complete de ramură, deviaţia axei QRS, dilataţie atrială sau hipertrofie ventriculară sau anomalii ale ST sugestive pentru ischemie subepicardică la nivelul zonei tumorale. Unele aritmii pot fi severe chiar de la debut, conducând la deces şi chiar la moarte subită. Echo are rolul major pentru diagnostic: cel mai frecvent tumora este unică, strălucitoare, intramurală, echogenică, uneori pedunculată, intracavitară.

Tratament: exereza chirurgicală precoce sau întârziată, în formele asimptomatice sau de mici dimensiuni este terapia de elecţie. La nou-născuţii cu semne severe de obstrucţie a căii de ejecţie a VS sau VD este utilă administrarea în PEV a prostaglandinei E_1. Compromiterea hemodinamicii cardiovasculare sau disritmiile severe impun excizia chirurgicală promptă datorită riscului de moarte subită.

- **Hemangioamele,** mult mai rare, pot să producă, atunci când au dimensiuni mari, tulburări hemodinamice care să fie la originea unei morţi subite, a hemopericardului sau a unei tamponade. Tratamentul este chirurgical.
- **Mezotelioamele** nodului atrioventricular sunt periculoase nu prin talie, în general redusă, ci prin sediul lor, care poate provoca blocuri AV parţiale sau complete, accese de fibrilaţie ventriculară şi chiar moarte subită. Implantarea unui stimulator cardiac necesară la aceşti pacienţi nu este totdeauna suficientă pentru a realiza o protecţie pentru fibrilaţia ventriculară.

II. **Tumori cu dezvoltare intracavitară:**

Mixoamele reprezintă circa 50% dintre tumorile cardiace primitive la toate vârstele, iar la copil, unde este mult mai rară, reprezintă 10-15% din tumorile cardiace primitive. Apar mai ales la copilul mare, fiind descrisă însă şi la nou-născut şi la copilul mic, putând mima malformaţii congenitale de cord. Rareori se întâlnesc şi forme familiale.

Anatomie patologică: tumora, cel mai adesea unică, este lobulată, gelatinoasă, moale, friabilă, cu o coloraţie galben-brună până la roşie, se inseră printr-un pedicul cu baza largă, mai ales pe septul interatrial. Histologic tumora este săracă în celule, cu mare bogăţie de substanţă colagenă, fibrină şi multiple mici vase de sânge. Sediul principal este atrial stâng (75%) sau atrial drept (25%) (fig. 9.76), rar în VS şi excepţional biatrial.

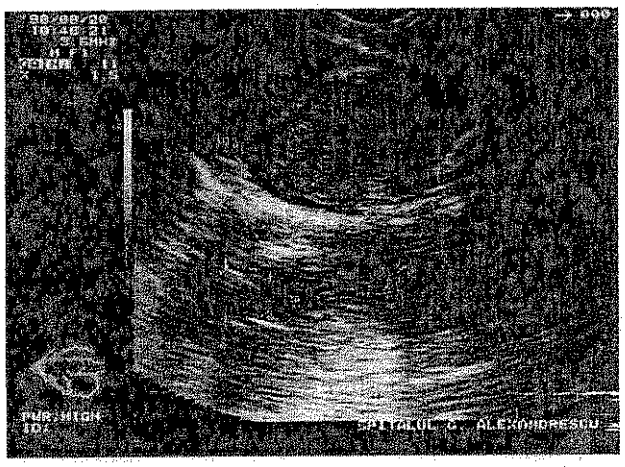


Fig. 9.76 – Fibromixom intracavitar la nivelul atriului drept, aspect echografic 2D la un sugar în vârstă de 2 luni. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.)

Tablou clinic: se descrie o triadă clasică – fenomene de obstrucţie cardiacă (80%), embolizări (70%) şi îmbolnăvire sistemică. Deseori prima manifestare pot fi emboliile multiple arteriale: cerebrale cu hemiplegie, uneori repetitive, sau la membre, artere coronare, renale sau retiniene. Caracteristic este sindromul de obstrucţie intermitentă mitrală ca într-o stenoză mitrală dar survenit brusc, cu sincope, convulsii, ameţeli, cefalee, edem pulmonar acut şi chiar moarte neaşteptată. Obstrucţia tricuspidei este însoţită de cianoză şi hepatomegalie. Semnele sistemice pot preceda cu câteva luni evidenţierea tumorii, fiind datorate unui răspuns imunologic difuz faţă de tumora primară sau embolizării: febră, pierdere ponderală, artralgii şi mialgii. Biologic, caracteristic pot apărea: accelerarea VSH, anemie, leucocitoză, trombocitopenie, sugerând sindrom inflamator acut.

Echo constituie tehnica de bază pentru diagnostic, evidenţiind o tumoră mare, pedunculată, care traversează valvele atrioventriculare, cu o mişcare

de du-te-vino în funcţie de ciclul cardiac. Tumorile mari sau cu pedicul scurt nu prolabează intraventricular. Când tumora are dimensiuni mici este mai bine evidenţiată prin echo transesofagiană. *Cateterismul şi angiocardiografia* nu furnizează date suplimentare faţă de echo, iar fragilitatea tumorală le contraindică atunci când sediul tumorii este atrial drept.

Tratamentul este chirurgical, cu ablaţia tumorală. Rarele recăderi survin când nu s-a realizat o excizie completă a bazei de implantare a tumorii.

III. **Tumori cu dezvoltare intrapericardică:**

Teratoamele pericardice: incidenţa este relativ redusă, diagnosticul fiind precizat în prima lună de viaţă la 50% din cazuri şi pentru 2/3 cazuri în primul an de viaţă.

Anatomie patologică: sunt disembrioame tridermice, pediculate, cu aspect polichistic, cu sediul antero-superior drept la nivelul pericardului, fiind fixate în zona originii aortei şi/sau pulmonarei. Tumora este unică, încapsulată, de culoare cenuşie, boselată (multiple chisturi cu o stromă mucoidă gălbuie), uneori foarte mare, depăşind de 3-4 ori dimensiunile cordului fetal sau al nou-născutului; la copilul mare asimptomatic mărimea acesteia este în general redusă. Frecvent se asociază prezenţa unui revărsat pericardic, chiar important, mergând până la realizarea tamponadei.

Tablou clinic: descoperire prin echo fetal atunci când sunt de dimensiuni mari; frecvent debut din prima lună de viaţă, cu fenomene de obstrucţie şi compresie a cordului, cu detresă respiratorie severă, accentuată de decubitul lateral stâng, sau de revărsat pericardic acut; moarte subită (2/3 din pacienţii pediatrici); semne de revărsat pericardic cronic; mai rar la copilul mare asimptomatic tumora este evidenţiată cu ocazia investigării unei cardiomegalii.

Datele examenului clinic obiectiv sunt variabile în funcţie de fenomenele induse de prezenţa tumorii.

Examenul radiologic evidenţiază: dimensiuni sporite ale umbrei cardiace şi uneori prezenţa de calcificări intratumorale.

Echo 2D: revărsatul pericardic, prezenţa unei mase echogene neomogene, anterior drept în sacul pericardic, cu deplasarea structurilor cardiace spre stânga şi posterior.

Rezonanţa magnetică nucleară poate diferenţia teratomul de chisturile bronhogene.

Tratament: îndepărtarea chirurgicală a tumorii chiar din perioada neonatală, cât şi decompresia pericardică în cazul revărsatelor abundente sau a tamponadei pot creşte rata supravieţuirii. La cei diagnosticaţi prin echo fetal intervenţia trebuie să fie promptă postnatal înaintea deteriorării stării cardiorespiratorii. Riscul morţii subite sau al malignizării recomandă exereza tumorii şi la copilul mare asimptomatic.

Tumori cardiace maligne

A. Tumorile cardiace maligne primitive sunt excepţionale la copil, survenind mai frecvent la vârsta de adolescent.

Angiosarcoamele reprezintă cea mai frecventă tumoră primitivă malignă cardiacă, afectează în principal atriul drept şi pericardul. Clinic pot apărea semne de tamponadă cardiacă, insuficienţă cardiacă dreaptă şi/sau sindrom de compresie de venă cavă superioară. În afectarea pericardică, revărsatul este hemoragic. Alte metastaze pot apărea la nivelul ficatului, plămânului, sistemului nervos central.

Prognosticul este deosebit de rezervat, cu tot tratamentul chimioterapic şi chirurgical şi cu un diagnostic precoce.

Alte tipuri de sarcoame: fibrosarcoame, limfosarcoame, cu celule gigante, fibromiosarcoame, sarcoame neurogene, rabdomiosarcoame sau sarcoame nediferenţiate. Sarcoamele cardiace ce pot fi evidenţiate chiar înainte de vârsta de 3 luni afectează mai ales cordul drept. Metastazele pulmonare sau mediastinale agravează prognosticul. Rareori limfoamele non-hodgkiniene au sediul primitiv cardiac şi adesea diagnosticul este precizat necroptic. Tumorile maligne primitive pericardice sunt excepţionale la copil.

B. Tumorile cardiace maligne secundare (metastatice) la copil sunt mai frecvente decât tumorile maligne primitive, reprezentând metastaze ale limfoamelor non-hodgkiniene (10% din cazuri) şi hodgkiniene, leucemiei, neuroblastomului, tumorii Wilms, miosarcomului renal. Ele pot invada direct pericardul şi/sau miocardul, rar apar şi formaţiuni tumorale endocavitare, iar metastazele difuze produc manifestări de cardiomiopatie, aritmii, sincope. În leziunile infiltrative, echo poate arăta o îngroşare semnificativă şi dischinezie a unor porţiuni ale peretelui

miocardic. Multe metastataze cardiace sunt silenţioase clinic şi sunt găsite numai la necropsii, iar formele solitare cardiace sunt cu totul excepţionale.

În **limfoamele non-hodgkiniene** apar (fig. 9.77): revărsate pericardice hemoragice sau chiloase caracteristice, până la tamponadă, aritmii, sindromul venei cave superioare, bloc AV, insuficienţă cardiacă, endocardită neinfecţioasă, anomalii severe ale ST-T, microvoltaj al QRS şi rareori infarct miocardic patent.

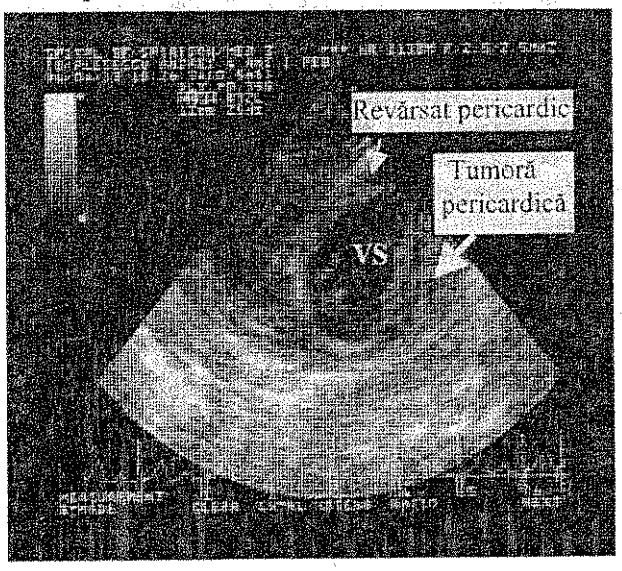


Fig. 9.77 – Tumoră pericardică, echografie 2D. Limfom malign non-hodgkinian cu pericardită hemoragică la un copil în vârstă de 4 ani.

Uneori, în **tumora Wilms** pot apărea semne de obstrucţie a cordului drept şi/sau insuficienţă cardiacă dreaptă datorate extensiei tumorale prin vena cavă inferioară până în atriul drept şi chiar în atriul stâng (printr-un defect septal atrial concomitent), iar prolabarea acesteia mimează mixomul atrial stâng.

Tumorile maligne pericardice sunt mai ales metastatice, în cadrul limfoamelor maligne, iar după Colucci 10-25% din toţi pacienţii cu cancer pot avea la necropsie afectare pericardică. Metastazele cardiace agravează în general prognosticul malignităţii de origine, conducând uneori chiar la deces (tamponadă, infarct miocardic, aritmii). Terapia este aceea a bolii de bază.

Puncţia pericardică şi examenul lichidului pericardic sunt necesare pentru confirmarea etiologiei maligne şi pentru diferenţierea de revărsatele pericardice secundare radioterapiei la nivelul toracelui.

Bibliografie selectivă

COLUCCI W.S., BRAUNWALD E.: In Braunwald E. şi colab.: Heart Disease. W.B. Saunders Co., Philadelphia 1992, p. 1 425-1 438.

DUPUIS CL. (sub red.): Cardiologie pédiatrique, ed. a 2-a. Flamarion-Médecine-Sciences, Paris, 1991, p. 661-667.

MARX G.R.: In: Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescent, ed. a 5-a. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, p. 1 773-1 783.

SINDROMUL MORŢII SUBITE A SUGARULUI

Genghiz Mustafa, Manuela Grozavu, Elena Mustafa

Definiţie: la Conferinţa Internaţională de la Seattle (1969), sindromul morţii subite a sugarului (S.M.S.S.) a fost definit ca o moarte survenită brusc şi neaşteptat la sugari sănătoşi sau cu semne minore de boală, care rămâne neexplicată după efectuarea autopsiei adecvate.

S.M.S.S. reprezintă o realitate anatomoclinică şi medico-legală care impune o examinare completă şi competentă pentru decelarea factorilor şi mecanismelor tanatogenetice.

Epidemiologie: incidenţa reală a S.M.S.S. este de 2-3‰ din naşterile viabile, existând variaţii semnificative de la o ţară la alta: în S.U.A. 1,2‰, Australia 6,2‰, Asia sub 1‰; cea mai mică incidenţă se raportează în ţările nordice.

Factorii de risc sunt: a) legaţi de mediu; b) proprii sugarului.

a) Factori de mediu:

– mediul socioeconomic precar, aglomerarea în locuinţă;

– cuplul tânăr, mai ales vârsta mamei, familii dezorganizate, nelegitime, părinţi alcoolici;

– mame tinere cu numeroase avorturi în antecedente sau mame multipare, cu interval scurt de timp între sarcini;

– deficienţe în depistarea, urmărirea şi îngrijirea gravidelor, incidenţa apariţiei S.M.S.S. fiind mai mare dacă mamele sunt anemice, hipertensive, diabetice, dacă au consumat barbiturice în cursul sarcinii; incidenţa este de 10 ori mai mare la mamele toxicomane;

– intoxicaţia tabagică cronică este frecventă, fumatul mamei în cursul gestaţiei favorizează hipoxia

fătului, malnutriţia intrauterină, iar postnatal, fumatul pasiv (expunerea sugarului la fumul de ţigară), prin nicotină, induce sinteza dopaminei în corpii carotidieni şi inhibă răspunsul chemoreceptorilor la hipoxie;

– circumstanţele în care a avut loc naşterea: la domiciliu, după anestezie generală, naştere gemelară (risc crescut pentru al doilea născut);

– mediul urban, poluarea atmosferică crescută prin intoxicaţia cronică inaparentă clinic şi biologic cu gaze poluante (CO);

– sezonul, mai ales anotimpul rece, când este crescută şi incidenţa deceselor prin afecţiuni respiratorii;

– temperatura ambiantă ridicată, situarea surselor electrice de căldură în apropierea patului copilului.

De menţionat frecvenţa maximă la sfârşitul săptămânii, majoritatea cazurilor petrecându-se la domiciliu, precum şi frecvenţa maximă nictemerală ce corespunde celei de-a doua părţi a nopţii, între orele 0-8.

b) Factori legaţi de copil:

– vârsta de apariţie – între 2 săptămâni şi un an, cu incidenţă maximă între 2-4 luni, 90% din cazuri se înregistrează sub 6 luni, existând o reducere semnificativă a riscului peste această vârstă;

– sexul – mai frecvent cel masculin, caracterizat printr-o întârziere în maturarea funcţiilor vitale;

– vârsta sarcinii, greutatea la naştere: prezintă risc crescut prematurii gradele III-IV, iar în privinţa greutăţii există o corelaţie inversă între riscul S.M.S.S. şi greutatea la naştere, copiii care cântăresc 1 500-1 800 g la naştere prezentând un risc de 10 ori mai mare decât eutroficii;

– scorul Apgar mic, asfixia la naştere, detresa respiratorie neonatală, tulburările de alimentare, tulburările neurologice, ca hipoexcitabilitatea, hiperexcitabilitatea, anomalii ale reflexului Moro;

– prezenţa în familie, la unul dintre fraţi, a sindromului S.M.S.S., fără a se demonstra însă o transmitere mendeliană.

Etiologie, patogenie: factorii etiologici sunt multipli, deseori remarcându-se o asociere de cauze.

1. *Poziţia în timpul somnului* – depinde de obiceiuri familiale, locale. Decubitul ventral, recomandat sugarilor cu reflux gastroesofagian, creşte riscul S.M.S.S., mai ales dacă se adaugă temperatura ambiantă ridicată, înfăşatul strâns, care imobilizează sugarul şi îl împiedică să-şi schimbe poziţia în cursul somnului, îmbrăcămintea excesivă, acoperitul feţei sau capului, dormitul în pat cu părinţii, în leagăn, hamac, coş, pe saltea din fibre naturale.

Mecanismele prin care decubitul ventral realizează moartea subită sunt:

– obstrucţia căilor respiratorii superioare, prin compresiunea nasului la care se asociază dimensiunile reduse ale acestora. Obstrucţia căilor respiratorii superioare determină apnee obstructivă, factor de mare gravitate, deoarece, la această vârstă mică, respiraţia orală este practic imposibilă;

– acumularea în exces a CO_2 eliminat în aerul inspirat, fenomen întâlnit frecvent la sugarii care dorm în acelaşi pat cu părinţii;

– compresiunea timusului asupra inimii în statusul timicolimfatic, cu apariţia tulburărilor de ritm cardiac;

– compresiunea arterelor vertebrale şi a măduvei în cursul hiperextensiei cervicale.

2. *Afecţiunile respiratorii* – simptome respiratorii ca obstrucţia nazală, tusea, dispneea au fost raportate frecvent. Atingerea virală pulmonară şi a căilor respiratorii determină apnee centrală şi obstructivă, infecţia virală jucând rolul unui catalizator la victimele S.M.S.S. Virusurile incriminate sunt virusul sincitial respirator, virusul citomegalic, virusul gripal.

3. *Disfuncţiile respiratorii* – apneea prelungită are rol esenţial, indiferent de natura ei (centrală, obstructivă, mixtă) şi de perioada de somn în care intervine. În cursul perioadei de somn rapid există scăderea volumului pulmonar legată de pierderea adducţiei expiratorii a laringelui şi de hipotonia muşchilor intercostali. În timpul somnului calm există scăderea răspunsului ventilator la hipercapnie, modificarea pragului de trezire la hipoxie, reglarea respiraţiei fiind exclusiv metabolică.

Pe lângă apnee, mai intervin: hipoventilaţia bazală, respiraţiile periodice prelungite frecvente, răspunsul ventilator slab al CO_2 cu hiperventilaţie reacţională diminuată.

4. *Tulburările de conducere miocardică* – WPW, sindromul de Q-T prelungit (vezi „Aritmii").

5. *Leziunile de la nivelul sistemului nervos vegetativ,* demonstrate de tulburări respiratorii (apnee), cardiace (tahicardie, bradicardie sinusală), neurologice (tulburări ale ciclului somn-veghe, tulburări de termoreglare).

6. *Existența anomaliilor neuromediatorilor cerebrali* la victimele S.M.S.S. – opioidele endogene favorizează dezvoltarea apneei centrale, nivelul beta-endorfinelor endogene fiind crescut în LCR la sugarii cu apnee, substanța P prezentând un nivel medular scăzut la aceiași sugari. Este dificil de afirmat dacă aceste modificări sunt primare și responsabile de accidente, dacă sunt secundare hipoxiei sau dacă prezintă modificări sau artefacte post-mortem.

7. *Paralizia de frică* (imobilitatea tonică), manifestată clinic prin forma palidă și forma cianotică. În forma palidă, stimulii externi care generează frica (trezirea bruscă la un zgomot puternic, înlocuirea mamei cu o persoană străină) determină hipertonie vagală care generează apnee, bradicardie, asistolie, moarte. Structurile sistemului nervos implicate sunt nucleul amigdalian și aria corticală orbitofrontotemporală, unde se efectuează controlul emoțional, fapt demonstrat de deficitul de mielinizare a structurilor limbului cortical constatat la victimele morții subite. Reflexul Moro exagerat și persistența lui peste vârsta de 4 luni prezintă risc de paralizie de frică.

8. *Anomalii ale controlului temperaturii corporale* – tulburările termoreglării rezultate în urma unei disfuncții hipotalamice, neurovegetative, metabolice; în unele cazuri de hipertermie malignă se constată anomalii ale metabolismului calciului la nivel celular. La acestea contribuie temperatura ambiantă ridicată, îmbrăcămintea excesivă, acoperitul capului, înfășatul strâns, care determină creșterea termogenezei, împiedicarea termolizei cu declanșarea reacției hipertermice însoțite de convulsii, deces.

9. *Dificultățile în timpul alimentației* în cursul primelor luni de viață (tulburările de deglutiție, oboseala exagerată în cursul suptului) sunt atribuite unor mecanisme fiziologice, cum ar fi lipsa de coordonare faringoesofagiană, laringospasmul, reducerea ventilației. Unele simptome digestive ca diareea, vărsăturile sunt mai frecvente la sugarii care decedează subit. Refluxul gastroesofagian a fost considerat de asemenea drept una din cauzele morții subite, prin excitarea chemoreceptorilor din esofag sau faringe de către conținutul acid, cu declanșarea reflexă a apneei mediată de vag; aciditatea alterează și pneumocitele de tip II determinând atelectazie.

10. *Erorile înnăscute de metabolism*, respectiv deficiențele enzimatice ale metabolismului energetic. Deficitul acetil-coenzima A dehidrogenazei cu lanț mediu, cel mai comun defect al oxidării lipidice se manifestă clinic cu paloare, letargie, hipotonie, vărsături, alterarea stării de conștiență. Alte defecte enzimatice ale metabolismului energetic includ transportorul carnitinei – carnitin-palmitil transferaza, acetil-coenzima A dehidrogenaza cu lanț lung și foarte lung etc.

11. *Factorii endocrini* – insuficiența suprarenală, paratiroidiană, nivelul crescut de triiodotironină, TSH, fără a se delimita dacă aceste modificări fac parte din mecanismele tanatogenetice sau dacă reprezintă artefacte post-mortem.

– ALTE *(apparent life threatening events):* evenimente de amenințare aparentă a vieții, traduse prin crize de apnee cu durata de peste 20 s, cianoză sau paloare, bradicardie, hipotonie, expresie a disfuncțiilor sistemului nervos; ele pot anticipa S.M.S.S.

Anatomopatologie: există modificări ce dovedesc o stare de hipoxie cronică, traduse prin hipertrofia și hiperplazia tunicii musculare a arterelor pulmonare, hipertrofia ventriculului drept, persistența eritropoiezei extramedulare (în special hepatică), persistența grăsimii brune perisuprarenale, hipertrofia timusului, hiperplazia celulelor cromafine suprarenale. Peteșiile intratoracice subseroase atribuite inițial variațiilor de presiune determinate de eforturile inspiratorii dintr-o obstrucție de căi respiratorii superioare sunt de fapt datorate hipoxiei cronice. Alte modificări indicatoare de S.M.S.S. cuprind structura modificată a corpilor carotidieni, cu diminuarea volumului celulelor glomice, leziuni de tip leucomalacie la nivelul creierului, anomalii de mielinizare în fibrele nervului vag, structura anormală a substanței reticulate a trunchiului cerebral, anomalii în sistemul surfactant pulmonar.

Diagnosticul se face coroborând datele anamnestice cu examenul clinic și necroptic.

Anamneza trebuie să fie succintă și să descopere circumstanțele care au precedat decesul.

Examenul clinic este cel care stabilește oprirea bruscă și ireversibilă a funcției cardiace și respiratorii. Cuprinde: determinarea temperaturii rectale, foarte rapid după sosirea copilului; determinarea greutății, taliei, perimetrului cranian, toracic, abdominal; examinarea tegumentelor și mucoaselor, urmărind coloratia buzelor, unghiilor, conjunctivelor, prezența echimozelor, peteșiilor la nivelul capului, gâtului, toracelui, aspectul timpanului, laringelui, semnele de deshidratare, rigiditatea cadaverică, dimensiunile fi-

catului, splinei, aspectul organelor genitale externe, depistând eventuale urme de violenţă sexuală.

Examene complementare: biologice, din sângele recoltat prin puncţie intracardiacă pentru determinarea hemoleucogramei complete, glicemiei, calcemiei, electroliţilor, carboxihemoglobinei, efectuarea examenelor serologice; *determinări toxicologice* din umori (în special umoarea apoasă a ochiului) şi lichidul gastric; *examene radiologice:* radiografii de craniu (faţă şi profil), radiografii toracice, radiografii ale întregului corp; *examene bacteriologice şi virusologice:* hemoculturi pe medii aerobe, anaerobe, secreţii nazofaringiene pentru determinări virusologice şi bacteriologice, puncţie lombară cu studiul LCR (frotiu, celularitate, biochimie, culturi), prelevări de urină prin puncţie suprapubiană (examen sumar de urină, urocultură), prelevarea de materii fecale (coprocultură, determinări virusologice);

Autopsia este obligatorie, dar este nevoie de acordul ambilor părinţi, pe care trebuie să-i convingem ulterior de necesitatea ei, pentru stabilirea cauzei decesului.

Cauza decesului trebuie explicată părinţilor, insistând asupra imposibilităţii actuale de a prevedea S.M.S.S. Având în vedere sentimentul de culpabilitate al anturajului şi al părinţilor, în special, trebuie multă prudenţă în afirmarea ipotezelor producerii decesului pentru a deculpabiliza familia.

Diagnostic diferenţial:

1. Traumatisme craniene, corporale – dacă sunt prezente peteşii, echimoze la nivelul capului, gâtului, toracelui.
2. Ingestia unei substanţe toxice – decelată în urma determinărilor toxicologice.
3. Refluxul gastroesofagian masiv, cu aspirarea conţinutului alimentar în căile respiratorii, examenul necroptic fiind cel care pune diagnosticul.
4. Infecţii cu simptomatologie minoră, nediagnosticate la timp – examenele biochimice, bacteriologice ne orientează asupra diagnosticului.
5. Tulburări metabolice – glicogenoza, acidoza gravă (examenele biochimice sunt de ajutor).
6. Aritmiile cardiace (tahicardia paroxistică supraventriculară, extrasistole ventriculare, WPW), cardiopatiile congenitale.
7. Epilepsia, meningita, encefalopatia supraacută.
8. Abuzurile sexuale – nu trebuie să le excludem.

Profilaxia vizează identificarea factorilor de risc, înlăturarea sau tratarea lor. Include:

– *mijloace prenatale:* evitarea şi tratarea infecţiilor bacteriene ale lichidului amniotic, echilibrarea diabetului matern, tratarea hipertensiunii arteriale, a anemiei, interzicerea fumatului şi a consumului de barbiturice în cursul sarcinii;

– *mijloace postnatale* adresate sugarilor cu risc crescut care cuprind:

- monitorizarea Holter (pot fi detectate anomaliile de repolarizare, bradicardia, WPW, tahicardia paroxistică supraventriculară);
- măsurarea tensiunii arteriale la schimbarea poziţiei sugarului din decubit ventral în decubit dorsal;
- cardiopneumograma, aplicabilă şi la domiciliu, dar cu importanţă practică limitată, permite înregistrarea simultană a ritmului cardiac şi a excursiilor toracice;
- polisomnografia permite înregistrarea simultană a mai multor parametri, cum ar fi: electroencefalograma, electromiograma, electrooculograma, electrocardiograma, fluxul aerian nazal, mişcările toracelui şi abdomenului în cursul respiraţiei, presiunea transcutanată a O_2 şi CO_2, pH-metria esofagiană. Această metodă permite depistarea obstrucţiei respiratorii a episoadelor convulsive, a tulburărilor de ritm cardiac sau a anomaliilor de golire acidă a stomacului;
- monitorizarea electronică pentru supravegherea la domiciliu a sugarilor cu risc de S.M.S.S.; ridică unele probleme (aparatură scumpă, supraveghere permanentă, sistem de alarmă insuficient de eficace) şi nu poate elimina toate riscurile de moarte subită.

Înlăturarea factorilor de risc presupune:

– schimbarea poziţiei sugarului din decubit ventral în decubit dorsal sau lateral, obişnuirea sugarului să doarmă în pat individual, dar nu în hamac, coş, leagăn;

– evitarea supraîncălzirii, a supraaglomerării camerei, îmbrăcăminte lejeră, evitarea acoperirii capului în timpul somnului;

– contact social mai larg al sugarului, în prezenţa mamei;

– abandonarea fumatului de către familie, în special de către mamă;

– reducerea sau sistarea medicaţiei colinergice la sugarii cu hiperactivitate parasimpatică.

În apneea centrală sau mixtă, teofilina în doză de 4 mg/kg corp/zi stimulează centrii nervoşi respi-

ratori, relaxează musculatura căilor respiratorii superioare, ameliorează pneumograma, dar nu este lipsită de efecte adverse: reflux gastroesofagian, agitaţie, convulsii.

Bibliografie

ANCA I.: Urgenţe în pediatrie. Edit. Medicală, Bucureşti, 1996, p. 106.

BEURAN M., ULMEANU C.: Ghid de urgenţe pediatrice. Edit. Scripta, Bucureşti, 1997, p. 120-121.

CHALMERS R.A., STANLEY C.A.: Mitochondrial carnitine - acylcarnitine translocase deficiency presenting as sudden neonatal death. J. Pediatr. 1997; 13(2):220-225.

CHIODINI B.A., THACH B.T.: Impaired ventilation in infants sleeping facedown: Potential signification for sudden infant death syndrome. J. Pediatr. 1993; 123(5):686-692.

CIOFU CARMEN., CIOFU E.: Dicţionar „de Pediatrie, Semne şi simptome. Edit. Univers Enciclopedic, 1995, p. 258-259.

FLORESCU P.: Sindromul morţii subite a copilului mic. Date din literatura şi experienţa personală. Pediatria 1986; 35(3): 237-244.

GEORMĂNEANU M., VOICULESCU V., BĂDULESCU MICAELA: Moartea subită şi sindromul „aproape pierdut" la sugar. Pediatria 1981; 30(3):213-218.

HECSER I., ACS I., URECHE A. şi colab.: Sindroame de moarte subită a sugarului: probleme teoretice şi practice. Nota I. Pediatria 1989; 38:231-238.

HECSER I., ACS I., URECHE A. şi colab.: Sindroame de moarte subită a sugarului: probleme teoretice şi practice. Nota II. Pediatria 1989; 38:303-311.

HECSER I., ACS I., URECHE A. şi colab.: Sindroame de moarte subită a sugarului: probleme teoretice şi practice. Nota III. Pediatria 1990; 39:43-50.

HECSER I., ACS I., URECHE A. şi colab.: Sindroame de moarte subită a sugarului: probleme teoretice şi practice. Nota IV. Pediatria 1990; 39:129-136.

HUNT C.E.: Prone sleeping în healthy infants and victims of sudden infants death syndrome. J. Pediatr. 1996; 128:594-596.

HURGOIU VIORICA: Sindromul morţii subite a sugarului. Pediatria 1996; 45:43-48.

JONGE G.A., ENGELBERTS A.C.: Sudden infant death syndrome. Many infants move from position in which they are put to sleep. Br. Med. J. 1996; 313(7068):1 333-1 334.

KNOBEL H., YANG W.S.: Sudden infant death syndrome among Chinese. Lancet 1994; 344:820.

Li D.K.: The risk of sudden infants death. New Engl. J. Med. 1994; 330(1):63-64

LOGAN S., SPENCER N., BLACKBURN C.: Sudden infant death syndrome. Smoking is part of a causal chain. Br. Med. J. 1996; 313 (7068):1 332-1 333.

MacFARLANE A.: Sudden infant death syndrome. More attention should have been paid to socioeconomic factors. Br. Med. J. 1996; 313(7068):1 332.

MARTHUR R., DOUGLAS N.J.: Relation between sudden infant death syndrome and adult sleep apnoea/hypopnea syndrome. Lancet 1994; 344(8925):819-820.

RAMBAUD C., GUILLEMINAULT C., CAMPBELL P.E.: Definition of the sudden infant death syndrome. Br. Med. J. 1994: 308:1439.

RUSNAC C.: Sindroame în pediatrie. Edit. Medicală, 1992, p. 325-343.

Capitolul 10

BOLILE APARATULUI DIGESTIV

A. Gastroenterologie

DEZVOLTAREA PRENATALĂ A APARATULUI DIGESTIV

Dan Mercaru

Tractul gastrointestinal, de origine endodermică, prin suprafaţa sa, reprezintă o interfaţă majoră între organism şi mediul înconjurător încă de la naştere. Intestinul uman se dezvoltă în cursul vieţii intrauterine, iar la naştere este deja constituit un sistem alimentar apt pentru cererile nutriţiei extrauterine, întrucât funcţiile de digestie şi absorbţie sunt maturate precoce, iar nou-născutul poate absorbi chiar de la naştere nutrimentele necesare unei creşteri fizice şi unei dezvoltări armonioase.

Tractul gastrointestinal (GI) are funcţii digestive, de absorbţie, secretorii şi de barieră, fiind de asemenea un organ endocrin şi o parte a sistemului imunologic.

Intestinul primitiv se formează în cursul săptămânii a 4-a de viaţă intrauterină prin invaginaţia părţii dorsale a sacului vitelin în embrion, când este identificat cu un tub de 4 mm lungime extins de la gură până la cloacă, iar până la termen se lungeşte de 1000 ori generând un intestin cu o lungime totală de 3-7 ori lungimea între vertex şi călcâi.

Endodermul este la originea epiteliului şi glandelor anexe ale aparatului digestiv, iar mezodermul la originea laminei propria a submucoasei şi a tunicilor musculare şi seroase.

Fiind un tub extins de la gură la anus, intestinul primitiv se poate divide în 3 părţi, fiecare cu irigaţie sanguină separată:

1. partea anterioară a intestinului primitiv, din care derivă cavitatea bucală, faringele, esofagul, stomacul, duodenul proximal până la ampula lui Vater, ficatul, vezicula biliară şi pancreasul, fiind irigate de trunchiul celiac;

2. partea mijlocie a intestinului primitiv, din care derivă duodenul distal, jejunul, ileonul, cecul, apendicele şi colonul proximal până la jumătatea colonului transvers, fiind irigat de artera mezenterică superioară;

3. partea posterioară a intestinului primitiv, din care derivă colonul distal, reprezentat de jumătatea stângă a colonului transvers, colonul stâng şi sigmoidul, rectul şi partea superioară a canalului anal, ultima fiind primitiv obstruată de membrana cloacală, a cărei faţă externă este de origine ectodermică. Această parte este irigată de artera mezenterică inferioară.

Stadiile de dezvoltare. Dezvoltarea tractului gastrointestinal poate fi divizată în 6 faze (stadii) între concepţie şi maturitate:

- faza I de organogeneză este identificată imediat după formarea discului embrionar;
- faza II, chemoarhitecturală, de formare a epiteliului, în cursul căreia se formează structura de bază a intestinului;
- faza III de diferenţiere, când apar celulele mezoteliale şi epiteliale distincte;
- faza IV de maturare, în care intestinul se pregăteşte pentru funcţiile vieţii extrauterine;
- faza V neonatală a adaptării tractului GI la necesităţile nutriţiei enterale;
- faza VI de tranziţie, de la dieta lactată la dieta solidă.

Volumul gastric creşte cu vârsta fetală şi la naştere este de aproximativ 30 ml. Esofagul la naştere are 10 cm lungime şi 0,5 cm diametru, după care

creşte cu 0,65 cm pe an până la o lungime la adult de 25 cm. Intestinul subţire îşi dublează lungimea în trimestrul III – perioadă de creştere maximă – astfel: intestinul subţire creşte de 2,4 ori, la naştere având 250–300 cm, pe lângă care se adaugă 2–3 m în cursul creşterii până la vârsta de adult, iar intestinul gros creşte de 2,1 ori; la naştere are 30–40 cm şi creşte până la 1,5–2 m la adult.

Suprafaţa epitelială a tractului GI matur creşte de 300 ori prin pliurile gastrice, valvele conivente ale intestinului subţire, vilozităţile şi criptele, pliurile semilunare ale intestinului gros, microvilozităţile care acoperă suprafaţa luminală a celulelor epiteliale.

Esofagul se dezvoltă din partea anterioară a intestinului primitiv. La 5 săptămâni epiteliul esofagian este bistratificat. La început este foarte scurt şi atinge lungimea sa relativă la 7 săptămâni. Lumenul este liber înainte de sfârşitul lunii a 2-a. Plexurile mienterice au reactivitate anticolinesterazică la 10 săptămâni, iar celulele ganglionare sunt diferenţiate la 13 săptămâni; în acest timp muscularis mucosae este bine formată. La naştere, treimea superioară a esofagului este formată din muşchiul striat, treimea medie din fibre mixte, iar treimea inferioară din muşchi neted.

Stomacul este identificat la 4 săptămâni, ca o dilataţie fusiformă a părţii caudale a intestinului primitiv anterior. La 7 săptămâni coboară în poziţia sa subdiafragmatică şi suferă o rotaţie de 90°, plasând marea curbură la stânga şi mica curbură la dreapta. Stomacul atinge poziţia sa anatomică finală după 7 săptămâni, având marea curbură care priveşte inferior şi la stânga şi mica curbură superior şi la dreapta. În antru are loc diferenţierea tubilor glandulari din epiteliu care are loc la sfârşitul lunii a 2-a de gestaţie, când se formează şi structurile musculare. Celulele parietale care secretă HCl şi factor intrinsec apar în săptămâna a 11-a, iar celulele principale în săptămânile 13-14, ca şi celulele pentru gastrină (celulele G).

La naştere straturile musculare rămân net mai înguste ca la adult şi pilorul este slab reprezentat.

La sfârşitul primului trimestru epiteliul gastric este diferenţiat în cripte şi glande ale căror celule produc pepsină, HCl, gastrină, factor intrinsec şi renină. Activitatea enzimatică este maximă în fundus.

Ficatul şi vezicula biliară derivă dintr-un mugure al extremităţii caudale a intestinului anterior care se dezvoltă rapid în diafragmul primitiv sau septul transvers unde se divide în două părţi:

a) partea anterioară care va deveni ficat, în care endodermul formează travee de hepatocite care se organizează într-un ţesut spongios şi în epiteliul părţii intrahepatice a canalelor biliare, iar mezenchimul splanhnic al septului transvers formează ţesutul hematopoietic şi celulele Kupfer. Volumul ficatului creşte rapid, încât la 9 săptămâni ficatul reprezintă 10% din greutatea fătului;

b) partea caudală a mugurelui primitiv devine vezicula biliară, iar piciorul său formează canalul cistic.

Pancreasul se formează din două burjoane (schiţe) apărute în săptămânile 4–5, care se dezvoltă din endodermul feţelor anterioară şi posterioară ale duodenului. Cele două burjoane fuzionează în săptămâna a 7-a. Canalul Wirsung se formează din fuzionarea canalelor fiecărui burjon. În săptămâna a 7-a pancreasul capătă forma finală. Primele celule acinoase apar în săptămâna a 12-a şi devin mature în următoarele două luni. În săptămânile 12-15 apar primele mici granule de zimogen, atingând talia obişnuită la 16–20 săptămâni.

Celulele endocrine (α, β, γ) se constituie în insulele Langerhans în luna a 5-a.

Intestinul subţire ia naştere din partea mijlocie a intestinului primitiv. Partea proximală a ansei primitive se dezvoltă mai rapid şi formează ansele jejunale şi ileale până la diverticulul Meckel, iar partea distală se dezvoltă mai lent şi formează ileonul terminal, cecul şi 1/2 dreaptă a colonului. Intestinul creşte rapid în cavitatea abdominală din săptămâna a 10-a, când efectuează rotaţia de 270° şi începe diferenţierea vilozităţilor care apar la nivelul duodenului în săptămâna a 8-a, a jejunului în săptămâna a 10-a, a ileonului în săptămâna a 14-a, iar în colon din săptămâna a 12-a până în săptămâna a 16-a. Epiteliul pluristratificat devine din săptămâna a 8-a monostratificat formând vilozităţile, iar din săptămâna a 12-a vilozităţile sunt mărginite de un singur strat de celule epiteliale cilindrice.

Celulele cu mucus apar în intestinul proximal la 9–10 săptămâni, iar celulele care secretă gastrina, secretina şi colecistokinina sunt puse în evidenţă din săptămâna a 12-a. Vilozităţile în colon involuează şi dispar aproape de termen.

Intestinul gros derivă din porţiunea medie a intestinului primitiv (cecul, apendicele şi 1/2 din colonul transvers) şi din partea posterioară a acestuia (1/2 stângă a colonului transvers, colon stâng, sigmoid, rect şi partea superioară a canalului anal, care este obstruată de membrana cloacală).

La sfârşitul săptămânii a 6-a canalul anal este individualizat de sinusul urogenital. În cursul săptămânii a 8-a resorbţia membranei cloacale pune în continuitate lumenul intestinal cu cavitatea amniotică.

DEZVOLTAREA FUNCŢIILOR DIGESTIVE

Dan Moraru

1. Secreţia salivară. Amilaza salivară apare din a 12-a săptămână de viaţă fetală şi este activă la naştere.

2. Funcţia gastrică. Secreţia gastrică este în cantitate mică la nou-născut (1 ml/kg/oră) şi creşte cu vârsta, încât la 1-2 ani este 2-3 ml/kg/oră. Secreţia acidă rămâne foarte scăzută până la vârsta de 3 luni (0,01-0,03 mEq/l/kg/oră). Secreţia maximală este la naştere 1/4-1/2 din cea a adultului (0,2-0,4 mEq/l/kg/oră). Secreţia de pepsină este slabă la sugar; astfel, de la naştere la 3 luni este foarte joasă, sub 0,1 mg/kg/oră, dar probabil eficientă. La vârsta de 18 luni atinge valorile adultului: 1 mg/kg/oră. La prematuri există o insuficienţă de digestie gastrică a proteinelor în primele săptămâni de viaţă.

3. Secreţiile biliopancreatice:

a) Tripsina are un nivel de activitate notabil la naştere (1/10 din cea de la 1 an), la fel chemotripsina şi carboxipeptidazele.

b) Lipaza este prezentă la naştere la un nivel de activitate ceva mai mic ca acela al adultului şi are o activitate matură la vârsta de 12 luni. La prematuri nivelul de activitate a lipazei este foarte scăzut.

c) Sărurile biliare – la prematur există o insuficienţă a secreţiilor în primele săptămâni de viaţă care antrenează un deficit de micelizare a trigliceridelor – de aceea apare steatoreea când se folosesc în alimentaţie formule care conţin trigliceride cu lanţuri lungi.

d) Amilaza pancreatică apare în ultimele săptămâni de viaţă fetală; la naştere are activitate nulă, dar devine activă către vârsta de 3 luni şi matură la 2 ani.

4. Funcţiile intestinale:

a) Funcţia enzimatică:

• Lactaza este întotdeauna prezentă şi activă la nou-născutul la termen şi menţine un nivel crescut în toată perioada de alimentaţie lactată.

• Zaharaza – izomaltaza – glucoamilaza sunt mature din luna a 4-a de viaţă fetală şi au o activitate de tip adult de la naştere.

b) Funcţia bacteriologică: colonizarea bacteriană a intestinului nou-născutului, care este steril, are loc în primele 48 ore de viaţă prin contaminare din mediul înconjurător. Flora este indispensabilă protecţiei contra implantării anumitor bacterii intestinale patogene şi diferă în funcţie de alimentaţie – pentru cea naturală (bifidobacterii) şi pentru cea artificială (flora coliformă). Ea joacă un rol esenţial în maturarea imunităţii umorale.

c) Funcţia imunologică: ţesutul limfoid intestinal a produs deja celule imune competente înainte de naştere. IgA secretorii specifice sunt aproape absente la naştere şi cresc în cursul primelor luni de viaţă.

5. Funcţiile colice. Reabsorbţia hidroelectrolitică şi instalarea unei flore echilibrate se stabilesc progresiv în cursul primilor ani şi permit transformarea bilirubinei în stercobilină. Maturaţia completă a funcţiilor digestive este atinsă către vârsta de 3-4 ani.

Bibliografie

BEHRMAN R. E., KLIEGMAN R. M., ARVIN A. M.: Nelson Textbook of Pediatrics. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1996.

NAVARRO J., SCHMITZ J.: Gastroentérologie pédiatrique. Flammarion-Médecine-Science, Paris, 1990.

RAY C.C., SILVERMAN A., ALLAGILLE D.: Pediatric Clinical Gastroenterology. C.V. Mosby Co., St. Louis, 1990.

SILVERBERG M., DANM F.: Textbook of pediatric gastroenterology, ed. a 2-a. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1988.

WYLLIE R., HYAMS J.S.: Pediatric Gastrointestinal Disease – Pathophysiology, Diagnosis, Management. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1993.

MALFORMAŢIILE TUBULUI DIGESTIV

Dan Moraru

Malformaţii congenitale ale esofagului

Sunt relativ rare, iar în 25% din cazuri sunt asociate cu alte anomalii ale aparatului digestiv, respirator, cardiovascular, urinar, datorate unei tulburări precoce a diferenţierii embrionului.

Atrezia esofagiană

Definiţie: se defineşte prin absenţa congenitală a unui segment al esofagului şi, cel mai frecvent, comunicarea unuia din capetele esofagiene cu calea respiratorie.

Frecvenţă: incidenţa medie este de 1/2 000 naşteri şi reprezintă 90% din anomaliile congenitale ale esofagului.

Etiopatogenie: nu este cunoscută.

Anatomie patologică: după clasificarea lui Ladd şi Gross, se descriu următoarele tipuri:

- Tipul I: atrezia esofagiană fără comunicare esotraheală (7%). Distanţa dintre capetele esofagiene este mare, anastomoza primară imposibilă.
- Tipul II: atrezia esofagiană cu fistulă esotraheală proximală fără comunicare distală (0,2-0,4%). Distanţa dintre capetele esofagiene este mare.
- Tipul III: atrezia eofagiană cu fistulă esotraheală distală, cea mai frecventă (85%). Distanţa dintre capetele esofagiene este mică (2 mm) şi permite anastomoza primară. Esofagul proximal se închide „în fund de sac" la nivelul vertebrelor T_3 sau T_4 şi este destins de lichidul amniotic, fiind sursă de hidramnios.
- Tipul IV: atrezia esofagiană cu fistulă esotraheală proximală şi distală (0,7%). Ambele capete esofagiene comunică cu traheea, distanţa dintre ele este mică şi permite anastomoza primară.

Bolnavii cu atrezie esofagiană au asociată o altă malformaţie în 30% din cazuri: cel mai des o atrezie intestinală de origine embrionară (atrezie duodenală sau anorectală) sau malformaţie cardiacă (DSV, DSA, PCA, tetralogie Fallot), malformaţii osoase (anomalii vertebrale, costale, rahis), urinare, sistem nervos.

Alte anomalii asociate cu atrezia de esofag:

- sindromul VATER: V = malformaţie vertebrală, A = anomalie anorectală, TE = fistulă esotraheală, R = malformaţie a regiunii radiale sau malformaţie renală;
- sindromul VACTERL: componentele anterioare plus C = malformaţii cardiace, L = malformaţii ale extremităţilor.

Tablou clinic:

A. Înainte de naştere: polihidramniosul permite suspiciunea unei atrezii înalte a tubului digestiv.

Examenul echografic poate decela câteva semne: lipsa de vizualizare a imaginii gastrice (semn nespecific); dilataţia esofagului cervical; mişcarea de regurgitaţie sau de „vărsături în uter".

Diagnosticul este suspectat mai ales în trimestrul III de sarcină.

B. Semne la naştere: diagnosticul atreziei de esofag se face la nou-născut cu ajutorul sondei Nelaton nr. 8 care explorează permeabilitatea esofagiană. Diagnosticul în orele ce urmează naşterii în caz de neexplorare cu sonda se stabileşte după următoarele semne:

- nou-născut „cu spume", hipersalivaţie, voce voalată prin retenţie salivară în faringele posterior;
- semne de insuficienţă respiratorie – uneori discrete, cianoză la ţipăt şi schimbarea poziţiei, tahipnee, auscultaţie anormală (încărcare pulmonară);
- inundaţie traheală la prima tentativă de alimentaţie când copilul lasă sânul mamei. Laptele refluează pe nas şi gură declanşând o criză de cianoză şi tuse.

Examene paraclinice: *examenul radiologic* faţă şi profil cu sondă radioopacă plasată în capătul esofagian superior oferă date privind: distanţa dintre cele două capete esofagiene, existenţa bronhopneumoniei de aspiraţie, asocierea unei alte malformaţii digestive, iar aerarea abdomenului semnifică prezenţa unei fistule la capătul esofagian inferior (tip III sau IV Ladd), pe când abdomenul opac înseamnă absenţa fistulei inferioare (tip I sau II). Substanţa de contrast se contraindică, datorită pericolului de bronhopneumonie de aspiraţie.

Diagnosticul diferenţial se face cu: hemoragia meningiană şi anoxia neonatală, fistula esotraheală izolată, diverticulii esofagieni.

Tratament: după stabilirea diagnosticului, nou-născutul trebuie transportat la spital (chirurgie) semiaşezat, cu sondă în esofagul superior care trebuie aspirată cu seringa din 10 în 10 minute.

Tratamentul chirurgical constă din ligatura fistulei pentru a suprima comunicarea aerodigestivă şi restabilirea continuităţii esofagiene prin anastomoză. Dacă distanţa între capetele esofagiene este prea mare în timpul I se practică gastrostomia de alimentaţie şi esofagotomie cervicală de drenaj, iar în timpul II după vârsta de 1 an se face esofagoplastie.

Prognosticul global pentru toate formele de atrezie de esofag este în medie de 85% vindecări fără sechele.

Factorii de prognostic nefavorabil sunt: prematuritatea; asocierea cu alte malformaţii ale tubului digestiv sau extradigestive; diagnosticul tardiv; bronhopneumonia de aspiraţie.

Fistula esotraheală izolată

Este o malformaţie rară, care realizează un conduct fin şi un orificiu de comunicare între esofag şi trahee – situat mai frecvent la înălţimea vertebrei T_2. Reprezintă 2-3% dintre fistulele esotraheale şi 4% dintre anomaliile congenitale ale esofagului, fiind asociată în 30% din cazuri cu alte malformaţii situate cel mai frecvent în regiunea cervicală sau cervicotoracică şi mai rar intratoracic.

Tablou clinic: simptomele apar la tentativa de alimentare, reprezentate de: tuse, cianoză şi semne de detresă respiratorie, focar de atelectazie pulmonară repetitiv, mai ales în lobul superior drept.

Abdomenul este destins de aerocolie dată de trecerea aerului prin fistulă în stomac la fiecare inspir.

Diagnosticul de certitudine este greu de documentat şi este afirmat pe radiografii cu opacifierea esofagului şi endoscopie esotraheală.

Tratamentul chirurgical constă în ligatura fistulei cu rezultate bune.

Stenoza congenitală de esofag

Definiţie: boala constă în îngustarea lumenului esofagian datorită unei anomalii congenitale a peretelui esofagian.

Frecvenţă: boala este rară, 1/25000-1/50000 nou-născuţi vii.

Forme anatomice: se întâlnesc trei tipuri de leziuni cu frecvenţă egală:

I. Stenoza prin diafragm incomplet „mucos" care are acelaşi sediu cu atrezia.

II. Stenoza prin displazie fibromusculară care constă în îngroşarea tubulară a esofagului toracic inferior.

III. Stenoza excentrică a esofagului inferior toracoabdominal, cu heterotopie traheobronşică (colangiu, glande ciliate ale epiteliului respirator).

Mucoasa esofagiană este nemodificată iar esofagul suprastenotic este dilatat.

Tablou clinic: se manifestă prin semne digestive şi respiratorii.

Semnele digestive constau din: disfagie constantă, care poate fi de la naştere pentru lichide, iar mai târziu pentru alimente solide; regurgitaţii de salivă sau gleroase, nesanguinolente; nu varsă niciodată; curba ponderală nesatisfăcătoare.

Semnele respiratorii sunt de aspiraţie laringotraheobronşică.

Lipsesc anemia, hemoragia, refluxul gastroesofagian.

Diagnosticul se stabileşte înaintea vârstei de 2 ani în 80-90% din cazuri.

Examene paraclinice:

Examenul radiologic baritat sau cu gastrografin stabileşte imaginea directă a obstacolului precizând sediul, întinderea şi gradul stenozei, precum şi dilatarea esofagului supraiacent.

Endoscopia confirmă sediul şi tipul anatomic al stenozei, semnele de esofagită sub zona stenotică, situaţia cardiei şi a continenţei sale – şi va aprecia posibilităţile de tratament.

pH-metria: pentru decelarea refluxului gastroesofagian în suspiciunea de stenoză peptică.

Manometria esofagiană: în caz de stenoză a esofagului terminal pentru a o diferenţia de megaesofagul idiopatic.

Diagnosticul diferenţial se impune cu: atrezia esofagiană, stenoze esofagiene dobândite (postcaustice), megaesofagul aganglionar (idiopatic), fistule esotraheobronşice, esofagita peptică, compresiunea extrinsecă prin arc vascular sau chist, achalazie.

Tratamentul constă în *dilataţii esofagiene* progresive mai ales în tipul II şi *tratament chirurgical* prin rezecţie segmentară a esofagului stenozat în tipurile I şi III.

Duplicaţia de esofag

Duplicaţia digestivă – termen creat de Ladd şi Gross în 1937, desemnează formaţiuni sferice sau tubulare „ataşate" tubului digestiv, localizate de la limbă până la anus. Duplicaţia esofagiană sau esofagul dublu este determinată de persistenţa canalului neuroenteric prin absenţa aderenţei dintre ectoderm şi endoderm în perioada embrionară.

Frecvenţa bolii este rară. Localizarea toracică reprezintă 95% din cazuri, iar cea digestivă 19%.

Anatomie patologică: duplicaţiile pot fi tubulare sau chistice.

Duplicaţiile chistice reprezintă 95%, iar chistul este de volum variabil, rar comunicant cu esofagul, poate fi situat extraesofagian, dar aderent la acesta sau intramural.

Duplicaţiile tubulare sunt rare.

Tablou clinic: se caracterizează prin semne digestive sau respiratorii care apar în funcţie de tipul tubular sau chistic şi sediul acesteia (cervical, toracic sau abdominal).

În forma chistică: debutul este precoce, cu tulburări respiratorii (tuse, stridor, crize de cianoză, tiraj, dispnee) şi tulburări digestive (disfagie, vărsături alimentare, uneori hematemeză).

În formele tubulare, debutul este mai tardiv şi în 50% din cazuri se găseşte o malformaţie rahidiană.

Examene paraclinice:

Radiografia toracică relevă o opacitate rotundă, situată în mediastinul posterior, omogenă, bine delimitată, de dimensiuni variabile; apare la nivelul hemitoracelui drept în 75% cazuri, cu deplasarea mediastinului, iar radiografia în proiecţia de profil permite localizarea acesteia în mediastinul posterior şi inferior.

Tranzitul esofagian arată devierea laterală a esofagului şi îngustarea calibrului său şi rar evidenţiază duplicaţia.

Echografia demonstrează conţinutul lichidian al formaţiunii.

CT-scan afirmă natura chistică a formaţiunii.

Diagnosticul diferenţial se impune cu: tumorile mediastinului posterior (neurinoame, neurofibroame, ganglioneurinoame, chisturi bronhogene), atrezia esofagiană cu fistulă esorespiratorie, stenoza esofagiană, refluxul gastroesofagian.

Tratamentul este întotdeauna chirurgical şi constă în exereza duplicaţiilor tubulare sau a chisturilor esofagiene, urmată de reconstrucţia plastică a esofagului.

Malformaţii congenitale ale stomacului

Stenoza hipertrofică de pilor

Stenoza hipertrofică de pilor este o afecţiune datorată hipertrofiei progresive a fibrelor musculare netede ale stratului circumferenţial intern al acestui sfincter.

Este o cauză importantă de obstrucţie a căii de ieşire gastrică şi de vărsături – cu o frecvenţă de 1/500 sugari. Atinge în special băieţii (85%), cu raport B/F = 4/1, primii nou-născuţi, prematurii, şi prezintă în 10% din cazuri un caracter „familial".

Etiopatogenie: etiologia este necunoscută. Probabil este o hipertrofie musculară reacţională la un stimul hormonal. Unele dovezi sugerează că este implicată inervaţia locală enterică şi că neuronii nitrinergici argirofilici primari sunt afectaţi. Ar mai fi implicate: excesul de gastrină la mamă sau la copil, interacţiune endocrină (gastrină-secretină) anormală.

În majoritatea cazurilor stenoza hipertrofică de pilor poate fi considerată o leziune pseudoobstructivă izolată. Totuşi, uneori, este considerată o parte a stării pseudoobstructive mai generalizate şi poate fi asociată cu o malrotaţie şi intestin subţire scurt. Uneori asociază atrezie esofagiană, duodenală şi anomalii anorectale.

Anatomie patologică: hipertrofia pilorului pare a fi un miom dezvoltat pe fibrele musculare circulare ale pilorului care depind de musculatura gastrică. Acest miom se va insera progresiv în mucoasa pilorică şi va îngusta lumenul până va provoca obstrucţia completă. Aspectul histologic al ţesutului muscular este de hipertrofie, fibrele musculare sunt mărite de volum, fără o creştere marcată a numărului total. Muşchiul hipertrofiat are aspect histologic normal după piloromiotomie. Hipertrofia musculară este puţin sensibilă la acţiuni farmacodinamice.

Pilorul are aspect de formaţiune tumorală alungită, de forma unei măsline (oliva pilorică), de dimensiuni variabile, dură. Canalul piloric este alungit, filiform, iar grosimea stratului muscular variază între 1 mm şi 5-6 mm.

Tablou clinic: simptomele încep în general între 2-4 săptămâni de viaţă, deşi în 5% din cazuri pot fi prezente imediat după naştere; extrem de rar intervalul liber ajunge la 3 luni. În acest timp copilul se alimentează şi se dezvoltă normal. Simptomele principale sunt:

a) Vărsăturile, care domină simptomatologia şi constituie semnul cardinal, fiind evocatoare prin faptul că survin după un interval liber de 8 zile – 8 săptămâni şi au caracter preprandial sau postprandial imediat; sunt explozive, în jet şi abundente, întotdeauna alimentare, niciodată bilioase, cu lapte digerat, uneori cu lapte din ziua anterioară. Apetitul este păstrat, de obicei în contrast cu prezenţa vărsăturilor şi scăderea curbei ponderale.

b) Constipaţia şi stagnarea în greutate pot fi observate când diagnosticul este tardiv.

c) Alcaloza metabolică (hipocloremică) este întâlnită frecvent şi este secundară vărsăturilor persistente; echilibrul hidroelectrolitic poate fi mult timp conservat, dar există precoce şi constant o pierdere de

ioni de H^+ cu alcaloză metabolică şi acidifierea urinelor.

d) Examenul clinic poate arăta primele semne de răsunet general (deshidratare, semne de malnutriţie la debut) şi va pune în evidenţă semne cvasipatognomonice, ca:

- palparea olivei pilorice (dificil) în hipocondrul drept, fermă, mobilă, nedureroasă, care se găseşte în 25% din cazuri, mai ales în formele diagnosticate tardiv;
- existenţa undelor peristaltice vizibile care merg de la stânga la dreapta peste abdomen şi care sunt mai uşor de văzut sau sunt declanşate printr-un „biberon test". Palparea bimanuală a epigastrului poate percepe clapotajul gastric (semnul Kussmaul).

Dacă istoricul clinic este foarte evocator, dacă ondulaţiile peristaltice gastrice de la stânga la dreapta sunt un bun semn indirect, palparea directă a olivei pilorice rămâne singurul semn clinic de certitudine, dar acesta lipseşte la aproximativ 70% din cazuri.

Forme clinice:

a. Forme precoce, cu vărsături apărute de la naştere fără intervalul liber, pot surveni în 10% din cazuri.

b. Forme cronice: cu simptomatologie atipică, pot avea debutul la 3 luni – vărsăturile sunt mai rare, pot apărea în crize. Copilul se distrofiază treptat. Aceste forme corespund unor olive mari, dar mai puţin dure, cu o stenoză mai puţin strânsă.

c. Forma cu vărsături însoţite de striuri de sânge: în majoritatea cazurilor este vorba despre o esofagită peptică prin reflux asociată şi tranzitorie. Sunt rare formele care sângerează, probabil din cauza dilataţiei stomacului, iar la prematur posibil prin hipovitaminoză K asociată.

d. Forme cu icter de tip retenţional (cu bilirubină directă): acest icter nu are o explicaţie clară şi dispare odată cu pilorotomia.

e. Sindromul frenopiloric (Roviralta), care asociază stenoza hipertrofică de pilor cu o malpoziţie cardiotuberozitară – cel mai frecvent hernia hiatală.

Examene complementare:

1. Radiografia abdominală pe gol arată o stază gastrică cu nivel hidroaeric gastric mare.

2. Echografia permite în general diagnosticul şi se recomandă ca examen de primă intenţie. Se realizează două secţiuni:

a) transversală, în care hipertrofia pilorului se prezintă sub forma unei cocarde cu centrul hipoechogen şi o coroană hipoechogenă (hipertrofia musculară);

b) longitudinală, în care oliva apare ca o elipsă hipoechogenă care corespunde muşchiului şi un nucleu central echogen care corespunde mucoasei. Pentru a afirma diagnosticul imaginea trebuie să aibă diametrul global peste 15 mm, o îngroşare superioară de 4 mm şi o lungime superioară de 20 mm (grosimea muşchiului peste 4 mm, lungimea canalului peste 15 mm, raportul muşchi/canal 1,3-2).

3. Tranzitul esogastroduodenal este necesar doar în cazuri îndoielnice, relevând stenoza (alungirea canalului piloric, amprenta olivei şi întârzierea pasajului duodenal). Acest examen este necesar în absenţa palpării olivei pilorice şi a posibilităţii efectuării echografiei. Semnele radiologice sunt:

– semne directe:

- proeminarea tumorii în antrul gastric;
- canalul piloric alungit, filiform, opacifiindu-se tardiv, după 20 minute de la începutul examinării;

– semne indirecte:

- stază gastrică abundentă, bariul se dispersează ca nişte fulgi de zăpadă care cad lent spre fundul stomacului, străbătând lichidul de stază;
- hiperchinezie gastrică;
- evacuare gastrică întârziată, bariul rămâne 6-12 ore în stomac, uneori parţial chiar 24 ore (în loc de 3 ore normalul) şi această examinare poate fi cerută în cazurile de diagnostic dificil.

4. Endoscopia nu este indicată ca manevră de primă intenţie. Ea obiectivează stenoza şi poate deci să fie cerută în cazurile de diagnostic dificil. Poate releva o esofagită indusă de vărsături, care se vindecă la dispariţia lor.

5. Ionograma sanguină este necesară pentru a obiectiva eventualele perturbări hidroelectrolitice şi în acest context existenţa unei alcaloze este un argument indirect în favoarea diagnosticului.

Diagnosticul diferenţial se face cu: dischinezia antrală (spasm antropiloric), plicatura gastrică.

Evoluţie: vărsăturile devin puternice şi abundente până ajung în jet. La început sugarul este iritabil şi flămând; odată cu agravarea malnutriţiei copilul devine mai puţin alert şi letargic. Sugarul primeşte partea iniţială a prânzului cu nerăbdare, dar pe măsură ce stomacul se umple, copilul devine anxios şi agitat, cu unde peristaltice vizibile şi apoi survine vărsătura. Sugarul poate muri după câteva săptămâni

de evoluţie prin inaniţie, neputându-se hrăni, în cazul în care nu s-a stabilit un diagnostic corect.

Tratamentul este numai *chirurgical* (eventual celioscopic) şi constă într-o piloromiotomie extramucoasă longitudinală Fredet, realizând o veritabilă piloroplastie şi care permite reluarea unei alimentaţii după 6-12 ore postoperator.

Prognosticul postoperator este excelent. După operaţie aceşti sugari se dezvoltă normal şi nu mai repetă vărsăturile.

Malformaţii congenitale ale duodenului

Atrezii duodenale

Definiţie: atreziile duodenale constau fie din lipsa completă a unui segment duodenal, fie din transformarea acestuia într-un cordon fibros sau obliterarea lumenului duodenal prin diafragm neperforat.

Etiologia este reprezentată de o tulburare embrionară a vacuolizării regiunii cu deficit de repermeabilizare.

Frecvenţă: atrezia duodenală este frecventă la copiii cu sindrom Down (1/3 cazuri) şi poate fi asociată cu alte anomalii: atrezia esofagiană, malrotaţia intestinală, atrezia jejunoileală, anorectală, anomalii scheletice, musculare.

Anatomie patologică: se descriu trei aspecte de atrezie duodenală: atrezia totală a unui segment duodenal, atrezia cordonală şi atrezia membranoasă.

Tablou clinic: debutul este precoce în primele zile prin sindrom de ocluzie intestinală înaltă, tradus prin vărsături, care reprezintă primul semn revelator după naştere. Vărsăturile apar în primele 8–12 ore de viaţă, sunt abundente şi, atunci când atrezia este supravateriană, conţinutul este alimentar şi cu suc gastric, iar când este subvateriană conţinutul este bilios, dar niciodată fecaloid. Abdomenul este destins în regiunea epigastrică, iar etajul inferior este escavat.

Se remarcă eliminarea în cantităţi mici a meconiului care nu conţine celule amniotice sau absenţa de eliminare a acestuia – iar ulterior apar sindrom de deshidratare acută, deficit ponderal cu hipopotasemie şi alcaloză hipocloremică.

Explorări paraclinice:

Echografia antenatală evidenţiază asocierea hidramniosului cu dilataţia de stomac şi a primei porţiuni a duodenului (imagine în bulă dublă), precum şi rarefierea imaginii intestinale.

Radiografia abdominală pe gol arată două nivele hidroaerice, imagine de „bulă dublă", una la stânga coloanei vertebrale (stomac) şi alta la dreapta (duoden) şi absenţa aerului în restul intestinului – fiind o imagine patognomonică (zisă „dublu stomac" sau „dublu nivel hidroaeric") ce apare în primele 24 ore de la naştere.

Tranzitul baritat este inutil sau chiar periculos, dar poate evidenţia stomacul animat de unde peristaltice puternice, canalul piloric permeabil şi oprirea substanţei de contrast la nivelul porţiunii obstruate.

Diagnosticul diferenţial se face cu: stenoza duodenală completă sau incompletă, atrezia intestinală sau esofagiană, stenoza hipertrofică de pilor, spasmul piloric, hernii diafragmatice, plicatura gastrică, peritonita neonatală, invaginaţia intestinală.

Tratamentul este *chirurgical* şi se va aplica precoce, atrezia duodenală fiind o urgenţă chirurgicală neonatală majoră, incompatibilă cu viaţa. Intervenţia constă în rezecţia regiunii atreziate urmată de anastomoza terminoterminală sau laterolaterală.

Stenoze duodenale

Definiţie: stenozele duodenale reprezintă o obstrucţie incompletă a lumenului duodenal.

Frecvenţă: atreziile şi stenozele duodenale interne reprezintă cele mai frecvente anomalii de calibru ale tubului digestiv, incidenţa fiind apreciată la 1/20 000-1/40 000 naşteri.

Anatomie patologică: există două tipuri de stenoză duodenală:

Stenoza intrinsecă: prin diafragm incomplet, perforat, cu duoden dilatat „în amonte" şi calibru normal sau redus „în aval".

Stenoza extrinsecă: prin compresiunea unei bride peritoneale Ladd, pensă vasculară mezenterică sau pancreas inelar.

Pancreasul inelar complet coexistă în majoritatea cazurilor cu atrezia, iar pancreasul inelar incomplet realizează o stenoză supravateriană incompletă. Duodenul este prezent, normal conformat dar lumenul este îngustat.

Tablou clinic: vărsăturile sunt constante, indiferent de formă.

Stenozele congenitale complete au debut precoce la nou-născut, cu sindrom ocluziv manifestat prin vărsături cu conţinut gastric sau alimentar în stenozele supravateriene şi „verzi", bilioase în cele subvateriene, asociate cu abdomenul plat cu bombare în epigastru, absenţa parţială sau totală a eliminării fecalelor şi semne de deshidratare. În forma neonatală gravă pot fi semne de ocluzie subvateriană cu vărsături bilioase, stare de şoc, rectoragii, meteorism.

Stenozele duodenale incomplete cu descoperire tardivă au simptome atenuate. La sugar şi copilul mic vărsăturile au caracter cronic sau periodic, iar la copilul mare se asociază cu dureri abdominale ameliorate de poziţia genupectorală la care se adaugă meteorism abdominal, constipaţie sau alternanţa constipaţie cu diaree.

Examene paraclinice:

Radiografia abdominală pe gol evidenţiază prezenţa a două bule de gaz – gastrică şi duodenală, iar restul abdomenului este opac în stenozele duodenale complete, prin absenţa aerului în intestin sau se evidenţiază o mică cantitate de aer în colon în stenozele incomplete.

Tranzitul baritat gastroduodenal evidenţiază:

– în stenoza intrinsecă: stomac dilatat cu contracţii peristaltice puternice, pilor larg deschis, duoden mult destins cu modificarea calibrului la nivelul stenozei. În stenozele incomplete, segmentul supralezional este mult dilatat, iar substanţa de contrast ajunge la nivelul jejunului printr-un canal filiform;

– în stenoza extrinsecă, tranzitul gastroduodenal cu substanţă de contrast arată stenoză duodenală cu prima ansă jejunală la dreapta şi cecul ectopic epigastric.

Diagnosticul diferenţial se face cu: atrezia duodenală, atrezia esofagiană, stenoza esofagiană congenitală, stenoza hipertrofică de pilor, spasmul piloric, plicatura gastrică, hernia gastrică transhiatală.

Tratamentul chirurgical constă din duodenostomie, duodenojejunostomie sau suprimarea elementelor de compresiune extrinsecă a duodenului.

Duplicaţii duodenale

Frecvenţă: sunt mai puţin frecvente ca duplicaţiile gastrice, situate în a 2-a şi a 3-a porţiune a duodenului pe peretele posterior şi reprezintă 7% din totalul duplicaţiilor.

Anatomie patologică: pot fi forme chistice (99%) sau forme tubulare.

Tablou clinic: manifestările clinice sunt reprezentate de:

a) sindrom ocluziv de obstrucţie duodenală incompletă, cu vărsături, cu sau fără hemoragii izolate sau asociate cu:

b) masă tumorală abdominală de talie variabilă, consistenţă lichidiană, localizată în epigastru sau în hipocondrul drept, la care se asociază episoade de pancreatită acută sau subacută recidivantă, false chisturi pancreatice sau hematemeză prin ulceraţii sângerânde la nivelul duplicaţiei, cu heterotopie gastrică.

Examene paraclinice:

Echografia precizează conţinutul lichidian al chistului.

Tranzitul esogastroduodenal arată o deplasare a lumenului şi a cadrului duodenal de către formaţiunea chistică.

Urografia intravenoasă şi *colangiografia* sunt uneori utile pentru diagnostic diferenţial.

Diagnostic diferenţial: nou-născut: alte cauze de ocluzie intestinală, cum sunt: atrezie, stenoză, volvulus al unei malrotaţii intestinale; sugar: chist de coledoc, tumori renale şi simpatice, malformaţii ale canalului pancreatic.

Tratamentul este *chirurgical* şi constă din rezecţie totală a duplicaţiei.

Malformaţii congenitale jejunoileale

Atrezia intestinului subţire (jejunoileală)

Frecvenţă: malformaţia este rară, întâlnită la 1/1 500 nou-născuţi; este mai frecventă ca atrezia duodenală sau colică.

Anatomie patologică: după Martin şi Zerello sunt 4 tipuri anatomice:

- tipul I – obstrucţia lumenului intestinal printr-o membrană; rar se întâlneşte izolată, adesea asociată cu alte tipuri de atrezie;
- tipul II – continuitatea intestinală este întreruptă (aplazie intestinală); fundul de sac proximal este separat de intestinul distal printr-un defect mezenteric sau este unit printr-un cordon plin (atrezie cordonală);
- tipul III – atrezii multiple;

• tipul IV – pe lângă întreruperea înaltă a intestinului subţire, intestinul distal se dispune „în coadă de purcel", înfăşurat în jurul unui vas nutritiv din artera colică dreaptă.

Tablou clinic: antenatal se suspicionează echografic o atrezie intestinală atunci când există asocierea de hidramnios şi multiple imagini lichidiene abdominale.

După naştere apare un sindrom de ocluzie intestinală precoce, în primele 24 ore de viaţă, fără interval liber şi care constă din vărsături bilioase, care devin meconiale şi meteorism abdominal din primele ore, cu vizualizarea anselor intestinale. Mai apar semne de luptă intestinală (ondulaţii peristalice) vizibile sau perceptibile şi absenţa eliminării de meconiu în intervalul obişnuit.

Examene paraclinice:

Radiografia abdominală simplă arată anse intestinale destinse în partea superioară a abdomenului, imagini hidroaerice în segmentele supraiacente, cu atât mai numeroase cu cât atrezia este mai joasă. Restul cavităţii abdominale este opac, fără gaze.

Irigografia evidenţiază colonul care este mic (microcolon), cadrul colic permeabil, situat normal.

Diagnosticul diferenţial se face cu: ileusul meconial, ileusul paralitic secundar, volvulusul, atrezia sau stenoza duodenală subvateriană, atrezia colică, boala Hirschprung.

Tratamentul chirurgical constă în rezecţia segmentului atreziat urmată de anastomoza terminoterminală.

Prognosticul este rezervat, din cauza terenului (prematuritate, care în 20-30% cazuri este asociată cu hidramnios), a asociaţiilor morbide (omfalocel, laparoschizis, malpoziţii intestinale, malformaţii cardiace, mucoviscidoză) şi a sediului atreziei; astfel 60% din formele înalte sunt grave, iar 70% din formele ileale se vindecă.

Duplicaţiile intestinului subţire

Frecvenţă: sunt cele mai frecvente şi reprezintă 1/2 din duplicaţiile abdominale. Formele chistice sunt mai frecvente (95%) decât cele tubulare (5%). Localizarea cea mai frecventă este la nivelul ileonului.

Tablou clinic: manifestările clinice sunt ocluzive, hemoragice, tumorale. Cel mai frecvent se găseşte o masă abdominală palpabilă, de mărime variabilă, dură, rotundă, regulată, uneori renitentă şi mobilă. Simptomatologia poate fi acută cu hemoragii intestinale şi/sau ocluzie.

La nou-născut sau sugar asocierea sindromului ocluziv cu o tumoră abdominală intraperitoneală de volum variabil este evocatoare pentru duplicaţia chistică, complicată cu obstrucţia lumenului intestinal sau volvulus.

Pentru formele minore sunt caracteristice vărsăturile, dificultăţile de tranzit, durerile abdominale şi prezenţa masei tumorale.

Examene paraclinice:

Echografia abdominală confirmă forma chistică şi precizează localizarea.

Examenul radiologic confirmă sindromul ocluziv, evaluează gradul de împingere a viscerelor de către tumoră şi identifică malformaţiile rahidiene asociate (hemivertebre, spina bifida anterioară).

Tratamentul este chirurgical.

Malformaţii congenitale ale colonului

Atreziile şi stenozele colonului

Frecvenţă: sunt malformaţii foarte rare şi reprezintă 5–15% din totalul atreziilor tubului digestiv.

Anatomie patologică: există numeroase forme anatomice: diafragm, obstrucţii prin imperforaţie luminală, întreruperea completă a continuităţii cu un defect al teritoriului mezocolic corespunzător.

Se descriu 2 tipuri anatomice:

• pe colonul drept: continuitatea colonului şi a mezoului său sunt întrerupte între un fund de sac proximal dilatat şi un microcolon distal nefuncţional;

• pe colonul stâng: fundul de sac colic rămâne în contact cu microcolonul distal.

Tablou clinic: din primele ore de viaţă apar semne de ocluzie intestinală joasă, completă, pură, ca: absenţa eliminării de meconiu, meteorism abdominal important, vărsături bilioase (mai tardiv). Anusul este normal.

Examene paraclinice

Radiografia abdominală simplă arată o distensie hidroaerică cu opacifierea micului bazin şi absenţa de „gaz" rectal.

Irigografia arată un microcolon şi oprirea coloanei opace la nivelul inferior al întreruperii continuităţii.

Tratamentul curativ constă fie din anus contra naturii sau anastomoză colocolică directă după rezecţia zonei afectate.

Atrezii anorectale

Frecvenţa este estimată la 1/5 000 naşteri, predomină la sexul masculin (55%), mai ales formele înalte, iar 1 copil din 2 cu malformaţii digestive este plurimalformat.

Clasificare: atreziile anorectale sunt clasificate în 3 categorii, după localizarea „fundului de sac rectal" – deasupra, la nivelul sau sub muşchiul puborectal, în forme: înalte, intermediare şi joase.

Anatomie patologică: se descriu 2 forme de atrezie anorectală:

- Atrezia anală pură (forma joasă): rectul şi sfincterul intern neted sunt normale şi prezente, ca şi sfincterul extern striat; lipseşte doar orificiul anusului. Există adesea o fistulă strânsă între fundul de sac anorectal şi pielea vecină (scrotală sau vulvară, chiar perineală). În 90% cazuri sunt asociate malformaţii ale rahisului, aparatului urinar, cordului.
- Atrezia anorectală (forma înaltă): rectul şi sfincterul intern sunt absente, ca şi pediculele vasculonervoase corespunzătoare.

Tablou clinic: malformaţia este evidentă de la naştere, inspecţia perineului şi organelor genitale relevă absenţa orificiului anal, cu prezenţa unei excrescenţe tegumentare cicatriceale la locul unde ar fi trebuit să fie. Alteori anusul este acoperit de o membrană care bombează la exterior. La fete se va căuta fistula rectovaginală, când meconiul se elimină pe cale genitală, sau fistula rectovestibulară ori rectourinară, când apare meconiurie; rar sunt fistule rectoperineale. La băieţi se caută fie fistula rectourinară (vezicală sau uretrală) când au meconiurie, fie fistula rectoperineală pe linia mediană. În 30–50% cazuri, malformaţiile anorectale sunt asociate cu alte malformaţii: rahidiene, urogenitale (28%), intestinale (13–15%).

Explorări paraclinice:

Radiografia abdominală simplă în primele 6-8 ore după naştere evidenţiază aerul înghiţit care ajunge la nivelul fundului de sac rectal, fiind apreciat în raport cu linia pubococcigiană – identificând malformaţia joasă, intermediară sau înaltă.

Examenul radiologic poate evidenţia malformaţiile asociate osoase, urinare.

Tratament: imperforaţia anală este o urgenţă chirurgicală.

- În malformaţiile anorectale joase tratamentul constă în proctoplastie, realizând deschiderea anusului pe cale joasă iar copilul va avea o continenţă sfincteriană normală.
- În malformaţiile anorectale înalte tratamentul este complex şi constă din închiderea comunicării rectourinare când aceasta există şi coborârea la perineu a fundului de sac digestiv.

Boala Hirschprung

Definiţie: boala Hirschprung este o afecţiune congenitală determinată de absenţa plexurilor ganglionare intrinseci (Auerbach şi Meissner) de la nivelul intestinului distal, realizând un segment digestiv aperistaltic care se opune progresiei bolului fecal şi care determină o obstrucţie totală sau parţială a tubului digestiv urmată de constipaţie şi ocluzie, cu dilataţie colică deasupra anomaliei.

Frecvenţă: boala este rară, incidenţa este de 1/5 000 nou-născuţi, mai frecventă la băieţi, cu istoric familial în 7% din cazuri.

Patogenie: în viaţa fetală, celulele ganglionare migrează de la creasta neurală în sens caudal, fiind la nivelul colonului transvers la 8 săptămâni, la unghiul stâng al colonului la 12 săptămâni. Oprirea acestei migrări antrenează o zonă aganglionară variabilă ca mărime, dar distală, mai frecvent la nivelul rectului şi al porţiunii terminale a colonului; astfel, în 75% din cazuri boala este limitată la rectosigmoid, dar poate fi implicat întreg colonul. Colonul distal neinervat, anormal, rămâne contractat tonic şi obstrucţionează traiectul bolului fecal.

În funcţie de extinderea aganglioniei sunt descrise următoarele forme topografice:

- forme rectale pure 20%
- forme rectosigmoidiene sau sigmoidiene 60%
- forme colice drepte 3-4%
- forme colice stângi 10%
- forme colice totale 2-3%
- forme care interesează intestinul subţire 1%.

Manifestările clinice nu sunt în corelaţie cu lungimea zonei aganglionare ci cu spasmul segmentului aganglionar; cu cât spasmul este mai puternic cu atât obstacolul funcţional este mai important.

Tablou clinic:

a) *Nou-născut:* debutul este în multe cazuri precoce, simptomele survenind în prima lună de viaţă iar diagnosticul este pus până la vârsta de 3 luni.

Clasic, nou-născutul prezintă absenţa sau întârzierea eliminării meconiului şi apoi dezvoltă un sindrom de ocluzie joasă tradus prin vărsături bilioase, distensie abdominală şi ulterior constipaţie. Vărsăturile pot să apară din prima zi de viaţă sau mai târziu, iniţial bilioase apoi fecaloide. După eliminarea meconiului se instalează o constipaţie rebelă cu scaune la mai multe zile interval. Caracteristic la nou-născut este alternanţa perioadelor de constipaţie cu perioade de tranzit normal, iar la alţi copii perioade de constipaţie alternând cu perioade de diaree sau cu diaree ca unic simptom.

Pe lângă semnele digestive la nou-născut mai pot apărea: edeme hipoproteice, scădere ponderală, alterarea stării generale şi semne ale complicaţiilor.

b) *Sugar şi copilul mic:* semnul clinic principal este constipaţia cronică, care poate deveni rebelă, cu scaune la 5-7-10 zile, asociată cu distensie abdominală care se accentuează progresiv, cu perete abdominal flasc şi circulaţia colaterală prezentă, iar la palpare se percep fecaloame colice. Pe acest fond pot apărea dureri abdominale colicative, vărsături, scaune diareice sau complicaţii, ca: perforaţii, sepsis şi şoc.

Examinarea rectală evidenţiază rectul gol şi sigmoidul indurat şi dilatat.

Examene paraclinice:

Radiografia abdominală pe gol poate arăta distensie gazoasă a intestinului proximal, cadrul colic dilatat, dar nu arată gaz sau fecale în rect.

Irigografia evidenţiază segmentul aganglionar îngustat şi segmentul proximal supraiacent dilatat, precum şi „zona de tranziţie" – o arie în formă de pâlnie între segmentul distal aganglionar îngustat şi intestinul proximal dilatat.

Manometria anală realizată prin distensia rectului cu ajutorul unui balon confirmă caracterul aperistaltic al colonului (absenţa reflexului rectoanal inhibitor) demonstrând insuficienţa sfincterului anal intern de a se relaxa, constatându-se o creştere a presiunii intrasfincteriene în timpul probei.

Biopsia rectală confirmă diagnosticul, evidenţiind absenţa celulelor ganglionare şi prezenţa filetelor nervoase hipertrofiate (hiperplazie schwanniană) iar biochimic se constată creşterea activităţii colinesterazice din submucoasă. Diagnosticul se stabileşte în primele 3 luni de viaţă la 40% dintre sugari, până la 12 luni la 60% cazuri, iar 8-20% cazuri rămân nediagnosticate până după 3 ani.

Diagnosticul diferenţial va exclude alte afecţiuni care evoluează cu fenomene ocluzive sau constipaţie cronică. Vârsta pacientului are importanţă în formularea ipotezelor de diagnostic.

A. Nou-născut:

- în caz de întârziere a eliminării meconiului cu:
  - sindromul dopului meconial;
  - ileusul meconial din mucoviscidoză;
  - imaturitatea funcţională a tubului digestiv;
  - alte cauze de ocluzie ca: malformaţii anale sau anorectale;
- în caz de ocluzii intestinale însoţite de balonarea abdomenului cu:
  - sindromul colonului stâng mic;
  - atrezia ileală sau colică cu microcolon „în aval" de atrezie;
  - ileus meconial;
  - adinamie intestinală cronică;
  - tulburări de tranzit digestiv (prematuri, infecţii severe neonatale, detresă respiratorie sau neurologică);
- în caz de enterocolită gravă neonatală se exclud sepsisul, enterocolita ulceronecrotică.

B. Sugar şi copil mic: se exclude megacolonul organic dobândit determinat de: stenoze anale congenitale sau dobândite, strictura anală postoperatorie după imperforaţia anală, tumori anorectale, colita ulceroasă, colita granulomatoasă. Sugarii care au numai constipaţie vor fi evaluaţi pentru: hipotiroidie, hipokaliemie, hipercalcemie, botulism, insuficienţă adrenală sau care au alte cauze de mărire de volum a abdomenului: boală celiacă, rahitism, tumori abdominale, exsudate peritoneale.

C. Copil mare: cu alte cauze de constipaţie: diabetul zaharat, dermatomiozita, sclerodermia, intoxicaţia cu Pb, opioizi, fier, antiacide cu aluminiu.

Complicaţii: în perioada neonatală riscul complicaţiilor este crescut, şi acestea pot fi: ocluzia intestinală completă, enterocolita acută gravă care se asociază cu 20% mortalitate, perforaţia intestinală, peritonita prin perforaţie colică. Mortalitatea prin complicaţii în perioada neonatală ajunge la 30-40%.

Tratamentul în perioada neonatală este *o urgenţă chirurgicală* şi constă din colostomie temporară pentru degajare, fapt ce reduce mortalitatea la 4%, iar după vârsta de 1 an se efectuează operaţia majoră, care constă din rezecţia intestinului aganglionar şi reanastomozarea intestinului proximal la canalul anal (coborâre abdominoperineală a colonului); se practică fie metoda Duhamel – tip anastomoză laterală – (care constă în rezecţie cu coborâre abdominoperi-

neală retrorectală) sau metoda Swenson tip anastomoză terminală (care constă în rezecţie asociată cu coborâre abdominotransversală a colonului). Aceste metode au scopul de a lăsa intact 1 cm distal de anorect, păstrând anodermul senzitiv şi permiţând continenţa şi controlul defecaţiei.

Prognosticul depinde de debutul manifestărilor şi precocitatea diagnosticului. După operaţie constipaţia persistă la puţini copii, însă incontinenţa fecală a fost raportată la peste 80% dintre copii indiferent de tipul operaţiei.

Mortalitatea la bolnavii cu debut neonatal trataţi conservator este maximă, iar la cei trataţi chirurgical scade la 15–20%. În formele cu debut mai tardiv, mortalitatea este mai redusă (4-6%).

Bibliografie

ABRAHAMIAN F.P., LLOYD STILL J. D.: Chronic constipation in childhood: a longitudinal study of 186 patients. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1984; 3: 460–7.

BEHRMAN R. E., KLIEGMAN R. M., ARVIN A. M.: Nelson Textbook of Pediatrics. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1996.

CHAPUIS J. P.: Sténose hypertrophique du pylore du nourrisson. In Grissolfi J., Dumas R. (eds.): Pathologie digestive. SMEP, 1986.

HATHE T. H.: Encopresis and constipation in children. Pediatr. Clin. North Am. 1988; 35: 257- 80.

LE LUYER B., CHARRITAT J. L.: La constipation de l'enfant. Pôche Médecine Pédiatrie, RCG, 1988, p. 19.

RAY C.C., SILVERMAN A., ALLAGILLE D.: Pediatric Clinical Gastroenterology. C.V. Mosby Co., St. Louis, 1990.

ŢURCANU L., SIMEDREA I., OŞTEANU E: Bolile digestive la copil. Edit. Medicală, Bucureşti, 1988.

VEREANU D.: Urgenţe în chirurgia pediatrică. Edit. Medicală, Bucureşti, 1973.

WYLLIE R., HYAMS J.S.: Pediatric Gastrointestinal Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1993.

PATOLOGIE ORALĂ – STOMATITE

Dan Moraru

Cavitatea bucală la copil este un ecosistem biologic complex. Gura copilului este colonizată precoce, cu microorganisme, din primele zile de viaţă. În semestrul II mediul bucal devine mai complex, colonizându-se cu bacterii aerobe şi anaerobe saprofite. Perturbarea acestui ecosistem poate determina stomatite.

Clasificarea stomatitelor:

I. Stomatita albicans.
II. Stomatite infecţioase cu piogeni.
III. Stomatita şi gingivostomatita acută herpetică, alte stomatite veziculoase.
IV. Stomatita aftoasă.
V. Stomatite buloase.
VI. Stomatite din hemopatii.
VII. Stomatite odontiazice.

Stomatita albicans

Stomatita albicans (candidoza orală) este o infecţie micotică a mucoasei bucale, de obicei inofensivă. Un copil din trei este purtător de Candida albicans în cavitatea bucală. Are o frecvenţă mai mare la nou-născut şi prematur. Factorii favorizanţi la sugari şi copiii mici sunt: igiena deficitară a cavităţii bucale, deficienţe nutriţionale şi imunitare, boli debilitante, hipertermie, distrugerea florei bacteriene prin tratamente îndelungate cu antibiotice pe cale orală.

Tablou clinic: forma obişnuită este muguet-ul bucal. Mucoasa bucală este acoperită de un depozit albicios, uşor aderent, care confluează şi care poate fi confundat cu laptele coagulat, cu sediul pe limbă, gingii, palat.

Este o stomatită eritematoasă, cu mucoasa subiacentă intens eritematoasă, descuamată şi sângerândă pe care apar depozite pseudomembranoase. Candidiaza bucală neglijată se poate extinde la faringe, mucoasa gastrică şi chiar arborele respirator. Există un disconfort local, usturime lingvală, care pot interfera cu alimentaţia. Boala este autolimitată.

Tratamentul constă în igiena riguroasă a nou-născuţilor, prematurilor, malnutriţilor, copiilor bolnavi. Este:

A) profilactic: sterilizarea tetinei, biberoanelor, linguriţelor;

B) medicamentos: alcalinizarea mediului din cavitatea bucală cu soluţii bicarbonatate. Se folosesc:

– suspensie de stamicin (Nistatin, Micostatin), 100 000 U./ml de 2-4 ori/zi, badijonaj bucal;

– suspensie de amfotericină B, soluţie apoasă de violet de genţiană 0,5–1% de 2 ori/zi, clorură de dequalinium 0,5% de 4 ori/zi;

– diflucan (Fluconazol), tablete de 50 şi 150 mg, suspensie orală 10 şi 40 mg/ml în doză de 3 mg/kg/zi (în prima zi 6 mg/kg/zi). Se vor asocia vitaminele B_1, B_2 şi A.

Rareori se recomandă stamicin p.o.: la sugar 100 000 U. de 4 ori/zi, la copil 400 000 U. de 4 ori/zi.

Stomatite infecţioase cu piogeni

• **Stomatita impetiginoasă.** Este frecventă între 4–10 ani şi contagioasă. Etiologia este stafilococică şi streptococică sau ambele. Este contemporană unui impetigo cutanat facial sau corporal.

Tablou clinic: acesta constă din sindrom infecţios intens, jenă alimentară moderată. Stomatita este constituită din papule ridicate, cu sediul pe mucoasa jugală, gingivală şi faţa internă a buzelor. Adenopatiile cervicale satelite sunt dureroase. O complicaţie rară este osteita cu sechestru.

• **Stomatita gangrenoasă.** Este o boală foarte rară a mucoasei bucale, cu caracter gangrenos şi progresiv, cu evoluţie spre ulcerarea şi perforarea obrazului. Etiologia este reprezentată de anaerobi din cavitatea bucală, fuzospirili, spirochete (Borrelia Vicenti).

Boala apare pe un teren particular:

– copii mici sub 5 ani anergizaţi după boli infectocontagioase (rujeolă, scarlatină, rubeolă, difterie);

– copii cu deficite imune constituţionale (agamaglobulinemie) şi copii cu malnutriţie.

Tablou clinic: debutul clinic este remarcat printr-un sindrom malign cu alterarea stării generale: febră, hipersalivaţie, adenopatii satelite sensibile.

Debutul local se face printr-o flictenă hemoragică sau placard negricios cu edem inflamator în jur, situate pe mucoasa jugală, după care apar fenomene de necroză cu extindere rapidă în suprafaţă şi profunzime, până la denudarea maxilarelor şi perforarea gingiilor. Zona gangrenoasă sângerează la cea mai mică atingere şi degajă un miros de decompoziţie cadaverică. Evoluţia este extensivă, necrotică şi rapid mortală. În prezent a devenit o entitate care are caracter istoric.

Tratament:

a) medical, cu: antibiotice în doze mari (penicilină, ampicilină – antibiotice active pe flora anaerobă), simptomatice (vitamine), reechilibrare hidroelectrolitică, imunoglobuline pentru administrarea i.v.;

b) chirurgical: constă în excizia ţesuturilor necrozate, iar după vindecare, chirurgie plastică şi reparatorie.

Stomatita şi gingivostomatita acută herpetică şi alte stomatite veziculoase

Acest grup de stomatite veziculoase cuprinde: stomatita herpetică; herpangina; sindromul „gură-mână-picior"; varicela.

• **Stomatita şi gingivostomatita acută herpetică. Primo-infecţia herpetică** – este întâlnită frecvent la copilul mic 1-3 ani, mai rar la copilul mare.

Tablou clinic: boala poate debuta brusc, cu febră mare 39°-40°C, modificarea stării generale, cefalee, tulburări digestive, reacţie meningiană manifestată prin cefalee, fotofobie şi manifestări locale, ca: hipersalivaţie, vărsături, refuzul alimentaţiei, fetor ex oris.

Debutul poate fi şi insidios, cu febră şi iritabilitate care precedă apariţia leziunilor bucale cu 1-2 zile – veziculele sunt peribucale şi endobucale. Sunt interesate limba, gingiile şi faringele; mucoasa jugală şi limba fiind mai frecvent interesate.

La nivelul bolţii palatine, fibromucoasa este frecvent atinsă şi erupţia este caracteristică. Cu excepţia sugarilor mici la care n-au erupt dinţii primari, gingivita acută este caracteristică la debutul bolii şi precedă obişnuit apariţia veziculelor.

În *perioada de stare* examenul local pune în evidenţă vezicula, dar aceasta poate fi rareori văzută, deoarece se rupe rapid, lăsând o leziune reziduală cu diametrul de 2-10 mm, care se acoperă cu o „membrană" de culoare galben-cenuşiu. Tabloul clinic se completează cu o limfadenită submaxilară.

Diagnosticul diferenţial se face cu: herpangina, stomatita aftoasă, amigdalita bacteriană.

Evoluţia este autolimitată; faza acută durează 4-9 zile, durerea locală dispare cu 4 zile înaintea vindecării complete a eroziunilor şi ulceraţiilor mucoasei bucale.

• **Herpangina.** Este datorată virusului Coxsackie grup A. Stomatita se caracterizează prin leziuni veziculoase însoţite de disfagie şi uneori de dureri abdominale şi mialgii. Faringele este eritematos difuz, de asemenea şi pilierii anteriori şi amigdalele. Evoluţia este spontan rezolutivă.

• **Sindromul „gură-mână-picior".** Este datorat virusului Coxsackie A16; se manifestă prin stomatită veziculoasă şi ulceroasă şi un exantem cu vezicule alungite, ovalare, tensive, pe o bază eritematoasă, care apar în spaţiile interdigitale, faţa palmară a degetelor şi marginile laterale ale piciorului; uneori asociază o erupţie maculopapuloasă a perineului. Evoluţia este spontan rezolutivă.

• **Varicela.** Enantemul evoluează paralel cu erupţia cutanată sub forma unei gingivostomatite eritematoase şi veziculoase puţin erozive.

Stomatita aftoasă (stomatita aftoidă)

Reprezintă o inflamaţie acută a mucoasei bucale, caracterizată prin leziuni ulceromembranoase.

Etiologia este parţial cunoscută: originea virală este discutată, examenele bacteriologice au fost întotdeauna negative. La copil anumiţi factori declanşanţi au fost recunoscuţi:

• în formele primitive – primo-infecţia herpetică, terenul alergic (apar după ingestia diferitelor alimente: brânză, nuci, salam, ciocolată), factori psihologici (anxietate şcolară, examen);

• în formele secundare sunt incriminaţi:

– factori infecţioşi: forme L – streptococice, virusul febrei aftoase de la vaci, mononucleoza infecţioasă, sindromul Stevens-Johnson, sindromul Lyell;

– factori toxici: metale sau metaloizi (Bi, As, Hg);

– medicamente: aspirină, antibiotice, sulfamide, levamisol, barbiturice, antimitotice, pasta de dinţi;

– carenţe vitaminice;

– hemopatii maligne: leucemii acute, agranulocitoza.

Se pare că anumite grupe HLA predispun la această afecţiune: HLA-B12, B5, B27.

Tablou clinic: aftele bucale şi stomatita aftoidă se manifestă în timpul erupţiei dinţilor temporari sau când igiena bucală este defectuoasă, cu carii multiple.

Cicatrizarea se face spontan în 5-10 zile. Aspectele clinice sunt:

a. Stomatita aftoidă: după o incubaţie de 2-4 zile apare un sindrom infecţios marcat de o stomatită eritematoasă cu afte numeroase în toată cavitatea bucală, care au aspect de vezicule ce se sparg repede şi lasă ulceraţii mici, rotunde, profunde, acoperite cu depozit fibrinos, înconjurate de o zonă inflamatorie îndurată, foarte dureroasă. Există şi o inflamaţie a gingiilor, care sunt tumefiate şi uşor sângerânde. Evoluează în pusee care se succedă pe o perioadă de o săptămână. Adenopatia cervicală dureroasă survine în caz de suprainfecţie cu germeni banali.

b. Boala Behçet apare foarte rar la copil şi constă din asocierea: afte recidivante bucale şi genitale, irită recidivantă cu hipopion, semne cutanate – foliculită necrozantă, hipersensibilitate la punctele de înţepătură şi artralgii.

Stomatita „aftoasă" este adesea primul semn al bolii. Aftele au caracter banal, dureros, cu sediul pe faţa internă a buzelor, palat şi limbă. Boala evoluează prin pusee subacute cu febră şi hiperleucocitoză, când apar şi alte manifestări (digestive, hipertrofia parotidelor, orhita, atingeri articulare, venoase, neurologice). Evoluţia formelor neurologice poate fi fatală.

Diagnosticul diferenţial al stomatitei aftoase se face cu gingivostomatita herpetică, herpangina şi cu amigdalita bacteriană.

Evoluţia durează în medie 8-10 zile chiar fără tratament. Leziunile nu lasă cicatrice şi pot recidiva.

Tratamentul este simptomatic:

• local: aplicaţii topice cu tinctură benzol, anestezină, ultraviolete la nivelul mucoasei bucale; corticoterapia locală nu este eficientă;

• general: cu antibiotice, vitamine care sunt factori adjuvanţi utili; cortizonul este ineficient şi total contraindicat dacă etiologia este herpetică.

Stomatite buloase

Stomatitele buloase se însoţesc de sialoree, fetiditatea halenei, disfagie.

Etiologie:

• stomatite buloase provocate de agenţi fizici, chimici şi cel mai ades medicamentoşi;

• stomatite buloase în cadrul dermatozelor buloase (eritem polimorf, sindrom Lyell toxic, dermatoză buloasă autoimună).

Tablou clinic:

Stomatite buloase prin agenţi externi: arsura cavităţii bucale cu biberon fierbinte la sugar determină o bulă labială sau palatină, crustă hematică care se va vindeca în 8-15 zile după rupere. Stomatitele buloase medicamentoase sunt declanşate îndeosebi de barbiturice, sulfamide, aspirină.

Marile boli buloase:

a. Eritemul polimorf: stomatita apare în 50% din cazuri, iar bulele apar în partea mijlocie a buzelor, pe limbă şi gingii. Erupţia cutanată este indoloră, însoţită de prurit şi este precedată de artralgii şi o angină febrilă; are aspect în cocardă, centrat de un buchet de vezicule, înconjurat de un inel eritematopapulos, format din vezicule sau bule la suprafaţa lor. Leziunile cutanate şi bucale se asociază uneori cu atingeri mucoase conjunctivale, narinare şi genitale.

Sunt două forme clinice de eritem polimorf:

- ectodermoza pluriorificială (sindrom Stevens Johnson). Atingerea mucoaselor este difuză, o stomatită întinsă şi erozivă se asociază cu rinită, conjunctivită, leziuni genitourinare şi anale;
- eritem polimorf major marcat de semne generale importante, stomatită buloasă şi o erupţie cutanată intensă (vezi capitolul 23 „Boli ale pielii").

Evoluţia este în pusee succesive în decurs de 2-6 săptămâni.

Vindecarea poate fi definitivă, dar pot apărea recidive.

b. Sindromul Lyell este cel mai des de origine medicamentoasă (antiinflamatorii nesteroidiene, barbiturice, sulfamide). Decolarea cutanată intensă se asociază cu o atingere pluriorificială gravă, o stomatită erozivă difuză. Afectarea stării generale este severă.

c. Dermatozele buloase autoimune (altă dată denumită boala Duhring-Brocq) se descriu cu următoarele forme clinice: pemfigus, pemfigoid juvenil, dermatoză buloasă cronică la copil, dermatită herpetiformă.

Leziunile bucale buloase ale acestor dermatoze nu sunt specifice – diagnosticul se face prin imunofluorescenţă directă.

Stomatite din hemopatii maligne

Sunt rare, dar grave, uneori constituie semnul de apel al hemopatiei.

Stomatita din agranulocitoză: apare în neutropenii primitive sau neutropenii ciclice la copil cu sindrom infecţios grav, asociat cu astenie, „stare de rău".

Semnele bucale sunt reprezentate de o stomatită eritematoasă, foarte dureroasă, care se acoperă în câteva ore de pseudomembrane fără formare de puroi – însoţite de sialoree, fetiditate a halenei – datorită ulceraţiilor necrotice rotunde care apar pe faţa internă a obrajilor, palat, şi atingere osoasă (vezi capitolul 14 „Boli oncologice").

Stomatita din leucemii acute: stomatita este constituită din ulceraţii necrotice asemănătoare celor din agranulocitoză la care se adaugă leziuni specifice de infiltrate leucemice ale gingiilor, plaje de necroză cu margini nete.

Stomatita trombocitopeniilor: în cursul purpurei trombocitopenice apar bule hematice pe limbă şi obraji. În stomatitele aplaziilor sau leucemiilor o trombopenie asociată conferă stomatitei un aspect hemoragic, fie spontan, fie după periere. Peteşii şi echimoze se adaugă leziunilor necrotice (vezi capitolul 13 „Boli hematologice").

Stomatite odontiazice

Între vârsta de 6 luni şi 12 ani cei 48 dinţi vor erupe în cavitatea bucală. Manifestările mucoasei care însoţesc aceste erupţii sunt variate.

La sugari – simptomele care însoţesc erupţia dentară sunt consecinţa rupturii fibromucoasei gingivale sub presiunea coroanei dintelui, însoţită de o inflamaţie a mucoasei.

Local: fibromucoasa este roşie, caldă, lucioasă. Sugarul încearcă să atenueze durerile ducând pumnul la gură.

Semne regionale sunt: lăcrimare, sialoree, roşeaţa obrajilor, uneori tuse, anorexie tranzitorie şi tulburări digestive (diaree mai frecvent ca vărsăturile), febră.

Manifestările sunt de scurtă durată, 2-4 zile, ciclice în aspectul lor şi ritmate de erupţii dentare.

La copilul peste 1 an – erupţiile dentare se pot însoţi de o veritabilă gingivostomatită eritematoasă şi ulceroasă, chiar aftoidă, care poate evoca primoinfecţia herpetică.

Alte leziuni:

Arsurile chimice ale mucoasei bucale apar după o automedicaţie topică incorectă (aspirina ţinută în gură); acizii şi alcalii tari sau alte substanţe caustice produc arsuri severe ale mucoasei bucale (vezi capitolul 25 „Intoxicaţii acute").

Aftele Bednar sau ulceraţiile pterigoide apar la nivelul mucoasei palatine la nou-născut. Sunt produse de manevrele de curăţare a gurii. Traumatismul superficial denudează mici zone de mucoasă în regiunea palatului dur posterior pe care se formează membrane de culoare cenuşie. Au localizare tipică

de o parte şi de alta a liniei mediane, la joncţiunea palatului dur cu palatul moale.

Perlele Epstein sunt chisturi epiteliale, superficiale, de retenţie, care pot apărea la nou-născut de o parte şi de alta a rafeului median şi dispar în câteva săptămâni.

Bibliografie

CHAPUT A.: Stomatologie. Vol. I. Flammarion, Paris, 1967, p. 1140.

PIND BARB J. B.: Atlas of diseases of the oral mucosa. Munks gaard, Copenhague, 1981.

ŢURCANU L., SIMEDREA I., TĂNASE D., OŞTEANU E.: Bolile digestive la copil. Edit. Medicală, Bucureşti, 1988.

REFLUXUL GASTROESOFAGIAN

Dan Moraru

Definiţie: refluxul gastroesofagian (RGE) este definit ca întoarcerea unei cantităţi de conţinut gastric în esofag, care conduce la manifestări respiratorii, gastrointestinale şi/sau neurocomportamentale.

Epidemiologie: incidenţa reală a refluxului nu se cunoaşte. În Franţa s-a reţinut procentul de 1 la 500 naşteri, cu o predominanţă masculină în jur de 60%. Vârsta de debut are un vârf între 1–4 luni. Factorii declanşanţi sunt poziţia culcat pe spate, anumite alimente şi medicamente.

Patogenie: la copil se disting:

1. Refluxul fiziologic sau regurgitaţia: regurgitaţia simplă a sugarilor este fără semne funcţionale de însoţire şi fără consecinţe privind dezvoltarea copilului. De reţinut că toţi sugarii şi copiii au ocazional reflux, iar un scurt episod de reflux postprandial este normal. Este necesar să se facă diferenţierea între refluxul fiziologic şi cel patologic. Se estimează că 40% din nou-născuţii normali vor avea simptome de RGE în cursul primelor luni de viaţă, mai frecvent la prematuri.

2. Refluxul patologic, care diferă de refluxul fiziologic în două moduri:

a. cantitativ – prin aceea că este o cantitate anormală de reflux care apare în episoade cu frecvenţă şi/sau durată crescută;

b. prezenţa de efecte patologice: gastrointestinale, respiratorii, neurocomportamentale.

Patogenia refluxului patologic – RGE – reprezintă o tulburare a funcţionării normale a esofagului şi a structurilor învecinate care determină alterarea barierei antireflux (fig. 10.1), reprezentată de: 1. disfuncţia sfincterului esofagian inferior, 2. disfuncţia gastrică şi 3. disfuncţia esofagiană.

1. Disfuncţia sfincterului esofagian inferior: cauza majoră o constituie relaxarea tranzitorie a sfincterului esofagian inferior (SEI), iar cauza minoră o constituie relaxarea bazală a SEI. SEI creează o barieră – presiunea împotriva refluxului conţinutului gastric. SEI este contractat tonic şi menţine o presiune de repaus între 15-40 mmHg. Presiunea intragastrică este de aproximativ 6-10 mmHg. SEI se relaxează ca răspuns la înghiţirea prin reflex mediat central şi rămâne relaxat până ce unda peristaltică esofagiană trece prin el. Se relaxează, de asemenea, ca răspuns la contracţii esofagiene (peristaltice şi nonperistaltice) care nu sunt iniţiate de înghiţire.

- Presiunea SEI de repaus este scăzută de:
  - anticolinergice, teofilină, cofeină, nicotină, alcool;
  - unii hormoni GI: glucagon, secretină, colecistokinină; progesteron şi estrogeni.
- Presiunea de repaus a SEI creşte ca răspuns la colinergice, antagonişti ai receptorilor dopaminei, serotonină, histamină, norepinefrină şi gastrină.
- Tonusul vagal este factorul cel mai important în menţinerea presiunii SEI de repaus.
- Factorii anatomici joacă un rol în realizarea refluxului gastroesofagian.

2. Disfuncţia gastrică apare prin evacuarea gastrică întârziată care este asociată cu RGE, precum şi prin creşterea în volum a conţinutului gastric şi creşterea presiunii abdominale (în caz de obezitate, îmbrăcăminte prea strânsă).

3. Disfuncţia esofagiană este reprezentată de insuficienţa clearance-ului esofagian care duce la lezarea esofagului. Refluarea sărurilor biliare amestecate cu enzime proteolitice prin pilor este de asemenea asociată cu esofagita.

Clasificare: deoarece RGE este numai un termen descriptiv, strategia clasificării acestuia trebuie să ia în consideraţie o varietate de semne şi simptome clinice.

Clasificarea RGE la sugari şi copii (Boyle):

I. RGE fiziologic.

II. RGE funcţional: 1. simptomatic; 2. ocult.

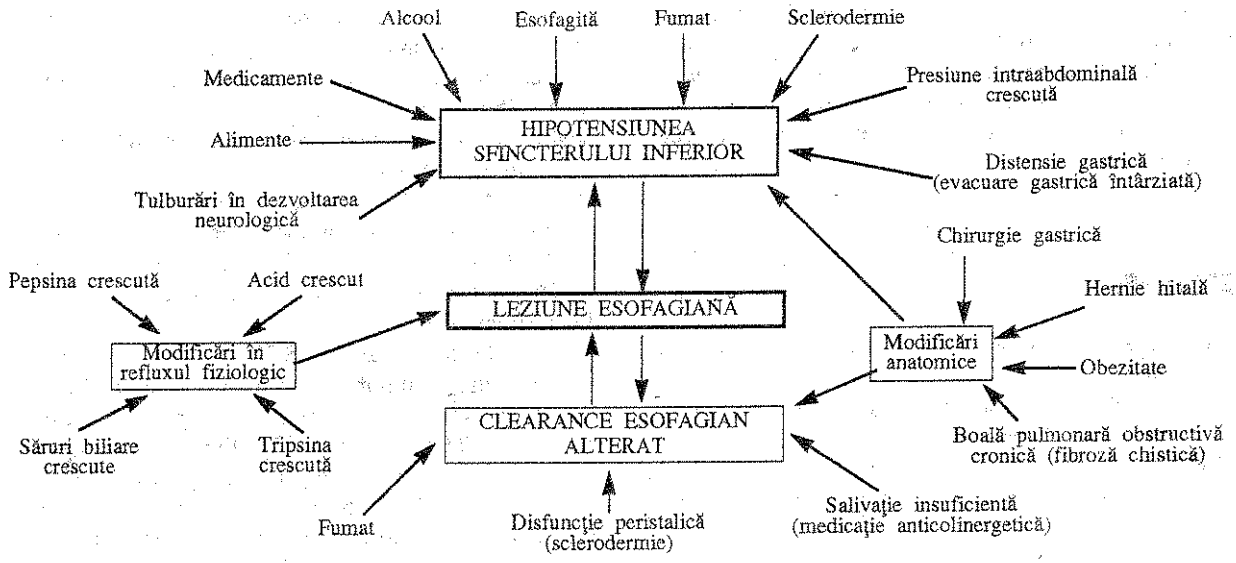


Fig. 10.1 – Patogenia refluxului gastroesofagian (Claude C. Roy, A. Silverman, 1995).

III. RGE patologic: 1. esofagita; 2. boala pulmonară cronică; 3. apneea; 4. malabsorbţia – falimentul creşterii; 5. manifestări neurocomportamentale.

IV. RGE secundar unor boli ca: 1. tulburări neurologice; 2. hernia hiatală; 3. atrezia esofagiană.

Tablou clinic:

I. RGE fiziologic: un anumit grad de RGE este normal, fiziologic la sugari şi copii; acesta apare tipic, imediat postprandial, are durată scurtă şi este nesemnificativ clinic, deşi regurgitarea episodică poate fi evidentă.

II. RGE funcţional: sugarii şi copiii cu RGE funcţional sunt sănătoşi, fără condiţii predispozante pentru reflux şi au frecvent vărsături sau regurgitaţii, fără complicaţii. RGE funcţional este forma cea mai frecventă, cu vărsături zilnice care apar la 40–50% din copiii sănătoşi în vârstă de 2 luni (şi peste 2 luni). Evoluţia cea mai tipică la sugari este către rezoluţie completă; astfel, majoritatea „scapă" de regurgitaţii la 6 luni iar în literatură se sugerează că 60% nu mai au simptome de la 9 la 18 luni – fapt care coincide cu modificarea posturii şi trecerea la dietă solidă.

Clinic, în stadii precoce, refluxul se manifestă primar prin regurgitaţii fără efort sau durere. Regurgitaţia poate fi uneori mai puternică sau în jet, iar uneori poate fi „liniştită", ca în regurgitarea orală. Episoadele de regurgitare tind să apară cel mai frecvent în timpul alimentaţiei sau imediat după hrănire, iar alţi sugari par să-şi manifeste refluxul aproape toată ziua. Regurgitaţia în timpul somnului este rară, iar când există apare în perioada de somn activ sau de aţipire.

III. RGE gastroesofagian patologic: complicaţiile şi boala prin reflux apar atunci când există un clearance esofagian tardiv sau agresivitate crescută a materialului de reflux, asociate cu aspiraţie şi compromiterea funcţiei respiratorii sau regurgitaţia conduce la pierderi calorice care influenţează negativ curba ponderală.

Tablou clinic: capacitatea de a curăţa esofagul de materialul refluat şi de reîntoarcere la pH normal este esenţială în limitarea leziunilor cauzate de refluxul acid. Bolnavii cu RGE au nevoie de mai mult timp pentru a restabili pH-ul normal în esofag, în special când refluxul survine noaptea. Scăderea frecvenţei înghiţiturilor a fost observată la aceşti bolnavi în cursul refluxului nocturn. Prelungirea expunerii acide creşte probabilitatea leziunilor peptice ale esofagului, fiind şi un factor cunoscut care produce scăderea presiunii SEI de repaus.

A. *Tablou clinic la sugar.* Sugarii prezintă trei tipuri de manifestări: 1. gastrointestinale, 2. respiratorii şi 3. neurocomportamentale.

1. *Manifestări gastrointestinale:*

a) Esofagita se manifestă la majoritatea sugarilor şi copiilor cu simptome clinice de RGE patologic, care sunt: plâns, iritabilitate, comportament coleric sau tulburări de somn, dificultate de alimentare

sau modificări ale comportamentului cu refuzul sau împingerea biberonului, hematemeză sau melenă, anemie.

Leziunile esofagiene survin în special în esofagul distal, iar leziunea mucoasei rezultă prin acţiunea acidului gastric singur sau datorită efectelor combinate ale acidului cu pepsină, bilă şi cu enzime proteolitice pancreatice. Esofagita şi stricturile pot, de asemenea, să fie găsite în treimea medie sau superioară a esofagului.

Examenul radiologic nu sesizează formele moderate sau medii de esofagită. Polipii inflamatori pot fi văzuţi la joncţiunea gastroesofagiană. Endoscopia cu biopsie este metoda de diagnostic de ales.

Gradele endoscopice ale esofagitei sunt: uşoară – eritem difuz cu friabilitate; moderată – eroziuni şi plaje eritematoase liniare cu friabilitate; severă – mucoasă cu ulcere, exsudate şi sângerare.

În cazurile cu evoluţie de lungă durată se decelează: fibroză extensivă, stricturi, polipi. Esofagul endoscopic normal poate arăta modificări microscopice dramatice. Aceste modificări includ: îngroşarea stratului bazal al epiteliului cu extensia proeminenţei dermale către suprafaţa luminală, infiltrat inflamator cu neutrofile şi eozinofile. Eozinofilele intraepiteliale sunt considerate o caracteristică esenţială la aceşti bolnavi. Eroziunile sau ulceraţiile esofagiene sunt rare la copiii mici cu simptome de reflux.

b) Malnutriţia prin deficit caloric apare fie datorită vărsăturilor frecvente, voluminoase care sunt observate ocazional la sugari şi copii mici, fie datorită refuzului alimentaţiei sau aportului inadecvat ca expresie a durerii prin esofagită. Falimentul creşterii este urmarea tuturor acestor fenomene.

2. *Manifestările respiratorii* se datoresc aspiraţiei conţinutului gastric în căile respiratorii şi sunt reprezentate de: apnee de tip obstructiv, tuse cronică, wheezing, pneumonie cronică sau recurentă, accese de cianoză la care se adaugă stridor, sughiţ, răguşeală.

3. *Manifestările neurocomportamentale* sunt reprezentate de arcuire şi rigiditate, hiperextensia gâtului sau flexie marcată într-o parte (torticolis al sindromului Sandifer). Aceste simptome sunt o raritate la copil, cel mai bine cunoscut este sindromul Sandifer la copilul mare, care cuprinde un complex de semne, ca extensia capului, strâmbarea gâtului, posturi de tip opistotonus şi care apare ca un răspuns specific al capului la reflux.

Sugarii pot avea comportament asemănător sau mai puţin specific, cu iritabilitate generalizată chiar în absenţa esofagitei sau în condiţiile terapiei de supresie acidă. Aceste comportamente ca răspuns la RGE au fost atribuite „hiperalgiei viscerale" sau percepţiei durerii care rezultă din stimuli neaşteptaţi ce produc durere.

B. *Tabloul clinic la copil şi adolescent:*

1. *Manifestări gastrointestinale* – acestea constau în apariţia esofagitei şi se manifestă prin: dureri toracice (arsuri – pirozis), disfagie – dificultăţi de înghiţire, halitoză – apariţia conţinutului refluat în gură, odinofagie – durere la înghiţit, hematemeză, anemie (deficienţa de fier).

2. *Manifestări respiratorii:* pneumonie cronică sau recurentă, wheezing recurent, tuse cronică, stridor. Este necesar uneori diagnosticul diferenţial cu astmul (vezi capitolul 8 „Boli respiratorii").

IV. RGE secundar: termenul de RGE secundar se aplică copiilor cu condiţii specifice: tulburări severe neurologice sau hernie hiatală la care RGE este comun şi evoluează foarte diferit faţă de RGE funcţional. Refluxul implică alte mecanisme faţă de RGE funcţional, ca: poziţia cu faţa în sus, spasticitatea musculară, cifoscolioza, alimentaţia dificilă cu tub nazogastric sau cu gastrostomie, însoţite de alterarea mecanismelor centrale şi enterice de control ale motilităţii gastrointestinale, atrezia esofagiană, hernia hiatală. Istoria naturală a RGE la copiii neurologici este adesea ignorată, ducând la reflux patologic, dificil de controlat numai cu mijloace medicale.

Examene paraclinice: în general, la sugarii sănătoşi sub 6 luni, cu istoric tipic de vărsături repetate postprandiale nu sunt necesare teste diagnostice specifice pentru a pune diagnosticul de reflux. Dacă simptomele nu sunt tipice sau dacă complicaţiile refluxului sunt suspectate, atunci testele specifice sunt indicate.

1. Esofagograma baritată/fluoroscopia gastrointestinală superioară: acest examen furnizează o cuantificare grosolană a frecvenţei şi duratei refluxului, este mai puţin sensibil pentru aspiraţia de reflux, dar este util pentru că elimină anomaliile structurale şi funcţionale, ca stricturi, hernie hiatală, stenoză pilorică. Există totuşi rezultate fals pozitive (30%) şi fals negative (14%) (fig. 10.2 şi 10.3).

2. Monitorizarea scintigrafică cu ^{99}Techneţium va detecta refluxul postprandial, aspiraţia pulmonară şi timpul de evacuare gastrică, timp care este anormal la 50% din copiii cu RGE.

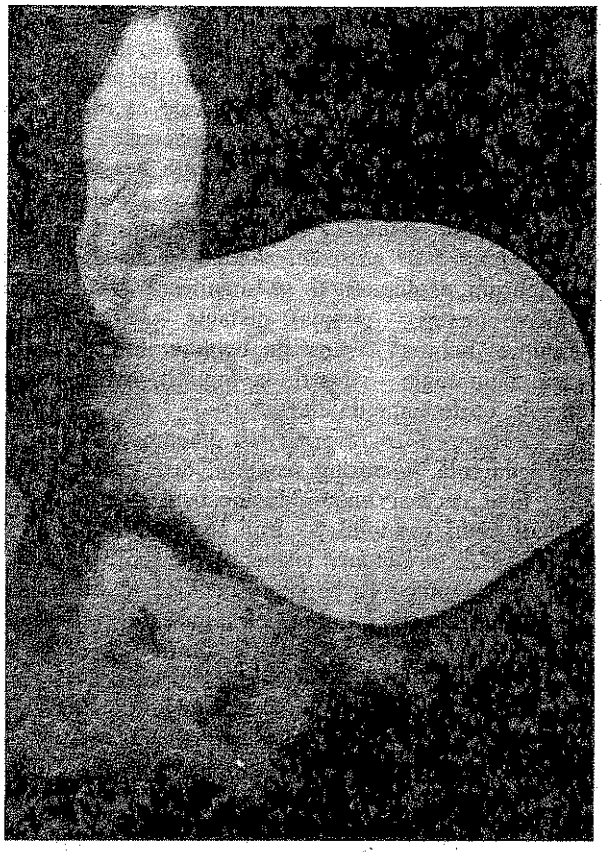


Fig. 10.2 – Reflux gastroesofagian prin cardia larg deschis. Imagine radiologică cu substanţă de contrast. (Colecţia Clinicii de Pediatrie „Grigore Alexandrescu", Bucureşti.)

3. Monitorizarea pH: se plasează un electrod flexibil de pH în esofagul distal pentru a înregistra timpul în care există acid (pH<4) la acest nivel. pH-metria este considerată „standardul de aur" pentru diagnosticul refluxului patologic. Înregistrarea continuă a pH esofagian cu aparate portabile, computerizate pentru 18-24 ore va furniza date privind frecvenţa şi durata refluxului acid.

4. Endoscopia şi/sau biopsia esofagiană permit detectarea esofagitei (eroziuni, ulceraţii, stricturi, boală peptică gastrică). Esofagita apare în 50% din cazurile cu RGE şi poate fi aparentă vizual (congestie, eroziuni, ulceraţii, stricturi, metaplazie) sau uneori aspectul endoscopic nu are sensitivitate şi specificitate, fiind necesare multiple biopsii (minim două) care sunt esenţiale pentru diagnostic şi trebuie obţinute la o distanţă de 3-4 cm proximal de linia Z.

Fig. 10.3 – Reflux gastroesofagian sever. Substanţa de contrast este regurgitată până în cavitatea bucală. Imagine radiologică. (Colecţia Clinicii de Pediatrie „Grigore Alexandrescu", Bucureşti.)

Indicaţiile endoscopiei sunt: suspiciunea esofagitei – hematemeză sau hemoragie ocultă (guaiac +); dificultăţi de alimentare sau malnutriţie; eşecul sau rebound-ul după supresia acidă empirică; copil mare cu pirozis, odinofagie sau disfagie.

5. Manometria esofagiană nu detectează refluxul, dar permite detectarea anomaliilor de motilitate specifică şi măsurarea presiunii SEI.

6. Examenul radiologic pulmonar permite evidenţierea pneumoniei de aspiraţie şi/sau recurente.

7. Alte teste: perfuzia acidă esofagiană intraluminală (testul Bernstein). Testul Bernstein este un test de provocare ce încearcă să reproducă simptomele bolnavului infuzând 0,1 N HCl în esofag, mimând episoadele de reflux prelungite.

Diagnosticul diferenţial al RGE se face cu alte uze de vărsătură ca: boli anatomice, neurologice, etabolice, infecţioase, boala peptică, iar la sugarul ic cu stenoza hipertrofică de pilor şi deficitul de -hidroxilază.

Tratament: scopul tratamentului este de a elimi- consecinţele refluxului, având ca obiective: lupta ıpotriva mecanismelor de producere a RGE şi pro- jarea mucoasei de agresivitatea refluxului acid. În z de RGE funcţional la sugari, vărsăturile se rezol- într-un an. Stabilind diagnosticul de RGE, „cheia" ıtamentului iniţial este educaţia părinţilor privind :oria naturală a bolii şi explicaţii despre refluxul ziologic şi patologic. Cei mai mulţi părinţi vor ac- pta repede un tratament conservator pentru suga- l cu RGE funcţional.

Opţiunile de tratament şi îngrijire pot fi: a) fără ıtament şi b) cu tratament (fig. 10.4).

a. Fără tratament – ştiind că 60-65% din cazurile cu reflux sever pot fi asimptomatici fără terapie până la vârsta de 2 ani.

b. Cu tratament – care are următoarele stadii: stadiul I tratament conservator, stadiul II tratament medicamentos, stadiul III tratament chirurgical.

Stadiu I – tratament conservator:

1. Poziţionarea: se plasează copilul în poziţie ventrală, cu capul într-o parte, la o înclinaţie de 30-45°. Poziţia cu faţa în jos în somn scade frecvenţa RGE şi este recomandată de unii autori în continuare, în ciuda unor raportări care au semnalat creşterea numărului de cazuri de moarte subită la sugarii culcaţi în această poziţie; se evită poziţia culcat pe spate sau semişezând; poate fi utilă ridicarea capului patului.

Poziţia în decubit drept este indicată numai la sugarii mai mici de 3-4 luni. Plasarea copilului în sca-

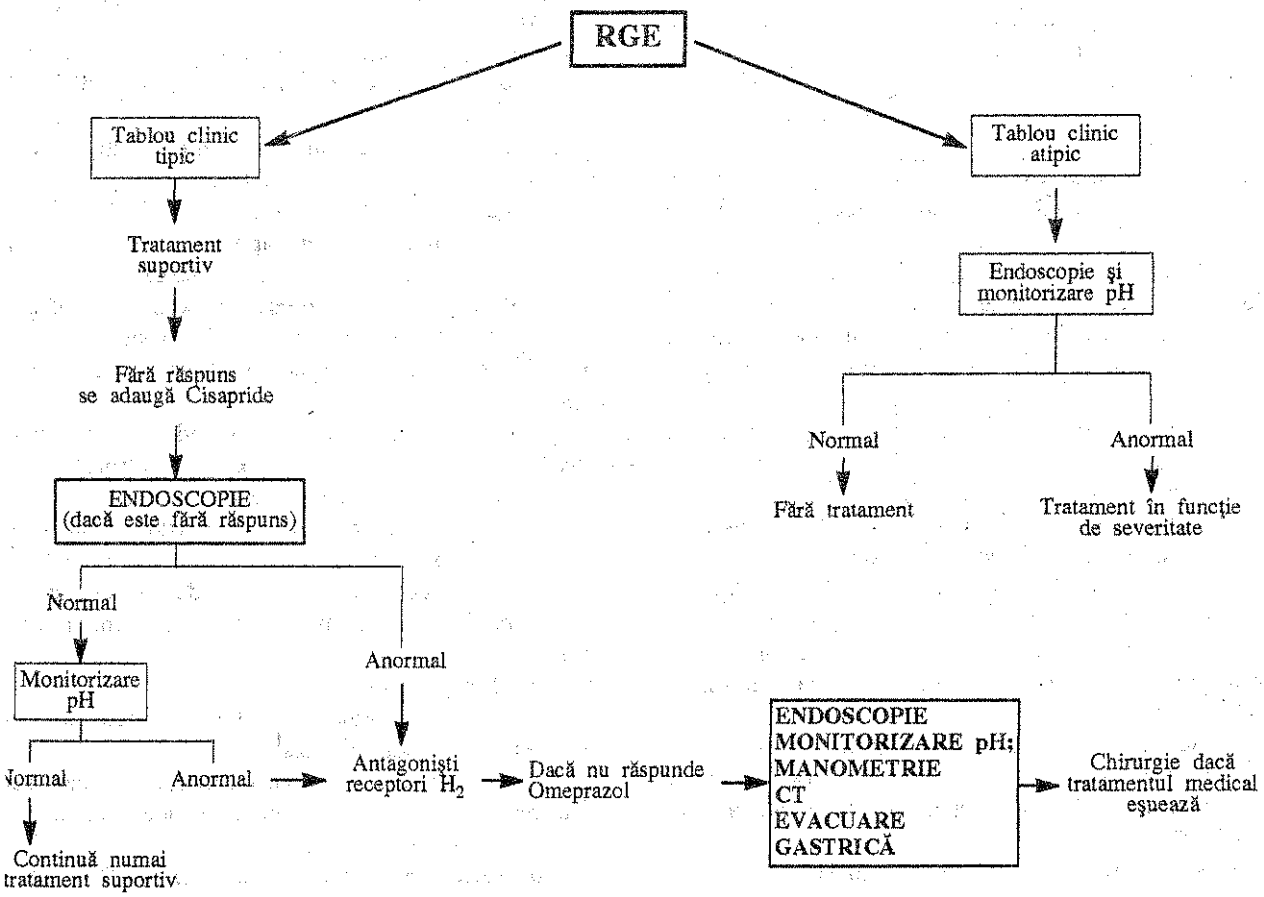


Fig. 10.4 – Algoritm de diagnostic şi tratament al refluxului gastroesofagian (Vandenplas Y., 1992).

unul auto sau în orice poziţie şezând după mese poate exacerba RGE prin creşterea presiunii intraabdominale (unii autori o recomandă însă cu insistenţă).

2. *Alimentaţia:* îngroşarea laptelui este o metodă testată, care reduce regurgitaţia. La unii copii, după această îngroşare nu descreşte refluxul şi acest tip de alimentaţie a fost asociat uneori cu accentuarea tusei şi a simptomelor pulmonare în perioada postprandială. Se recomandă prânzuri mici şi repetate şi dietă în caz de obezitate sau supraponderabilitate; de asemenea, se elimină alimentele care scad presiunea SEI sau care cresc aciditatea gastrică: alcool, cafea, băuturi carbogazoase, alimente grase, citrice, roşii. Se evită: hainele strâmte, fumatul şi medicamentele care scad presiunea SEI sau care cresc aciditatea gastrică (adrenergice, anticolinergice, blocante ale canalelor de calciu, prostaglandine, xantine – cofeina, teofilina).

Stadiul II – tratament medicamentos (farmacologic), este indicat în RGE patologic sau când tratamentul conservator a eşuat.

1. *Prochineticele* sunt primii agenţi folosiţi, pentru că ei se adresează mecanismelor care contribuie la RGE, adică cresc presiunea bazală a SEI, ameliorează clearance-ul esofagian, cresc rata de evacuare gastrică. Se administrează cure terapeutice de 8 săptămâni.

• Cisapride (Prepulside, Coordinax), 0,3 mg/kg/doză p.o. de 3 ori/zi înaintea meselor. A devenit medicament de primă linie în locul metoclopramidului. Atenţie la posibilitatea alungirii intervalului QT.

• Agonişti colinergici: bethanecol, 0,1-0,2 mg/kg/zi (3-4 prize), a fost primul agent utilizat în acest scop, deşi administrarea în pediatrie este limitată şi este contraindicată la cei cu istoric de bronhospasm.

• Antagonişti ai dopaminei: domperidona (Motilium) poate fi folosită ca primă linie de terapie în doză de 0,75-1 mg/kg/zi în 2 prize. Răspunsul clinic la aceste medicamente variază de la caz la caz, însă prochineticele nu modifică istoria naturală a RGE la sugar.

2. *Agenţii care scad aciditatea (antisecretorii):* această medicaţie este un adjuvant important la tratamentul prochinetic, folosită îndeosebi la bolnavii cu esofagită.

• Antagonişti ai histaminei (anti-H_2):

– Cimetidina (Tagamet): 10-20 mg/kg/zi la nounăscuţi şi 30-40 mg/kg/zi la copilul mare.

– Ranitidina (Zantac): 2 mg/kg/doză p.o. de 3 ori/zi (6 mg/kg/zi).

– Famotidina: 0,5-1 mg/kg/doză p.o. de 2-4 ori/zi sau 3-6 mg/kg/zi divizat în 3 doze;

• Inhibitori ai pompei de protoni:

– Omeprazol sau lansoprazol: 0,7-1 mg/kg/zi p.o.

Blocantele H_2 sunt încă folosite ca terapie de primă linie pentru esofagita de reflux uşoară până la moderată. Tratamentul durează 6-8 săptămâni pentru esofagita uşoară şi 3-4 luni pentru esofagita moderată şi severă. Omeprazolul este indicat îndeosebi în esofagita severă refractară la ranitidină sau asociată cu esofag Barrett.

3. *Antiacide – agenţi neutralizanţi,* ca $Al(OH)_3$ sau $Mg(OH)_2$: 0,5-1 ml/kg doză p.o. de 3-8 ori/zi.

4. *Agenţi de barieră:* sucralfatul, care are ca mecanism de acţiune tapetarea mucoasei lezate, inhibarea activităţii pepsinei, absorbţia sărurilor biliare. Doza este de 1 g în 5-15 cm^3 soluţie p.o. de 4 ori/zi.

Stadiul III – tratament chirurgical: tratamentul chirurgical antireflux se aplică în cazurile cu complicaţii severe ale RGE sau când tratamentul medical a eşuat.

Indicaţiile tratamentului chirurgical antireflux la sugar şi copil (după Boyle) sunt:

a. Independent de tratamentul medical: strictura esofagiană, esofagul Barrett, apneea ameninţătoare de viaţă sau aspiraţie, hernia hiatală largă.

b. După eşecul tratamentului medical: esofagita severă, pneumonia recurentă, bronhospasmul sau displazia, apneea, malnutriţia, simptome intratabile la copilul mare.

Intervenţia chirurgicală recomandată este *fundoplicatura,* care este foarte eficace în controlul vărsăturilor. Aceasta constă în creşterea barierei antireflux prin înfăşurarea parţială a fundusului (Thal) sau completă (Niessen) în jurul esofagului inferior. Ultima fiind cea mai recomandată şi rata de succes este de 90%; eşecul este citat mai frecvent la bolnavii neurologici.

Complicaţiile pot fi:

– Complicaţii imediate: disfagie, saţietate precoce sau greţuri, meteorism (gas bloat).

– Complicaţii tardive: sindrom dumping, stază gastrică, herniere hiatală a învelişului, aderenţe intestinale şi obstrucţii.

Prognostic: pentru bolnavii cu istoric de RGE funcţional sau fiziologic sunt suficiente educaţia părinţilor, măsurile conservatoare, tratamentul şi timpul.

Bibliografie

CATTO-SMITH A.G., MACHIDA H., BUTZNER J.D. şi colab.: The role of gastroesophageal reflux in pediatric dysphagia. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1991; 12: 159-165.

CHEN P. H., CHANG M. H., HSU S. C.: Gastroesophageal reflux in children with chronic recurent bronchopulmonary infection. J. Pediatr. Gastroent. Nutr. 1991; 13: 10-22.

DADDS W.J., DENT J., HAGAN W. J. şi colab.: Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. New Engl. J. Med. 1982; 307: 1547-1552.

DE VRERER T. DENISA, VANDENPLAS Y.: Aspects actuels du reflux gastroésophagien de l'enfant: quelques considerations. Rev. Intern. Pediatr. 1994; 244 (25): 9-11.

DEVENEY C.W., BENNER K., COHEN J.: Gastroesophageal reflux and laryngeal diseases. Arch. Surg. 1993; 128: 1021-1027.

FOUKLSRUD E.W., AMENT M.E., BYRNE W.J. şi colab.: Gastroesophageal fundoplication for the management of reflux in infants and children. J. Thor. Cardiovasc. Surg. 1978; 76: 655-664.

GAMES H., LALLEMAND P.H.: Infant apneea and gastroesophageal reflux. Pediatr. Radiol. 1992; 22: 8011.

GUNASEKARAHN T.S., HASSAL E.G.: Efficacy and safety of omeprazole for severe gastroesophageal reflux in children. J. Pediatr. 1993; 123: 148-154.

LAVARD G., BOIGE N., AIGRAIN Y.: Reflux gastroésophagien de l'enfant. Encycl. Med. Chir. Paris, 1989.

NAVARRO J., CARGILL G, FOUCAUD P.: Reflux gastroésofagien. In Navarro J., Schmitz J.: Gastroentérologie pédiatrique, Flammarion-Médecine Sciences, Paris, 1987, p. 109-128.

ORENSTEIN S.R., ORENSTEIN J.M.: Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. J. Pediatr. 1988; 112: 847-858.

SONDHEIMER J.M.: Gastroesophageal reflux: update on pathogenesis and diagnosis. Pediatr. Clin. North Am. 1988; 35:103-116.

SUTPHEN J.L.: Pediatric gastroesophageal disease. Gastroenterol. Clin. North Am. 1990; 119: 617-629.

TREEM R. WILLIAM, NYAMS S. JEFFREY: Gastrointestinal diseases. In Paul H. Dworkin (eds.): Pediatrics (The National Medical Series for Independent Study), ed. a 2-a. 1992.

VANDENPLAS Y.: Oesophageal pH monitoring for gastroesophageal reflux in infants and children. Wiley West Sussex, 1992.

VANDENPLAS Y., GAYVAERTS H., HELVEN R. şi colab.: Gastroesophageal reflux as measured by 24 hour pH monitoring in 509 healthy infants sceened for risk of sudden death syndrome. Pediatrics 1991; 88: 834:840.

GASTRITELE COPILULUI

Nicolae Miu

Introducere. Caracterizate de leziuni inflamatorii epiteliale ale mucoasei gastrice şi al căror diagnostic necesită studiu histologic după biopsii endoscopice, gastritele sunt mult mai frecvente la copil decât arată în general literatura de la sfârşitul anilor '80. J.P. Olives împarte gastritele în gastrite acute şi gastrite cronice.

Gastritele acute pot fi diagnosticate la orice vârstă: gastroduodenita acută hemoragică a nou-născutului, gastritele virale (Cytomegalovirus – CMV, Herpes simplex), gastritele bacteriene (E. coli., Clostridium perfringens), gastritele cu fungi (Candida şi altele), gastritele medicamentoase (aspirina şi alte antiinflamatorii nonsteroidiene, cortizonicele), gastritele alergice (alergie la proteinele laptelui de vacă) şi gastritele corozive prin ingestie de corozive. Toate aceste afecţiuni se vindecă în mod obişnuit sub un tratament medical adaptat, urmat de o alimentaţie normală şi nu au răsunet nutriţional. Doar ingestia de caustice cu esofagită gravă necesită o terapie nutriţională specială. Se adaugă gastritele cronice-acutizate.

Gastritele cronice se împart clasic în gastrite interstiţiale şi hipertrofice, gastrite infiltrante şi/sau hipertrofice majore şi gastrite atrofice. Gastritele interstiţiale şi hipertrofice sunt date de agresiuni medicamentoase, alergice sau virale (Cytomegalovirus, Rotavirus). De mai mulţi ani, un rol preponderent este acordat bacteriei Helicobacter pylori (Hp) în determinismul patologiei gastrice cronice. Gastritele prin reflux duodenobiliar sunt puţin frecvente la copil, la fel ca şi gastritele cu eozinofile, care sunt cel mai frecvent de origine alergică. La copil este cunoscută şi gastrita Ménétrier (gastrita cu pliuri gigante). Gastritele atrofice sunt, în mod obişnuit, diagnosticate din cauza apariţiei unei anemii megaloblastice (clasic!), gastrita de tip biermerian fiind rară înainte de 10 ani.

Clasificări moderne ale gastritelor:

Clasificarea Sydney: sistemul Sydney, introdus în 1990, încearcă să ofere un vocabular comun de termeni utilizaţi în practică, îmbinând 3 aspecte: endoscopice, topografice şi morfopatologice. Această clasificare, de fapt, mai corect, sistem de clasificare, a fost mereu discutat şi actualizat, astfel încât în 1996 el cuprinde următoarele entităţi (tabelul 10.I).

Din punct de vedere *topografic*, clasificarea Sydney împarte gastritele în: gastrită antrală, gastrită de corp, pangastrită cu sau fără predominanţă antrală sau corporală.

Endoscopia, absolut necesară diagnosticului, utilizează termeni descriptivi, ca: eritem, edem, friabilitate, exsudat, eroziuni plate, noduli, hiperplazia

TABELUL 10.I

CLASIFICAREA SYDNEY A GASTRITELOR

Tipul gastritei	*Agentul etiologic*	*Terminologia sinonimă*
Nonatrofică	Helicobacter pylori Alţi agenţi etiologici	• Gastrită superficială • Gastrită antrală difuză • Gastrită cronică antrală • Gastrită interstiţială foliculară • Gastrită hipersecretorie • Gastrită de tip B
Atrofică	Autoimunitate	• Gastrită de tip A • Gastrită difuză corporeală • Gastrită asociată anemiei pernicioase (Biermer)
Multifocal atrofică	Helicobacter pylori Factori de dietă Factori de mediu	• Gastrită de tip B sau AB • Gastrită de mediu • Gastrită metaplastică
Forme speciale		
Chimică	Iritanţi chimici Bilă (!) Antiinflamatoriile nonsteroidiene Alţi agenţi (?)	• Gastrită reactivă • Gastrită de reflux • Gastrită de AINS • Gastrită de tip C
De iradiere	Iradiere	
Limfocitară	Idiopatic (?) Mecanism imun Gluten Medicamente Helicobacter pylori	• Gastrită „varioliformă" (endoscopic) • Gastrită asociată bolii celiace
Granulomatoasă neinfecţioasă	Boala Crohn Sarcoidoza Granulomatoza Wegener Substanţe străine Idiopatică	• Gastrite granulomatoase izolate
Eozinofilică	Atopie alimentară Alte alergii	• Gastrită alergică
Alte infecţii	Bacterii (TBC, lues, E. coli, Clostridium perfringens etc.) Virusuri Ciuperci Paraziţi	• Gastrită flegmonoasă (dată de unele bacterii)

pliurilor, „macule" hemoragice etc., din a căror asociere rezultă mai multe tipuri de gastrite macroscopic-endoscopice:

• Gastrita eritematoexsudativă, tip frecvent întâlnit şi caracterizat prin eritem, granulaţii fine, dispariţia luciului, exsudat abundent.

• Gastrita erozivă se prezintă sub formă de eroziuni plate la nivelul coamelor pliurilor sau răspândite difuz.

• Gastrita atrofică prezintă endoscopic o mucoasă palidă, cu vascularizaţie superficială vizibilă.

• Gastrita micro- sau macronodulară, frecventă în cadrul infecţiei cu Helicobacter pylori (în „piatră de pavaj").

• Gastrita hemoragică, cu fenomene hemoragice în mucoasa gastrică şi cu sânge („zaţ de cafea") prezent în lumenul gastric.

• Gastrita hipertrofică, cu hiperplazia pliurilor.

Modificările macroscopice pot fi împărţite în funcţie de gravitatea lor în: uşoare, moderate şi severe. O proporţie mică prezintă o diferenţă de două grade între antru şi fund, menţionându-se în acest caz o predominanţă antrală sau fundică.

Din punct de vedere histopatologic, pentru înţelegerea gastritelor trebuie cunoscute următoarele date. Mucoasa normală gastrică conţine rare limfocite şi plasmocite, răspândite uniform în corion, respectiv cel mult 2-5 limfocite, plasmocite şi macrofage pe un câmp microscopic (obiectiv 40 ×). Morfologia foloseşte în descrierea diagnosticului de gastrită o serie de parametri cuantificabili şi necuantificabili.

Parametrii cunatificabili sunt reprezentaţi de:

– Inflamaţie – infiltrat limfoplasmocitar al epiteliului gastric în gastrita cronică sau prezenţa infiltratului predominant polimorfonuclear în gastrita acută. Plasmocitele sunt rare sau chiar absente în mucoasa gastrică normală, astfel încât prezenţa şi creşterea numărului lor sunt argumente pentru susţinerea inflamaţiei cronice. Limfocitele sunt observate în mucoasa normală, îndeosebi spre suprafaţă, dar numai într-o proporţie de 1-5 la 100 nuclei epiteliali, astfel încât creşterea lor peste această limită indică o inflamaţie cronică. În infecţia cu Helicobacter pylori (Hp), infiltratul celular conţine efectori ai răspunsului imun, incluzând limfocite T, CD4+ şi CD8+, limfocite B, plasmocite, histiocite, mastocite şi eozinofile.

Activitatea se caracterizează prin prezenţa în lamina propria, cripte şi la suprafaţa epiteliului a PMN (a neutrofilelor), alături de un infiltrat limfoplasmocitar, acestea fiind un indicator relativ fidel al prezenţei microorganismului (inflamaţia acută).

– Atrofia – distrugerea glandelor epiteliului gastric la nivelul antrului sau corpului gastric, este urmată de fibroză sau colabare a matricei preexistente. Atrofia duce evident la subţierea mucoasei şi reprezintă o leziune severă a mucoasei.

– Metaplazia – în gastrita cronică pot apărea două tipuri de modificări metaplazice, adesea în combina-

ţie: metaplazia pseudopilorică a mucoasei fundice şi metaplazia intestinală, dintre care cea mai importantă este metaplazia intestinală. Aceasta se referă la înlocuirea treptată a epiteliului gastric cu un epiteliu intestinal, cea mai comună modificare în progresia de la o gastrită superficială la o gastrită cronică atrofică, sistemul Sydney subliniind acest element.

– Densitatea Helicobacter pylori, microorganism care colonizează mucoasa gastrică: acesta poate fi găsit liber în mucus, dar mai cu seamă ataşat de suprafaţa epiteliului şi intercelular şi este asociat cu dezvoltarea gastritelor cronice. În clasificarea Sydney, etiologia gastritelor cronice cuprinde, în special, gastritele cu Helicobacter pylori, care reprezintă 80% din numărul lor. La copil, această etiologie poate fi prezentă de la vârsta de sugar, dar frecvenţa infecţiei creşte cu vârsta, adolescentul punând aproape aceleaşi probleme ca şi adultul.

Parametrii necuantificabili specifici cuprind aspecte histologice caracteristice unor entităţi particulare de gastrită: granuloamele, infiltraţiile cu eozinofile sau infiltraţiile limfocitare masive (pure), iar parametrii necuantificabili şi nespecifici includ: degenerarea epitelială, regenerarea, depleţia de mucină, hiperplazia celulelor endocrine, edemul, eroziunea, fibroza, hemoragiile, foliculii limfoizi. Insistăm pe modificările cele mai importante:

– Lezarea suprafeţei epiteliale, depleţia de mucus şi eroziunile sunt datorate motilităţii şi activităţii ureazice a Helicobacter pylori, modificările fiind prezente în gastritele cronice active.

– Foliculii limfoizi cu centri germinativi sunt caracteristici gastritei cronice cu Helicobacter pylori. Prezenţa unor foliculi mari sau neregulaţi sau a unei populaţii dense de limfocite, care ocupă o mare parte a mucoasei, trebuie să ridice suspiciunea existenţei unui limfom.

– Metaplazia pancreatică este caracterizată prin prezenţa unor celule similare celor din acinii pancreatici, aranjate în cuiburi sau în lobuli printre glandele gastrice, în proporţie de 1-2%.

– Hiperplazia celulelor endocrine este un fenomen mai accentuat în gastrita atrofică autoimună, când atrofia afectează glandele specializate ale corpului, rezultând o hipoclorhidrie sau aclorhidrie care stimulează hiperplazia celulelor G din mucoasa antrală şi creşterea consecutivă a gastrinei circulante. Nivelul crescut al gastrinei determină hiperplazia celulelor endocrine ECL[1]. Într-o proporţie mică a cazurilor, hiperplazia celulelor ECL progresează spre o tumoră carcinoidă.

Sistemul Sydney recunoaşte trei tipuri mari de gastrite, care sunt entităţi clinicomorfologice: 1. gastrită acută, 2. gastrită cronică, 3. gastrite speciale.

Gastrita acută se caracterizează prin prezenţa în mucoasa gastrică a infiltratului cu granulocite neutrofile şi plasmocite, limfocitele fiind mai rare. Alte elemente caracteristice sunt, pe lângă congestie, edemul, hemoragia şi eroziunile. Deşi se consideră că gastrita acută este un aspect morfologic tranzitoriu, importanţa sa în ceea ce priveşte istoria naturală a diferitelor forme de gastrită cronică este în curs de evaluare.

Gastrita cronică este caracterizată morfologic în primul rând de numărul mare de limfocite şi de plasmocite în lamina proprie. Dacă infiltratul inflamator este limitat la regiunea criptelor şi nu este însoţit de atrofie glandulară, entitatea este denumită *gastrită cronică superficială.* Când infiltratul inflamator este extins, interesând întreaga grosime a mucoasei şi este însoţit de atrofia glandelor, entitatea este denumită *gastrită cronică atrofică.* În atrofia gastrică există o subţiere a mucoasei, cu o rărire sau chiar dispariţia glandelor, în absenţa unui infiltrat inflamator. În majoritatea cazurilor, ea reprezintă rezultatul final al unei gastrite atrofice, în care inflamaţia se stinge. Creşterea gradului de atrofie se poate asocia cu dilatarea chistică a glandelor şi metaplazia.

Deşi sistemul Sydney a adus un aport deosebit la cunoaşterea gastritelor şi la utilizarea unui limbaj comun, fiind preluat şi la copil, nu toţi autorii sunt de acord cu acesta (în special şcoala americană), motiv pentru care la copil cea mai acceptată clasificare a gastritelor este cea elaborată de Dimmick şi colab. (1997) (tabelul 10.II).

Etiopatogenia gastritelor cronice:

Din cele expuse anterior rezultă că etiologia gastritelor şi, legată de aceasta, patogenia pot fi sistematizate astfel:

– *Factori exogeni:*

1. Factori infecţioşi: bacterieni (Helicobacter pylori şi alte specii înrudite), virali (CMV, Herpes simplex, HIV), fungi (Candida albicans).

2. Factori fizici: radioterapie, ingestia alimentelor prea calde sau prea reci.

[1] ECL – enterocromaphin cell-like.

TABELUL 10.II

CLASIFICAREA GASTRITELOR LA COPIL
(după Dimmick şi colab., 1997)

Etiopatogeneza gastritei	*Agenţi etiologici – boli*	*Etiopatogeneza gastritei*	*Agenţi etiologici – boli*
Infecţioasă	– Helicobacter pylori şi alte specii înrudite – Alte bacterii – Virusuri: CMV, herpes, boala Ménétrier asociată CMV – Ciuperci – Paraziţi	**Necunoscută**	– Boala Crohn – Boala Ménétrier – Gastrita cronică de etiologie neprecizată – Gastrita colagenică
		Chimică/toxică	– Medicamente, toxice – Refluxul biliar
Neinfecţioasă-imună	– Gastrita autoimună – Boala celiacă, gastrita limfoidă – Boala grefă-contra-gazdă – Gastrita eozinofilică – Boala Schönlein-Henoch	**Agenţi fizici**	– Prolapsul mucoasei – Sonda de gavaj – Radiaţii
		Vasculară	– Hipertensiunea portală
		Boli de „metabolism"	– Boala cobalaminei C – Boala granulomatoasă cronică

TABELUL 10.III

FACTORI BACTERIENI DE CARE DEPINDE VIRULENŢA HELICOBACTER PYLORI

Factorii bacterieni de care depinde virulenţa Helicobacter pylori	*Mecanisme patogenetice*
– Forma spiralată a bacteriei – Motilitatea – Citotoxinele – Enzimele: ureză, catalază, proteina „inhibitoare" a secreţiei gastrice acide – Aderenţa (adezivitatea) – Adezinele – Receptorii celulelor epiteliale	Teoria „acoperişului spart": alterarea (scăderea integrităţii mucosei prin: – Citotoxine – Enzime toxice – Inflamaţie – Fenomene autoimune Teoria „gastrinică": – Hipergastrinemie – Hiperpepsinogenie

3. Factori medicamentoşi şi chimici: aspirina, fenilbutazona, alte AINS (antiinflamatorii nonsteroidiene), corticoizii, citostaticele, substanţe corozive, toxice (plumb, mercur).

4. Factori mecanici: exces de substanţe celulozice, tulburări de masticaţie.

5. Factori exogeni de suprasolicitare psihică şi stresul.

– *Factori endogeni*

1. Factori genetici: fenotipul ulceros – asociere frecventă ulcer-gastrită-bulbită. Teren atopic: gastrita alergică.

2. Factori imunologici: gastrită autoimună de tip A hipogamaglobulinemii şi alte deficite imune înnăscute, SIDA.

TABELUL 10.IV

REGLAREA NEURALĂ, ENDOCRINĂ ŞI PARACRINĂ A SECREŢIEI ACIDE GASTRICE
(după Rasquin-Weber A. In C. C.Roy, A. Silverman, D. Alagille: Pediatric Clinical Gastroenterology. Mosby, St. Louis, 1995, p. 178)

Celule sau nervi implicaţi	*Mod de eliberare*	*Stimulanţi endogeni ai secreţiei acide*	*Receptori*	*Antagonişti sau inhibitori ai secreţiei acide*	*Mediatori intracelulari*
Celule enterocromafin e-like	Neurocrin şi paracrin	Histamina[1]	Receptori H_2	H_2-antagonişti Prostaglandinele E	cAMP
Celule G	Endocrin	Gastrina[2]	Gastrina	Antrectomia Somatostatina	Calciul Calmodulina
Nervi colinergici	Neurocrin	Acetilcolina[3]	Receptori muscarnici de tip 3	Anticolinergicele Vagotomia	Calciul Calmodulina

[1] Gastrina şi acetilcolina eliberează, de asemenea, histamina din depozitele de la nivelul mucoasei.
[2] Secreţia gastrinică este stimulată de bombezină, un neurotransmiţător eliberat din neuronii noncolinergici.
[3] Acetilcolina inhibă eliberarea de somatostatină, prin aceasta permiţând producerea secreţiei de gastrină şi a secreţiei acide.

TABELUL 10.V

FACTORII CARE SCAD INTEGRITATEA MUCOASEI, MIJLOACELE DE APĂRARE ŞI MECANISMELE REPARATOARE

Factori de agresiune	*Agenţi de apărare*	*Factori reparatori*
Acidul clorhidric	Bicarbonat	Restituţia celulară
Pepsina	Mucus	Înmulţirea celulară
Stresul	Flux sanguin	EGF (factorul de creştere epidermal)
Antiinflamatoriile nonsteroidiene (AINS)	Joncţiuni celulare	TGFα (factorul de transformare)
Helicobacter pylori	Rezistenţa apicală	IGF-1 (insulin-like growth factor 1)
	Prostaglandine	

3. Malformaţii genetice: malpoziţii cardiotuberozitare, hernia hiatală.

4. Factori metabolici: gastropatia diabetică, gastropatia uremică, gastropatia copiilor cu dializă cronică.

5. Factori nutriţionali: carenţe proteice, carenţa marţială şi hipovitaminozele.

6. Factori endocrini: hipo- sau hipertiroidism, hipo- sau hiperparatiroidism.

7. Factori ce aparţin tipului de personalitate (factori psihologici): labilitatea psihovegetativă.

În ultima ediţie a Pediatric Clinical Gastroenterology, C.C. Roy, A. Silverman şi D. Alagille (Mosby, St. Louis, 1995) împart suferinţele „câştigate" gastroduodenale în două mari grupe:

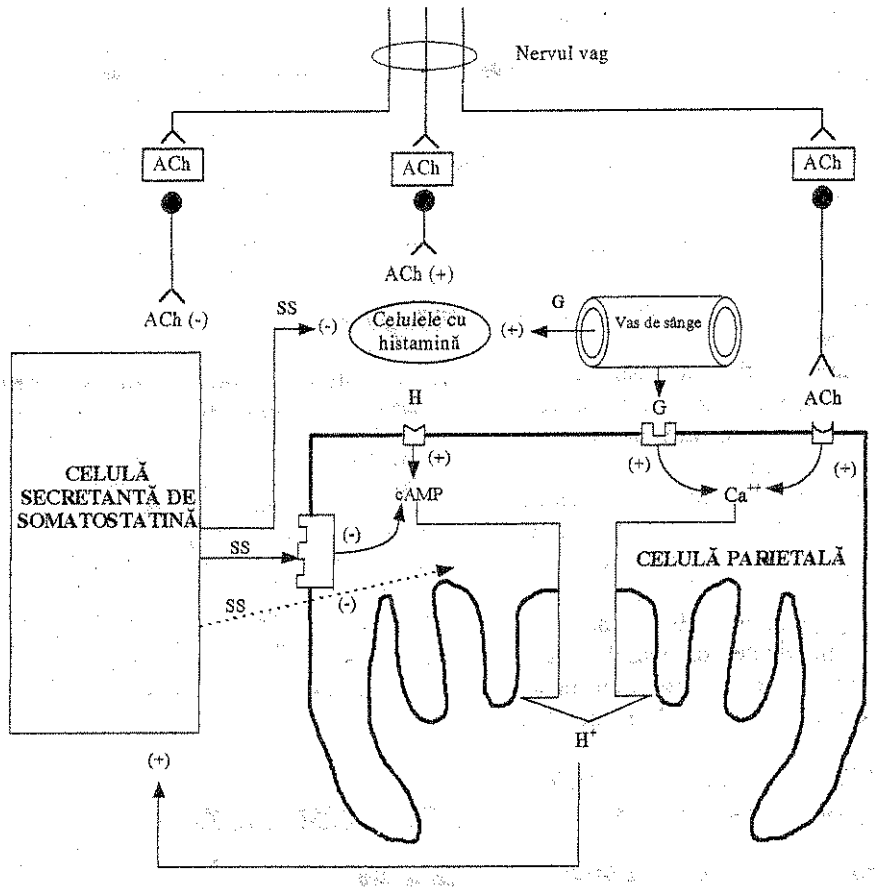


Fig. 10.5 – Reglarea neurală, paracrină şi hormonală a secreţiei gastrice acide. Histamina, gastrina (G) şi acetilcolina (ACh) stimulează secreţia acidă gastrică, acţionând asupra receptorilor specifici de la nivelul celulei parietale. În plus, gastrina şi acetilcolina eliberează histamina din depozitele tisulare şi acetilcolina inhibă eliberearea somatostatinei (SS), astfel eliminând inhibiţia exercitată de somatostatină asupra celulei parietale. Somatostatina inhibă secreţia acidă gastrică prin mai multe mecanisme: (1) inhibarea eliberării de histamină la nivelul mucoasei, (2) legarea de receptorii specifici pentru somatostatină care sunt cuplaţi cu inhibarea sintezei de cAMP şi (3) acţionarea directă în interiorul celulei parietale printr-un mecanism încă incomplet elucidat, inhibând secreţia acidă gastrin-stimulată.

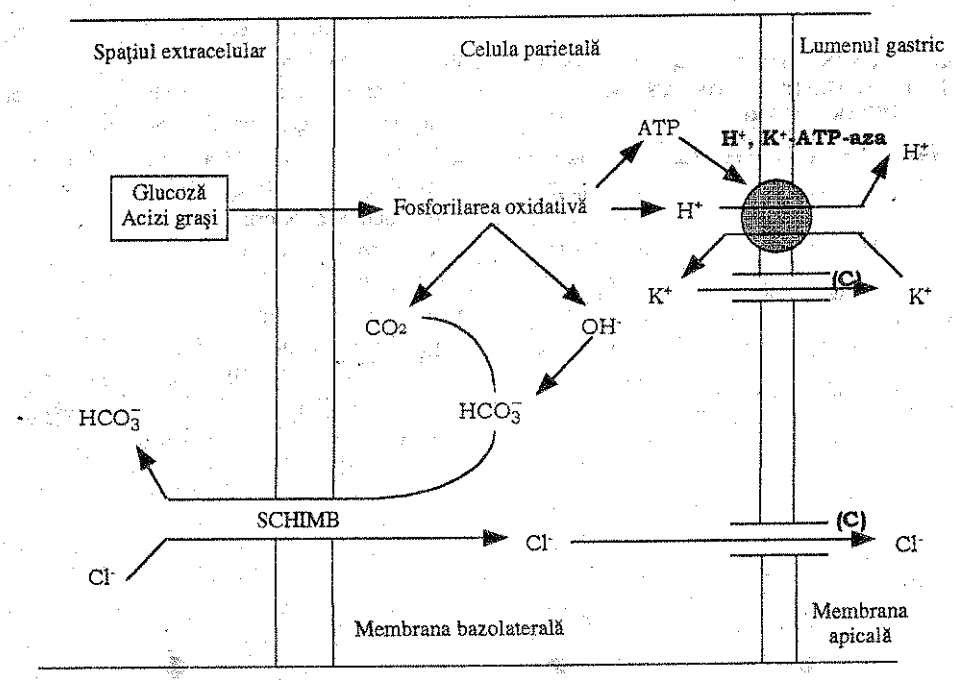


Fig. 10.6 – Schema sintezei biochimice de H^+ la nivelul celulei parietale.

I. Boli primare gastroduodenale: gastritele şi ulcerele peptice gastroduodenale.

II. Ulceraţiile secundare peptice şi gastritele.

Acesta este un mod conceptual de a trata problemele, date fiind asocierile frecvente între aceste entităţi care pot avea cauze comune.

În patogeneza primei categorii intră în discuţie infecţia cu Helicobacter pylori şi factorii nonbacterieni, dintre care cel mai important este agresiunea clorhidropeptică.

Factorii responsabili de virulenţa Hp şi mecanismele patogenetice sunt sintetizate în tabelul 10.III.

Tabelul 10.IV prezintă factorii care intervin în reglarea neurală, endocrină şi paracrină a secreţiei acide gastrice.

Factorii care scad integritatea mucoasei, mijloacele de apărare şi mecanismele reparatoare sunt ilustrate în tabelul 10.V.

Agresiunea clorhidropeptică se realizează atunci când este alterată reglarea secreţiei gastrice acide faţă de normal.

Figura 10.5 explică reglarea neurală, paracrină şi hormonală a secreţiei acide gastrice.

Figura 10.6 prezintă secvenţele biochimice ale producţiei H^+ la nivelul celulei parietale.

Bibliografie

DE BOUSSIEN D., BARGAONIE K., SAKIRUGLU O. şi colab.: Les oesogastroduodénites du nouveau-né. A propos de 32 cas. Arch. Fr. Pédiatrie 1989; 46: 711-715.

NAVARRO J.: Gastrites. In Navarro J., Schmitz J. (eds.): Gastroentérologie pédiatrique, ed.1. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1989, p. 146-148.

OLIVES J.P.: Neonatal gastrointestinal endoscopy. Trent Gastrointest. Res. 1989, 15: 65-73.

OLIVES J.P.: Nutrition et pathologie digestive. In Ricour C., Ghisolfi J., G. Putete, Goulet O. (eds.): Traité de nutrition pédiatrique. Maloine, Paris, 1994, p. 558-466.

ROY C.C., SILVERMAN A., ALAGILLE D.: Pediatric Clinical Gastroenterology. Mosby, St. Louis, 1995.

ULCERUL GASTRODUODENAL

Nicolae Miu

Introducere. Clasificare. Etiopatogenie. Fiziopatologie. Leziunile ulceroase gastroduodenale sunt cel mai adesea în relaţie cu infecţia cu Helicobacter pylori şi ingerarea unor medicamente. Ele pot să apară în contextul unui sindrom infecţios, inflama-

tor sau să fie iatrogene. Ulcerele gastroduodenale nu mai sunt considerate rare la copil. Cunoaşterea lor s-a ameliorat odată cu progresele endoscopiei. Actualmente, diagnosticul lezional de ulcer gastroduodenal trebuie să fie asigurat prin endoscopie.

Boala ulceroasă gastroduodenală (ulcerele primare)

Boala ulceroasă gastroduodenală este caracterizată de criterii histologice precise:

• În forma sa *acută*, ulcerul se prezintă ca o pierdere de substanţă cu marginile nete, întrerupând mucoasa, submucoasa şi musculoasa, iar fundul său este inflamator (nu scleros!).

• Ulcerul *cronic* este substratul anatomic al bolii Cruveilhier, caracterizându-se prin distrucţia musculoasei şi retracţia sa într-un bloc scleros (evoluţia sa la adult este caracterizată de riscul degenerescenţei maligne, dacă localizarea este gastrică).

Fiziopatologia bolii ulceroase este diferită, după cum este vorba de un ulcer gastric sau duodenal.

– În cazul ulcerului *gastric*, există frecvent o scădere a mijloacelor de apărare ale mucoasei: calitatea mucusului, secreţia de bicarbonat, fluxul sanguin de la nivelul mucoasei. Cel mai adesea există în ulcerul gastric şi anomalii ale motilităţii, ducând la un reflux biliopiloric şi la o întârziere a golirii stomacului. Cea mai mare parte a ulcerelor gastrice sunt asociate unei gastrite (uneori atrofiantă), cu localizare în primul rând antrală, apoi cu extindere spre fundus.

– În cazul bolii ulceroase *duodenale*, rolul agresiunii clorhidropeptice este mult mai marcat comparativ cu ulcerul gastric.

În figura 10.5 sunt reprezentate secreţia gastrică şi intervenţia factorilor stimulatori şi inhibitori ai acesteia.

În mod clasic se admite că ulcerul peptic, fie gastric sau duodenal, primar sau secundar, corespunde leziunilor care rezultă din retrodifuziunea intracelulară a ionilor de hidrogen (H^+), adică pierderea gradientului normal între concentraţia ionilor H^+ intracelulară şi intraluminală. De fapt, ulcerul peptic nu este observat decât în zona gastroduodenală supusă acţiunii acide. Chiar dacă aciditatea este o condiţie a ulcerogenezei, această aciditate (şi chiar o stare hipersecretorie acidă) nu este, cel puţin experimental, o condiţie suficientă pentru a induce singură un ulcer. Astfel, de exemplu, ulcerul-boală nu este niciodată localizat la nivelul fundusului acidosecretor.

Retrodifuziunea intracelulară a ionilor de H^+ presupune o scădere a uneia sau mai multor elemente constitutive ale barierei normale de protecţie faţă de aciditate:

• slăbirea barierei de mucus,

• anomalie a glicocalixului, a membranei plasmatice şi/sau a factorilor de coeziune a celulelor mucoasei,

• anomalie a factorilor de troficitate şi/sau a reînnoirii celulare (numeroşi factori neurohormonali),

• scăderea factorilor propriu-zişi intracelulari de citoprotecţie, în special sinteza de prostaglandine, şi/sau a secreţiei de bicarbonat,

• tulburări motorii care prelungesc timpul de contact acid sau sunt responsabile de refluxul duodenogastric.

Unii factori de ulcerogeneză ar fi constituţionali şi genetic determinaţi (în special la originea bolii ulceroase); alţii sunt dobândiţi şi dominaţi de agresiunile locale (aspirina per os, refluxul bulbogastric etc.) sau generale (diverse forme de stres).

Numeroase publicaţii din ultimii 10 ani au demonstrat rolul patogen al Helicobacter pylori (Hp) faţă de mucoasa gastroduodenală şi implicarea sa în boala ulceroasă. Identificat în 1983, germen gramnegativ, de formă încurbată, spiralată, Hp trăieşte în mucusul gastric.

În ulcerul duodenal, el este prezent în 80-100% din cazuri, relaţia fiind mai puţin netă pentru ulcerul gastric. Puterea patogenă a Hp s-ar putea explica prin emiterea unei citotoxine, care ar provoca alterări ale celulelor epiteliale gastrice şi prin acţiunea ureazei sintetizate de bacterie. În cursul infecţiei cu Hp, apare o gastrită, într-un prim timp, acută, cu infiltraţie de polinucleare, apoi cronică, cu apariţia unei infiltraţii limfoplasmocitare, putând conduce la apariţia de foliculi limfoizi. Ea predomină în antru şi se extinde spre fundus.

Aspectul endoscopic poate fi cel al unor mini- sau macronoduli, care corespund foliculilor limfoizi din submucoasă. Secreţia acidă în cursul infecţiei Hp este crescută în primul timp. Ea antrenează o duodenită cronică, în cadrul căreia se poate ajunge la o metaplazie gastrică, secundar colonizată de Hp. Noţiunea de recidivă în istoria naturală a ulcerului duodenal ar putea fi explicată prin distrucţia acestor zone de metaplazie gastrică, urmată de regenera-

rea lor şi de colonizarea de către Hp la „distanţă". Atrofia mucoasei antrale provocată de infecţia Hp este tardivă. Ea poate fi responsabilă de o diminuare a secreţiei acide, ceea ce depinde de tipul de suşă bacteriană, ca şi de factori legaţi de gazdă (ereditate, tipaj HLA) sau mediu (consum de sare şi antioxidanţi, de exemplu). Riscul de ulcer variază după virulenţa bacteriei. Suşele bacteriene au o agresivitate variabilă, în funcţie de anumite caracteristici, cum ar fi aderarea şi prezenţa unei citotoxine vacuolizante (suşele A). Aceste suşe A(+) sunt capabile de a activa celulele inflamatorii.

Diagnosticul de infecţie Hp se bazează pe punerea în evidenţă a bacteriei (anatomie patologică, cultură) sau a genomului (PCR), a ureazei (testul rapid al ureazei, testul respirator cu ^{13}C) sau a anticorpilor specifici (serologie).

Metodele diagnostice invazive constau în prelevarea mai multor biopsii gastrice în cursul examenului endoscopic şi în a căuta Hp în prelevările respective. Prelevările sunt practicate în antru (la 2 cm în jurul pilorului) şi în fundus, după recomandările Sistemului Sydney (ideal, 2 prelevări antrale şi 2 fundice). Repartiţia Hp este heterogenă în cavitatea gastrică, dar predominantă în antru. Punerea în evidenţă a Hp se face fie prin examen direct, fie prin cultură sau prin căutarea activităţii ureazice. Cultura, considerată ca o metodă de referinţă, permite printre altele şi studiul sensibilităţii suşei la antibiotice.

Metodele diagnostice neinvazive constau în punerea în evidenţă a activităţii ureazice a bacteriei, punând pacientul să ingere uree marcată cu ^{13}C, apoi detectând CO_2 marcat în aerul expirat (testul respirator cu uree marcată sau breath-test). Această metodă este simplă, dar necesită un laborator capabil de a doza $^{13}CO_2$ prin spectrografie de masă. A doua metodă constă în a detecta imunoglobulinele G specifice pentru Hp în serul pacienţilor (serodiagnostic). Această metodă ar trebui să fie accesibilă tuturor laboratoarelor. În diagnosticul infecţiei cu Hp, utilizarea a două metode ameliorează sensibilitatea şi specificitatea, dar ea nu se justifică decât în studiile clinice.

Metode de diagnostic al infecţiei cu Helicobacter pylori:

1. Teste invazive practicate pornind de la biopsiile efectuate în timpul endoscopiei gastrice:

- Testul rapid al ureazei: se poate obţine un rezultat în mai puţin de 24 ore (sensibilitate = 80-85%, specificitate = 95%).
- Examenul antomopatologic: are avantajul de a aprecia tipul şi gradul gastritei (sensibilitate şi specificitate = 95%).
- Cultura: este metoda cea mai specifică, permiţând şi realizarea antibiogramei.

2. Teste noninvazive:

- Serologia are interes în studiile epidemiologice (sensibilitate = 85-95%, specificitate = 80-95%). Diminuarea semnificativă a nivelului anticorpilor de tip IgG nu este observată decât după 6-8 luni de la eradicarea infecţiei Hp.
- Testul respirator al ureei marcate cu ^{13}C (breath test) este interesant în controlul eradicării (sensibilitate = 89-100%, specificitate = 80-100%).

Hp este găsit în mucoasa gastrică la mai mult de 90% dintre pacienţii care prezintă ulcer duodenal şi în 70% dintre cazurile având ulcer gastric.

Hp determină în timp: hipersecreţie acidă, atrofie a mucoasei gastrice, apoi o hipoclorhidrie. Atrofia gastrică se însoţeşte de o „migrare" a Hp spre fundus, apariţia în stomac a unor zone cu metaplazie intestinală şi displazie, în final degenerescenţă (de exemplu, limfom gastric).

Ulcerul gastric

80% dintre ulcerele gastrice se situează la nivelul antrului piloric şi pe mica curbură.

Formele clinicoendoscopice ale ulcerelor gastrice sunt următoarele:

- ulcer gigant cu evoluţie acută (porţiunea verticală a micii curburi şi care răspunde bine la tratamentul medical);
- ulcer juxtapiloric (risc de stenoză);
- ulcer al marii curburi (frecvent medicamentos);
- ulcer juxtacardial (risc de disfagie);
- ulcere duble (ulcere „kissing");
- ulcer al porţiunii orizontale (la adult, risc mare de degenerare).

Simptomatologia ulcerului gastric la copil este variabilă: cu cât vârsta este mai mică, cu atât simptomatologia este mai atipică. Abia la copilul de vârstă şcolară şi la adolescent simptomatologia seamănă cu cea de la adult: durerea este de tip crampă

sau foame dureroasă, este postprandială şi calmată de alimentaţie. Ea evoluează pe o perioadă de mai multe săptămâni şi predomină primăvara şi toamna. Durerile pot ceda la poziţii antalgice şi la alcaline (singure, contraindicate!).

Endoscopia are un interes diagnostic fundamental: analiza ulcerului se efectuează vizând 3 componente: baza sa, contururile sale şi periferia sa. Aspectul cel mai clasic al ulcerului este cel al unuia cu baza albicioasă prin depunere de fibrină. Baza ulcerului este în mod obişnuit regulată, dar poate lua şi un aspect neregulat în faza de cicatrizare. Contururile ulcerului benign sunt în mod obişnuit regulate, netede, uneori eritematoase, iar în faza de cicatrizare pot deveni neregulate şi nodulare, mai ales în cazul ulcerelor mari.

Evoluţia bolii ulceroase este rareori marcată şi la copil, indiferent de localizarea sa, de o tendinţă la cronicitate, pe acest fond evolutiv putându-se grefa în orice moment complicaţiile următoare:

– hemoragie digestivă (inaugurală sau în evoluţie prin ulceraţie arterială sau gastrită hemoragică);

– perforaţie fie în marea cavitate peritoneală (peritonită generalizată), fie ca peritonită cloazonată (ulcer spre ficat sau spre pancreas);

– stenoză pilorică;

– cancerizare (extrem de rar, posibilă însă la adultul tânăr).

Ulcerul duodenal

Hipersecreţia acidă (rolul agresiunii clorhidropeptice este mult mai marcat decât în boala ulceroasă gastrică), Hp prezent în 80-100% din cazuri, un factor genetic (grupul sanguin O), alcoolul şi fumatul, la fel ca şi stresul favorizează apariţia ulcerelor duodenale.

Formele clinicoendoscopice ale ulcerelor duodenale sunt următoarele:

- ulcer asimptomatic (la copii de vârstă mică, la diabetici, sub tratament cu AINS);
- ulcere multiple (sindromul Zollinger-Ellison, hiperplazia celulelor G, adenomul paratiroidian, colestaza, acţiunea AINS);
- ulcer al feţei posterioare (hemoragie, prin efracţia arterei gastroduodenale);
- ulcer al feţei anterioare (risc de perforaţie).

Durerea tipică este epigastrică, ea are aceleaşi caracteristici ca şi durerea din ulcerul gastric, cu excepţia orarului mai tardiv, adică la 3-4 ore după mâncare. Durerea diminuează la administrarea de medicamente antiacide sau antisecretorii. Fenomenele hemoragice acute sau cronice constituie un mod de a descoperi boala ulceroasă duodenală.

Diagnosticul se bazează pe *endoscopie digestivă superioară*, ulceraţia (de fapt ulcerul) fiind în mod obişnuit profundă, cu contururi bine definite. Conturul ulcerului este constituit de o zonă de necroză şi fibroză. 90% din totalul ulcerelor duodenale se situează la nivelul bulbului, 10% la nivelul genunchiului superior şi în porţiunea înaltă a duodenului II. *Biopsiile* periulceroase se justifică prin dovedirea bulbitei prezente uneori, veritabilă stare preulceroasă (entitate care se conturează din ce în ce mai bine) şi nu prin posibila malignizare, eventualitate neacceptată la nici o vârstă, cu atât mai puţin la copil.

Clasificarea Kawai distinge:

– Ulcerul rotund sau ovalar, care este cel mai frecvent (pierdere „regulată" de substanţă, înconjurată de un „bourrelet"); el corespunde stadiului iniţial al ulcerului, care poate evolua spre alte forme.

– Ulcerul Salami, care se prezintă sub forma unei depresiuni a unei mici suprafeţe de culoare roşie, în mod obişnuit pe terenul unei duodenite; în sânul acestei depresiuni se remarcă eroziuni aftoase multiple de talie variabilă, realizând o mulţime de „pete" albe.

– Ulcerul liniar se prezintă sub forma de „crăpătură" cu fundul fibrinonecrotic şi se cicatrizează mai lent (3-5 luni). Aceste ulcere liniare, adeseori total necunoscute la examenul radiologic, pot fi studiate cu precizie prin instilare în cursul endoscopiei de albastru de metilen (coloraţie vitală): fibrina se colorează în bleu, zona periulceroasă inflamată este puţin sau necolorată, iar mucoasa intestinală din vecinătate este colorată cu puncte bleu, corespunzând vârfurilor vilozităţilor intestinale. Această coloraţie va permite diferenţierea ulcerului liniar colorat de o cicatrice ulceroasă care nu va fixa albastrul de metilen.

Tubajul gastric se justifică în 4 circumstanţe diferite (tabelul 10.VI):

– suspiciunea unui sindrom Zollinger-Ellison;

– rezistenţă la tratamentul medical sau recidive frecvente (rareori astăzi la pacientul mic);

– înaintea oricărui act chirurgical pentru a dispune de un bilanţ preoperator de referinţă;

– „in extremis" în caz de recidivă după chirurgie.

TABELUL 10.VI

SECREŢIA ACIDĂ GASTRICĂ LA SUGAR ŞI COPIL
(după Rasquin-Weber. In C.C. Roy, A. Silverman, D. Alagille: Pediatric Clinical Gastroenterology, 1995, p.180)

Categorie	*Vârsta*	*Aciditäţi bazale (mEq/kg/oră)*	*Stimularea aciditäţii cu pentagastrin (mEq/kg/ore)*
N.N. prematur	1 săptămână	0,021±0,002	0,021±0,004
	4 săptămână	0,030±0,005	0,044±0,06
N.N. la termen	1 zi	0,110±0,016	[1]0,122±0,015
	2 zile	0,114±0,014	[1]0,133±0,018
Sugar şi copil	2 luni-12 ani	0,04±0,01	0,34±0,06
Adulţi	M	±0,057	[2]±0,42
	F	±0,035	[2]±0,33

[1] Pentagastrin 2 µg/kg-6 µg/kg.
[2] Valorile la adult sunt obţinute cu aproximaţie prin împărţirea valorilor de la sexul M cu 70 kg şi la sexul F cu 60 kg.

Examenul radiologic cu pastă baritată sau cu gastrografin a pierdut mult din valoare, endoscopia fiind net superioară pentru precizarea diagnosticului. Acest examen îşi păstrează încă interesul în 2 situaţii:

– în cadrul unei simptomatologii stenozante, de origine pilorică sau duodenală;

– pentru studiul golirii stomacului, cu deosebire dacă se discută o indicaţie chirurgicală.

Leziuni ulceroase gastroduodenale de altă origine (ulcere secundare)

Leziuni ulceroase legate de agenţi gastrotoxici

Ele sunt difuze, adeseori multiple şi de talie mică. Aceste leziuni nu ţin seama de dispersia fundică a celulelor parietale acide şi se situează în fundus şi de-a lungul marii curburi gastrice. Ele se pot datora unei ingestii accidentale sau voluntare de substaţe gastrotoxice sau, cel mai frecvent, de medicamente. Aspirina şi AINS sunt medicamentele cele mai cunoscute gastrotoxice şi sunt cauza cea mai frecventă a ulcerului gastroduodenal. Un tratament antiinflamator prelungit provoacă eroziuni gastroduodenale la 40% din cazuri şi ulcer la 20%, mai frecvent gastric decât bulbar. Ulcerele survin cel mai adesea după prima lună de tratament.

Responsabilitatea corticosteroizilor rămâne controversată, deşi reţinem că la vârsta copilăriei există posibilitatea ca tratamentul cortizonic să inducă leziuni ulceroase gastroduodenale. Rezerva asupra rolului cert al corticoizilor în geneza unor asemenea leziuni rezultă din contextul clinic care obligă asocierea terapiei cu cortizon (detresă respiratorie, afecţiuni neurologice sau meningiene, artrite poststreptococice sau artrită reumatoidă juvenilă, glomerulopatii cu sindrom nefrotic, hemopatii, infecţii, dermatomiozită şi alte „boli de colagen", manifestări alergice, boală inflamatorie cronică), context în care şi alţi factori pot leza mucoasa gastroduodenală.

AINS clasice inhibă sinteza de prostaglandine care participă la apărarea mucoasei. Aceasta determină o retrodifuziune a ionilor de H^+ care lezează mucoasa şi provoacă leziuni prin apariţia locală de TNFα cu producere de sintetază inductibilă de NO. Acest fapt generează metaboliţi „vătămători" provocând în paralel o inhibiţie a NO sintetazei constituţionale, care ar garanta debitele sanguine locale.

O nouă generaţie de AINS, donatoare de NO, ar putea avea aceleaşi proprietăţi antiinflamatorii fără lezarea mucoasei digestive. Actualmente, omeprazolul este eficace în profilaxia primară (prevenirea leziunilor gastroduodenale, la subiecţii indemni de leziune digestivă), el fiind superior anti-H_2 şi misoprostolului în profilaxia secundară (prevenirea la subiecţii care s-au vindecat de leziuni gastroduodenale determinate de AINS).

Cauze infecţioase, inflamatorii şi iatrogene de leziuni ulceroase gastroduodenale

Cauze infecţioase. Acestea sunt numeroase:

– Virusul herpes simplex determină ulceraţii esofagiene, dar, de asemenea, ulceraţii gastrice multiple

(mici papule exulcerate). Biopsiile pun în evidenţă incluziuni caracteristice intranucleare; citomegalovirusul infectează pacienţii imunodeficitari, după tratamente imunosupresive, după transplant renal, infecţie HIV, determinând ulceraţii gastrice asemănătoare celor provocate de Herpes simplex sau o bulbită exulcerativă. Pot fi observate ulceraţii mari. Există incluzii intranucleare tipice.

– Candida albicans poate sta la originea ulcerului gastroduodenal, dar în acest caz există, de obicei, hipoaciditate, diabet zaharat, deficit imunitar sau antibioterapie prealabilă, hemopatie, neoplazie. Ulcerele suprainfectate cu Candida albicans sunt neregulate, cu un depozit cremos albicios, evidenţiabil endoscopic, la fel ca prezenţa de papule gastrice exulcerate de aspect aftoid.

– Anisakiaza determină o durere epigastrică acută, ea survenind după ingerarea de peşte crud infectat cu larve de Anisakis, cele mai multe cazuri fiind raportate în Japonia, dar şi în Europa, de exemplu în Franţa (tratamentul constă în extracţia endoscopică a viermilor situaţi în ulceraţie).

– Anghilulla determină duodenita hemoragică, rareori exulcerată.

– Alte cauze foarte rare ar fi:

• sarcoidoza, leziunile gastrice ulceroase sunt asociate interesării altor organe: plămâni, ficat, măduvă, glande parotide; antrul este regiunea preferată, cu infiltrarea peretelui său şi prezenţa de noduli sau ulceraţii,

• luesul gastric (cu o mucoasă friabilă, cu ulceraţii difuze la nivelul corpului şi antrului),

• tuberculoza duodenală (sub formă de ulceraţii).

Cauze inflamatorii. În boala Crohn, doar 1% dintre toţi pacienţii prezintă o localizare gastrică, ulceraţiile fiind localizate în special în antru, prepiloric, aspectul endoscopic corespunzând ulceraţiilor evidenţiabile la nivelul ileonului sau colonului: superficiale sau aftoide, în unele cazuri cu prezenţa între ulceraţii de noduli sau pseudopolipi; mai rar localizările ulceroase gastrice pot fi serpiginoase. Biopsiile gastrice au un rol fundamental, punând în evidenţă prezenţa de granuloame tipice pentru boala Crohn (vezi subcapitolul „Boala inflamatorie intestinală").

Gastritele cu eozinofile sunt rare, fiind în relaţie cu fenomenele de alergie alimentară (nivel ridicat de IgE serice). Biopsiile pun în evidenţă o infiltraţie a mucoasei cu eozinofile. Endoscopia evidenţiază noduli şi ulceraţii difuze care pot corespunde celor observate în boala Crohn (sau în unele infiltraţii maligne).

Vascularitele pot interesa intestinul subţire dar şi stomacul, perforaţiile fiind complicaţia cea mai severă. În LES (lupus eritematos sistemic), durerile abdominale sunt frecvente în cadrul vascularitei digestive, pancreatitei dar şi al ulcerelor gastroduodenale iatrogene.

Aftoza din boala Behçet este, clasic, bipolară: ulceraţiile bucale sunt extensive şi pot fi găsite şi în stomac, fiind adânci, cu marginile decolate, rotunde sau liniare, separate de intervale de mucoasă sănătoasă.

Amiloidoza determină perturbaţii în motilitatea gastrică, o interesare difuză în ansamblul tubului digestiv cu malabsorbţie. Regiunea piloroduodenală şi bulbul duodenal sunt cel mai frecvent interesate. Aspectul este cel al unei inflamaţii infiltrative a antrului cu prezenţa, uneori, de ulceraţii, eritem sau chiar leziuni polipoide. Biopsiile permit precizarea diagnosticului. În timpul colestazelor severe pot apărea ulceraţii multiple la nivelul bulbului şi D2.

Ulcerele de stres. Ele se definesc ca ulcere recunoscute în absenţa oricărei administrări de medicamente, în urma unor agresiuni, după boli acute sau cronice grave. Contextele clinice sunt extrem de variabile:

• stres neurologic: comă, traumatism cranian, tumoră cerebrală, meningită purulentă, hidrocefalie cu fixare de valvă, stare de rău convulsiv, tetraplegie traumatică, intervenţii neurochirurgicale,

• arsuri (ulcerul descris de Curling),

• stres medical: malnutriţie gravă, diaree acută cu sindrom de deshidratare acută (SDA) gradul III, insuficienţă renală şi dializă, insuficienţă hepatică, fibroză chistică, şoc-colaps, detresă respiratorie acută, sindromul copilului bătut.

Sindromul Zollinger-Ellison (SZE). Este rar şi este provocat de o hipersecreţie de gastrină care provine dintr-o tumoră secretantă (gastrinom), situată în general pancreatic sau mai rar localizată în peretele duodenal. Din punct de vedere clinic, se caracterizează prin existenţa de ulcere severe, rebele la tratamentul medical, recidivante şi multiple sau atipice ca localizare (stomac, duoden, jejun). O diaree secundară aciditătii este adeseori asociată. Diagnosticul de SZE este suspectat la găsirea unei hipersecreţii gastrice acide bazale superioare la 15 mmol H^+/oră (la copilul mare) şi este confirmat prin dozarea gastrinemiei bazale sau după administrarea i.v. de secretină.

Gastrinomul este izolat (80% dintre cazuri) sau face parte dintr-o neoplazie endocrină multiplă de tip I (20% din cazuri). La vârsta de adult (dar nu numai!), gastrinomul are un potențial malign în 50-70% din cazuri.

Clinica ulcerelor gastroduodenale

Ulcerul se poate întâlni la orice vârstă. În mod cert, leziunile primare sunt de 4 ori mai frecvente după 7 ani, dar ele pot fi observate deja în primul an de viață. Ulcerele secundare (de stres sau medicamentoase) sunt, dimpotrivă, cu ceva mai numeroase înainte de 7 ani, decât după această vârstă. Ulcerul este mai frecvent la băieți comparativ cu fetele. Această predominanță masculină este comună la toate grupele de ulcere (primare și secundare), dar numai după vârsta de 7 ani. Diferența este în mod special remarcată pentru ulcerele duodenale primare. Ulcerul este mai adesea duodenal decât gastric. În același timp, trebuie știut că ulcerul gastric este tot atât de frecvent ca și ulcerul duodenal înaintea vârstei de 7 ani și în grupul ulcerelor „de aspirină". Punerea în evidență de antecedente familiale ulceroase este de un mare interes. Antecedentele ulceroase la rudele de gradul I (cel mai adesea la tată, apoi la mamă, mai rar la frați sau surori) sunt prezente în 30% din ulcerele primare și până la 60% pentru ulcerele duodenale cronice. Ele sunt, de asemenea, frecvente (24%) pentru ulcerele la aspirină.

Simptomele clinice predominante variază cu vârsta și contextul etiologic.

Ulcerele perioadei neonatale. Cele mai multe sunt gastrice și se „exprimă" cu ocazia perforației lor, realizând în acest caz un tablou de peritonită cu un sindrom clinic de ocluzie și un pneumoperitoneu radiologic. Aceste ulcere pot să se manifeste, de asemenea, printr-o hemoragie brutală, abundentă și gravă. Prematuritatea, hipoxia, starea septică, hipoglicemia, detresa respiratorie sau neurologică sunt principalii factori favorizanți. Prognosticul acestor ulcere este, în general, grav, depinzând în special de precocitatea diagnosticului.

Ulcerele de la sfârșitul primei luni până la vârsta de 7 ani. Ulcerele gastrice și duodenale sunt egale ca frecvență, cu o predominanță a ulcerelor secundare. Apariția unei hemoragii digestive (toate tipurile etiologice) sau a unei perforații (ulcere „induse" de aspirină, cortizon și de stres) rămân eventualitatea cea mai frecentă. Fără îndoială, ulcerul, în special cel primar, se poate „traduce" clinic prin vărsături repetate, realizând uneori un veritabil tablou de stenoză pilorică cu răsunet relativ asupra curbei ponderale și a stării generale. La o vârstă mai mare (preșcolar), poate exista un sindrom dureros abdominal care să aibă semnificația unui ulcer.

Ulcerele vârstei de 7-18 ani. Ulcerul este mai frecvent la băieți. El este cel mai adesea duodenal și este „recunoscut" pornind de la un sindrom dureros abdominal cronic (rareori acut) sau de la o complicație.

• Sindromul dureros abdominal cronic are, pe măsură ce copilul crește, caractere ale bolii ulceroase, amintind de ulcerul adultului, conturându-se chiar „mica și marea periodicitate". În fața unui sindrom dureros abdominal trebuie pusă problema diagnosticului de ulcer atunci când există:

– o localizare epigastrică a durerii, o iradiere transfixiantă sau în centură;

– durere nocturnă sau la distanță de mese;

– durere asociată cu foame imperioasă;

– scăderea intensității durerii după vărsătură sau, dimpotrivă, după mâncare;

– durere + slăbire în greutate și/sau anemie hipocromă.

Complicația hemoragică acută poate fi o hematemeză (ulcerul este prima cauză de hematemeză la copil) sau o melenă fără hematemeză; constatarea unei asemenea melene la un copil este o indicație imperativă și urgentă de a căuta sângele în stomac, prin introducerea cu blândețe a unei sonde în stomac sau efectuarea unei endoscopii digestive superioare care precizează diagnosticul.

Perforația (rară în afara ulcerelor „cortizonice" și de stres) însoțită de o hemoragie este complicația cea mai gravă, ulcerul fiind recunoscut în timpul intervenției chirurgicale.

Vărsăturile, dacă sunt repetate, alimentare, în cantități crescânde, pot avea semnificația unui proces ulceros stenozant.

Tratamentul ulcerelor gastroduodenale

Tratamentul ulcerelor este în primul rând medical și rareori chirurgical.

1. Tratamentul medical (tabelul 10.VII). Deoarece studiile clinice au arătat că dietele restrictive

nu au nici un rol în grăbirea vindecării ulcerului, precum şi în prevenirea recăderilor, este indicat ca dieta în boala ulceroasă să fie flexibilă şi adaptată fiecărui pacient în parte. Eliminarea arbitrară a unor constituenţi alimentari are numeroase efecte secundare, pe lângă reducerea aportului caloric la un organism aflat în plin proces de creştere şi dezvoltare. La pacienţii cu ulcer duodenal, volumul şi frecvenţa meselor, precum şi conţinutul în proteine al alimentelor nu influenţează pH-ul intragastric. De aceea, mesele mici şi frecvente nu sunt justificate decât în măsura în care ele ameliorează simptomatologia.

Dietele blânde, lactatele şi evitarea condimentelor nu cresc rata vindecărilor. Cafeaua, ceaiul şi cafeina cresc secreţia acidă, la fel şi cafeaua decofeinizată. Totuşi nu sunt cunoscute studii care să susţină ideea potrivit căreia consumul de cafea este asociat cu apariţia bolii ulceroase. De asemenea, lipsesc dovezile că sucurile de fructe ar stimula secreţia clorhidropeptică.

Deşi se pare că alcoolul nu este responsabil de apariţia ulcerului la individul sănătos, totuşi consumul acestuia poate spori durerea din ulcer şi de aceea trebuie evitat. Adolescentul ulceros trebuie sfătuit cu foarte multă convingere să *nu fumeze*. Fumatul creşte incidenţa ulcerului duodenal şi scade rata vindecărilor; în plus, fumatul creşte rata reşuteelor după vindecare.

Sedativele şi tranchilizantele sunt justificate doar în cazurile în care anxietatea şi stresul au un rol dovedit în producerea durerii ulceroase. Ocazional, aceste medicaţii servesc ca terapie complementară la pacienţii spitalizaţi cu dureri neremitente în ciuda tratamentului medicamentos adecvat.

• **Antagoniştii receptorilor H_2:**

Cimetidina (tagamet): este antagonist competitiv al histaminei, blocând ataşarea histaminei de receptorul său celular (receptorii H_2 de la nivelul celulei parietale). Cimetidina reduce sinteza acidă, volumul secreţiei acide gastrice, precum şi răspunsul pH-ului la stimulenţii secreţiei gastrice. De asemenea, cimetidina reduce atât debitul secretor bazal, cât şi pe cel stimulat, secreţia de pepsină, precum şi secreţia acidă nocturnă.

Cimetidina este eficientă în terapia ulcerului gastric şi a celui duodenal. Cimetidina nu pare să aibă o eficienţă mai bună asupra durerii cauzate de ulcerul gastric comparativ cu terapia placebo sau antiacidele. În schimb, în ulcerul duodenal, cimetidina pare să fie echivalentă sau mai eficientă asupra durerii decât placebo. Trialuri de control au demon-

TABELUL 10.VII

ARSENALUL FARMACOLOGIC UTILIZAT ÎN TERAPIA ULCERULUI LA COPIL

Mecanismul de acţiune		*Medicamente*	*Dozele per os*
Controlul secreţiei acide	Blocanţii pompei H^+/K^+	• Omeprazolul	0,7-3,3 mg/kg/zi
	Inhibitorii receptorilor H_2	• Cimetidina	20-40 mg/kg/zi
		Ranitidina	2-4 mg/kg/zi
		Famotidina	1,0-1,5 mg/kg/zi
		Nizatidina	nu sunt date despre utilizarea la copil
	Blocanţi ai activării celulare		
	• anticolinergice	Atropina	
	• antimuscarinice	Pirenzepina	
		Telenzepina	
Controlul secreţiei acide şi creşterea apărării mucoasei	Tamponarea acidităţii	Antiacide (Hidroxidul de aluminiu şi magneziu)	30 ml/1,73 m^2 sau 1-2 ml/kg/doză, la 1 oră, 3 ore după mâncare şi înainte de culcare
	Citoprotecţie	Misoprostol	
		Emprostil	
		Sucralfat	250 mg de 4 ori/zi – la sugar 0,5-1 g de 4 ori/zi – la copilul mai mare
Creşterea apărării mucoasei	Stimularea barierei protectoare	Bismut coloidal	
		– subsalicilat	30 ml de 4 ori/zi – la copilul peste 10 ani
		– subcitrat	480 mg bismut/1,73 m^2/zi

strat că cimetidina nu reduce morbiditatea şi mortalitatea prin hemoragie acută secundară bolii ulceroase.

Cimetidina este absorbită rapid şi excretată pe cale renală. La adolescent, doza recomandată este de 1 200 mg/zi, divizată în 2-4 doze egale. Pentru prevenirea reşutelor, o doză de 300-400 mg/zi administrată seara la culcare pare să fie eficace. Pentru copii, doza recomandată este de 30 mg/kg/zi, în 3-4 prize, per os sau i.v.

S-au descris mai multe efecte secundare ale cimetidinei. Ea produce un efect antiandrogen prin inhibiţia competitivă a legării testosteronului de receptori. Semnele de efeminare includ: ginecomastia care este reversibilă odată cu întreruperea tratamentului. Aceste efecte secundare ridică mari semne de întrebare privitoare la utilizarea cimetidinei la copilul în creştere. Cimetidina interferează cu sistemul microzomal hepatic, modificând clearance-ul şi sporind toxicitatea multor droguri ca teofilina, warfarina, propranololul şi diazepamul.

Ranitidina: acest medicament poate vindeca ulcerele rezistente la cimetidină. Ranitidina este de cel puţin 2 ori mai eficientă decât cimetidina, mai ales în ceea ce priveşte secreţia acidă bazală şi cea gastrin-stimulată.

Folosind ranitidină, rata vindecării la 4 săptămâni, la adult, variază între 63-86% pentru ulcerele gastrice şi între 71-90% pentru ulcerele duodenale.

La adulţi, pentru ulcerul duodenal, o singură doză nocturnă de 300 mg per os este la fel de eficientă ca şi terapia standard cu 2×150 mg/zi. La copii, doza orală eficace variază de la 1,25-1,90 mg/kg la fiecare 12 ore. Ranitidina nu pare să aibă nici unul din efectele endocrine ale cimetidinei şi de aceea este preferată la pacienţii de vârstă pediatrică.

• **Antiacidele.** Deşi numeroase studii arată că vindecarea este accelerată la pacienţii trataţi cu antiacide care neutralizează aciditatea conţinutului gastric, este însă controversat efectul acestora asupra durerii ulceroase. La pacienţii normosecretori, cantitatea de antiacide care trebuie administrată pentru neutralizarea conţinutului gastric este de 15-30 cm^3 sau 40-80 mEq. La pacienţii cu producţie crescută de acid (de peste 20 mEq/oră) este necesară o cantitate de antiacide de 2 ori mai mare. Antiacidele lichide neutralizează substanţial mai mult acid decât antiacidele sub formă de tablete.

Antiacidele ar trebui administrate la 1 oră şi la 3 ore după mese, precum şi seara la culcare. O mixtură de hidroxid de aluminiu şi hidroxid de magneziu va menţine pH-ul la un maxim de 6,5-7,5. Acest regim reduce în mod marcat conţinutul de H^+. Dacă apare constipaţia (după preparatele pe bază de aluminiu) sau diareea (după preparatele pe bază de magneziu), proporţia de aluminiu şi magneziu din antiacide este ajustată pentru a diminua efectele adverse.

Antiacidele cu carbonat de calciu nu sunt recomandate, deoarece pot produce rebound-ul acid. Bicarbonatul nu este eficient pentru perioade prelungite datorită hidrosolubilităţii şi eliminării rapide din stomac.

Datorită dozării şi frecvenţei cu care antiacidele trebuie prescrise, pentru cei mai mulţi copii este dificil să adere la un regim antiacid eficace. Antiacidele ar trebui administrate în doze optimale pentru perioade de cel puţin 6 săptămâni, iar apoi trebuie reduse treptat pe durata a două săptămâni.

Antiacidele pot fi, de asemenea, utilizate în combinaţie cu alte medicamente antiulceroase ca, de exemplu, antagoniştii de receptori H_2. Oricum, absorbţia cimetidinei poate fi redusă dacă antiacidele sunt administrate în acelaşi timp.

• **Sucralfatul** este o sare bazică de aluminiu a octasulfatului de sucroză care promovează vindecarea ulcerului fără un efect aparent asupra secreţiei acide sau a celei de pepsină. În stomac, sucralfatul este convertit într-o poliamină sucralfată, o substanţă asemănătoare unui gel, lipicioasă, care se leagă de proteine la locul ulcerului. Într-un studiu multicentric, sucralfatul s-a dovedit superior tratamentului placebo şi egal cu cimetidina în ce priveşte ameliorarea simptomelor şi vindecarea ulcerelor gastrice şi duodenale. Sucralfatul se prezintă sub forma unor tablete a 1 gram care pot fi dizolvate în apă pentru a creşte complianţa la copii.

• **Tratamente de perspectivă:**

Bismutul (coloidal sau subsalicilat) este un preparat de bismut coloidal care pare să formeze un înveliş protector prin chelarea selectivă cu un material proteinaceu la un pH acid la baza ulcerului. În studii preliminare s-a demonstrat a fi la fel de eficace ca şi cimetidina în vindecarea ulcerelor duodenale şi că produce vindecarea gastritei antrale cu eradicarea organismelor bacteriene gastrice Helicobacter-like. Compusul de bismut nu inhibă secreţia acidă şi nici nu se ştie că ar elibera prostaglandine sau că ar stimula secreţia de bicarbonat. Se crede

că ar fi un citoprotector nonantisecretor al cărui mecanism de acţiune este necunoscut.

Prostaglandinele E (Misoprostol): PGE_1, PGE_2 par să aibă atât un efect inhibitor acid, cât şi proprietăţi protectoare tisulare în diferite modele experimentale. De asemenea, bismutul pare să exercite şi un efect bacteriostatic asupra Helicobacter pylori.

Prostaglandinele naturale nu sunt potrivite pentru că sunt degradate rapid de către mucoasa gastrointestinală. Au fost supuse spre testare PG substitute care scapă metabolismului şi sunt absorbite de tractul gastrointestinal. Cele mai multe dintre ele sunt derivaţi de PGE_2, dar au fost studiaţi şi derivaţi de PGE_1. Toţi sunt inhibitori activi ai secreţiei gastrice acide. Mecanismul acestei acţiuni pare să fie antagonismul stimulării cAMP de către histamină. Câteva trialuri clinice au indicat că ulcerele duodenale se vindecă mai rapid cu PG decât cu terapie placebo şi, în câteva experimente cu animale, PG s-au dovedit a preveni în mod eficient leziuni hemoragice ale mucoaselor cauzate de aspirină, alcool şi alte substanţe care produc toxicitate mucoasă directă.

Omeprazolul reprezintă o clasă de medicamente care inhibă secreţia acidă gastrică prin supresia activităţii H^+,K^+-ATP-azei, o enzimă care joacă un rol major în pompa de H^+ a celulelor parietale. Omeprazolul inhibă secreţia acidă gastrică bazală la subiecţii normali şi la cei cu ulcer duodenal în peste 98% din cazuri. Pare să faciliteze vindecarea ulcerelor gastrice şi duodenale cu ameliorarea mai rapidă a durerii decât antagoniştii H_2. Omeprazolul poate fi, de asemenea, eficient în tratamentul pacienţilor cu ulcer şi care în acelaşi timp sunt fumători.

Există controverse dacă folosirea de lungă durată a omeprazolului, de exemplu în sindromul Zollinger-Ellison, poate duce la aclorhidrie şi înmulţirea bacteriilor cu creşterea posibilă a producţiei de nitriţi carcinogenici sau nitrozamine care conduc la creşterea riscului pentru cancer gastric. Tumorile carcinoide au fost descrise la şobolani, dar nu şi la şoarecii care au fost trataţi cu doze mari de omeprazol.

• **Tratamentul infecţiei cu Helicobacter pylori.** În prezent există o bogată experienţă terapeutică în inflamaţiile esogastroduodenale cauzate de infecţia cu Helicobacter pylori la adult.

Schemele terapeutice utilizează asocieri diverse ale agenţilor farmacologici a căror acţiune asupra Hp este mai mult sau mai puţin documentată. Studii clinice prospective, randomizate, prezintă rezultate dintre cele mai diverse ale unor scheme terapeutice folosind două, trei sau chiar patru medicamente, aplicate pentru perioade de timp variabile şi cu posologii la fel de diferite de la o schemă la alta.

Arsenalul de agenţi farmacologici utilizaţi în lupta împotriva infecţiei cu Hp se îmbogăţeşte de la o zi la alta, schemele terapeutice folosesc asocieri medicamentoase inedite, însă dezideratul eradicării infecţiei cu Hp într-un procent cât mai mare de cazuri, cu reacţiile adverse cele mai mici, cu o complianţă cât mai mare a pacienţilor şi cu costurile cele mai reduse încă nu a fost atins. În plus, o serie de „medicamente de succes", cu trecerea timpului şi dobândirea rezistenţei bacteriene, au devenit ineficiente, fenomen care se manifestă chiar şi când acestea sunt asociate cu alţi agenţi antibacterieni mai noi.

Dacă la adult poate fi folosit întreg arsenalul de agenţi terapeutici, în doze maximale, cu reacţii adverse minore sau tolerabile, la copil această atitudine este grevată de o serie de particularităţi legate de vârstă, ce nu pot fi neglijate dacă se au în vedere nu numai reacţiile adverse de moment, ci şi posibilele repercusiuni la distanţă pe care le pot avea unele din schemele „de succes" propuse la adult.

Particularităţile pe care vârsta le imprimă infecţiei cu Helicobacter pylori sunt numeroase, manifestându-se în diverse forme, inclusiv în ceea ce priveşte aspectul curativ al infecţiei la copil.

Experienţa terapeutică în infecţia cu Hp este mult mai mică la copil comparativ cu adultul, fapt atestat şi de literatura mult mai săracă în acest domeniu, marea majoritate a studiilor terapeutice desfăşurându-se pe adulţi şi doar o minoritate având ca obiect de studiu şi copii sau exclusiv copii.

Tripla terapie este cel mai des utilizată în cazul infecţiilor cu Hp la copil. Sunt deja consacrate o serie de asocieri medicamentoase, însă mai persistă o serie de neclarităţi legate de dozele utilizate şi durata optimă de administrare a acestora, punând în balanţă rata eradicărilor şi incidenţa reacţiilor adverse. Rate mai mari de eradicare grevate însă de reacţii adverse mai severe şi mai numeroase ale terapiilor de lungă durată fac ca schemele de triplă terapie prescrise pentru o durată mai scurtă de timp, cu care se obţin eradicări mai puţine, însă cu reacţii adverse mai uşor tolerabile, să fie preferate în pediatrie, complianţa pacientului faţă de acestea fiind mult mai bună. Un alt aspect care mai constituie o problemă spinoasă în pediatrie este balanţa doze/durata terapiei. Aşa

cum am amintit deja, la copil nu pot fi indicate doze şi durate maximale ale tratamentului, fără a avea în vedere posibilele efecte secundare imediate şi, mai ales, la distanţă. Beneficiul dozelor mari care, cel puţin teoretic, asigură concentraţii tisulare şi umorale eficiente expectate ca generatoare ale unor rate crescute de eradicare, păleşte în faţa lipsei, uneori aproape totală, de complianţă a pacienţilor, care acuză reacţii adverse cu o intensitate greu tolerabilă. Rămâne la latitudinea pediatrului opţiunea pentru una sau alta din variante, alegerea sa bazându-se pe experienţa acumulată asupra populaţiei pe care o are în urmărire, cu toate particularităţile ei.

În prezent, în Clinica Pediatrie II Cluj-Napoca se desfăşoară un studiu prospectiv randomizat care îşi propune să analizeze şi să compare eficacitatea cvadruplei terapii:

– ranitidină + bismut subcitrat coloidal + metronidazol + claritromicină/amoxicilină, 7 zile versus;

– omeprazol + metronidazol + claritromicină/amoxicilină, 10 zile.

Un aspect particular remarcat în clinica noastră este legat de terapia pacienţilor care nu s-au sterilizat după prima schemă terapeutică. Am observat că rata de răspuns la aceeaşi schemă terapeutică sau la alte scheme la această categorie de pacienţi devine din ce în ce mai mică pe măsură ce numărul şedinţelor de terapie anti-Hp creşte.

Toate aceste date arată eficacitatea net superioară a schemelor de triplă terapie, acestea având avantajul unei complianţe bune din partea pacienţilor, fiind caracterizate de o rată scăzută a reacţiilor adverse şi impunând o durată mai scurtă tratamentului. Ca un neajuns al schemelor de triplă asociere este numărul mai mare de medicamente şi, implicit, costul mai crescut al tratamentului, comparativ cu dubla terapie.

2. Tratamentul chirurgical. Tratamentul chirurgical este rezervat copiilor cu perforaţie, hemoragie, obstrucţie şi, rareori, durere refractară. Deşi experienţa dobândită la adulţi indică faptul că operaţia de elecţie este vagotomia celulelor parietale, fără o procedură de drenaj, chirurgii pediatri tind să efectueze o plicaturare a ulcerului, pilioroplastie şi vagotomie. Hemoragia severă recurentă poate necesita o vagotomie cu antrectomie.

Unele studii au arătat că rezecţiile gastrice extensive nu au sau au puţine efecte adverse asupra creşterii şi dezvoltării, astfel că vârsta singură nu poate constitui o contraindicaţie a aplicării tratamentului chirurgical.

Bibliografie selectivă

DODGE J.A.: The stomach. In M. Gracey şi Valerie Burke (eds.): Pediatric Gastroenterology and Hepathology. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1993, p. 77-110.

RASQUIN-WEBER A.: In C. C. Roy, Silverman A., Alagille D. (eds.): Pediatric Clinical Gastroenterology, Mosby. 1995, p. 180.

ROY C.C., SILVERMAN A., ALAGILLE D.: Pediatric Clinical Gastroenterology, ed. a 4-a. Mosby, St. Louis, 1995.

BOLI DIAREICE ACUTE

Ioan Gherghina, Dumitru Matei

Introducere

Diareea acută continuă să fie o problema de sănătate publică, atât în lume, ca şi în ţara noastră, prin morbiditatea şi mortalitatea pe care le determină.

Diareea este în prezent prima sau a doua cauză de deces în majoritatea ţărilor în curs de dezvoltare, având un impact deosebit la vârsta sugarului şi a copilului, atribuindu-se, încă, peste două milioane de decese anual la grupa de vârstă 0-5 ani. Chiar şi în S.U.A. sunt raportate în medie 300 decese anual la copiii sub vârsta de 5 ani prin deshidratare ca urmare a diareei acute. În afară de deshidratarea acută şi alte complicaţii şi/sau manifestări morbide pot agrava evoluţia unei diarei acute infecţioase punând în pericol viaţa pacientului.

Morbiditatea crescută prin diareea acută este influenţată de faptul că în S.U.A. un copil sub vârsta de 5 ani prezintă în medie 2 episoade diareice acute pe an. În ţările în curs de dezvoltare rata frecvenţei diareei acute este de 2-3 ori mai mare la aceeaşi grupă de vârstă. Costurile medicale şi pierderile în producţie datorate diareilor infecţioase au fost estimate în S.U.A. la suma de 23 bilioane de dolari pe an.

În România diareea acută continuă să aibă o contribuţie importantă la mortalitatea infantilă prin formele severe complicate cu infecţie sistemică şi dis-

trofie. Morbiditatea crescută în secţiile de pediatrie, în special a sugarilor şi copiilor mici cu diagnosticul de diaree acută, este dovedită prin numărul mare de internări, respectiv 14-30%.

Cunoştinţele noastre despre diareea acută, boală străveche cunoscută încă din antichitate, înglobează de fapt un grup de boli destul de divers din punct de vedere etiologic şi al manifestărilor clinice. S-au dezvoltat exponenţial în ultimele două decade ca urmare a unor studii integrate cu privire la morfologia, fiziologia şi fiziopatologia tubului digestiv, epidemiologia, manifestările clinice şi investigaţii de laborator. Toate acestea au dus la o nouă înţelegere şi evident la o nouă abordare diagnostică şi terapeutică a acestor boli.

Patogenia diareei

Diareea, definită ca fiind creşterea numărului de scaune şi/sau scăderea consistenţei acestora, este în realitate expresia clinică majoră a tulburării transportului apei şi electroliţilor la nivelul tubului digestiv, inclusiv a proceselor de absorbţie şi secreţie a acestora.

În fiecare zi intestinul adultului manevrează 7 litri de secreţii endogene (salivară, gastrică, biliară, pancreatică, intestinală) şi doi litri din ingestia de lichide. Din acest mare volum de apă, 3-5 litri sunt absorbiţi prin jejun, 2-4 litri prin ileon şi 1-2 litri prin colon. Numai 100-200 ml se pierd prin scaun în mod normal. Există deci o variaţie segmentară a capacităţii de absorbţie a apei şi electroliţilor la nivelul tractului gastrointestinal care acţionează atât în condiţii fiziologice, cât şi în condiţii patologice. Astfel, în cazul îmbolnăvirii intestinului subţire, acesta absoarbe circa 1,5 litri din cei 8-10 litri care intră zilnic prin duoden; în schimb, colonul va absorbi cea mai mare parte a restului de lichide, pentru că la nivelul colonului, în aceste condiţii, absorbţia apei şi a electroliţilor creşte de 2-3 ori. Rezultă că diareea acută poate avea originea fie în intestinul subţire, fie în intestinul gros, fie în ambele (eventualitate foarte gravă).

Sugarul are riscul maxim de a realiza sindromul de deshidratare acută (SDA) consecutiv diareei acute, mai ales când este vorba de o diaree iniţiată de la intestinul subţire, unde există o rată mai crescută de pierdere a apei şi electroliţilor în comparaţie cu colonul.

Copiii mari şi adulţii sănătoşi au scaun zilnic în greutate (în general) sub 200 g, ceea ce la sugar corespunde la mai puţin de 10 g/kg. Sugarii sunt mult mai expuşi de a prezenta SDA, pentru că turnover-ul apei intrate şi ieşite din tubul digestiv este de 2 ori mai mare decât apa extracelulară, faţă de adult, şi, în plus, la sugarul mic mucoasa intestinală are tendinţa de a fi mai permeabilă pentru apă, ceea ce-l face să aibă pierderi mai mari în condiţii patologice (comparativ cu copilul mare).

Mecanismele celulare de secreţie şi absorbţie a apei şi electroliţilor

Acumularea de apă şi electroliţi în lumenul intestinal şi eliminarea lor sub formă de scaune diareice sunt rezultatul scăderii proceselor de absorbţie şi, în aceeaşi măsură, a creşterii secreţiei active. Efect asemănător îl va avea şi creşterea osmolarităţii în lumenul intestinal ca urmare a intoleranţei la dizaharide şi a creşterii consecutive a fluxului de plasmă înspre lumenul intestinal, ceea ce se poate realiza şi în condiţiile creşterii presiunii hidrostatice intravasculare sau în supraîncărcările volemice.

Absorbţia şi secreţia de apă şi electroliţi în tubul digestiv sunt rezultatul final al mişcărilor bidirecţionale ale moleculelor de apă dinspre lumen spre sânge (absorbţie) şi dinspre sânge spre lumen (secreţie). Absorbţia apei şi electroliţilor ca şi secreţia acestora pot exista simultan în intestin. Absorbţia şi secreţia sunt procese distincte care au loc în teritorii diferite ale mucoasei intestinale. Absorbţia este o funcţie a enterocitelor vilozitare din intestinul subţire şi a celulelor de suprafaţă de la nivelul colonului. Secreţia este o funcţie a enterocitelor criptice. Ambele procese sunt active şi rezultă din permeabilitatea selectivă a componentei lipidice bistratificate a epiteliului care alcătuieşte mucoasa intestinală şi care are rol de „barieră" pentru a diminua transferul pasiv de elemente nocive dinspre lumen înspre circulaţie. Epiteliul intestinal modulează funcţia de barieră cu cea de absorbţie şi secreţie a mucoasei intestinale.

Calea transcelulară şi paracelulară. Se cunoaşte că bariera intestinală are două componente majore: barierele extrinseci situate în lumenul intestinal şi bariera intrinsecă de la nivelul epiteliului mucoasei intestinale (fig. 10.7). Se cunoaşte că rolul stratului imobil de apă ce aparţine barierei extrinseci este im-

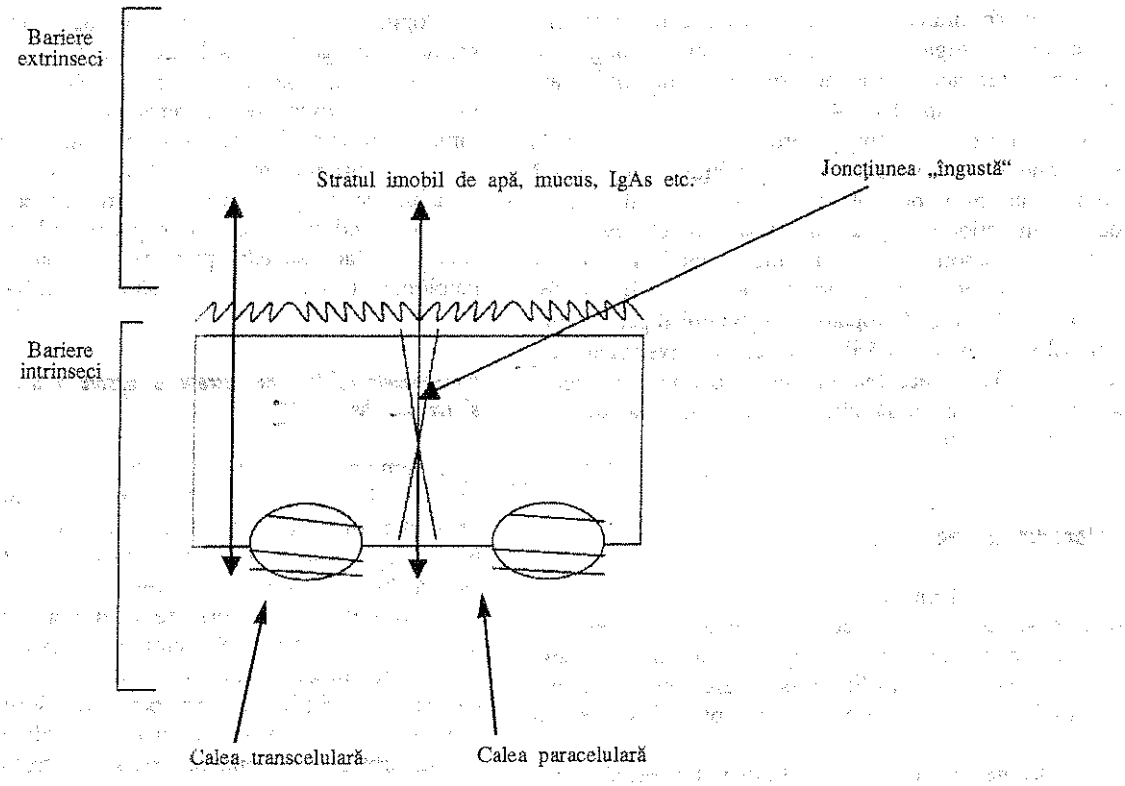


Fig. 10.7 – Bariera epitelială intestinală cu barierele aferente extrinseci şi intrinseci ale căilor transcelulare şi paracelulare (după Madara J.L., 1990).

portant pentru transportul lipidelor dar el atenuează doar mişcările moleculelor mici care sunt solubile în apă. Principala barieră fizică pentru aceasta se află în interiorul epiteliului. Bariera intrinsecă pentru traversarea pasivă a moleculelor este formată din calea transcelulară şi calea paracelulară.

Calea transcelulară opune o rezistenţă mai mare la traversare, motiv pentru care, probabil, calea paracelulară este calea majoră pentru traversarea pasivă a epiteliului, în proporţie de 85%. Calea paracelulară are două componente anatomice: complexul joncţional apical şi spaţiul subjoncţional. Complexul joncţional apical este formată din joncţiunea „îngustă" sau „strânsă", joncţiunea intermediară sau zona aderentă şi desmozomi. Joncţiunea îngustă este elementul principal al barierei ce va fi traversată de apă şi electroliţi ca şi de anumite substanţe nutritive. S-a demonstrat că o concentraţie scăzută în lumenul intestinal a unor nutrimente (glucoză, aminoacizi), care depăşeşte capacitatea de absorbţie a mecanismului transcelular va determina o creştere importantă a procentului de absorbţie al acestora la nivelul joncţiunii înguste, deci pe calea paracelulară. Joncţiunea îngustă este integrată funcţional şi cu enterocitele criptice. În diareea secretorie membranele apicale ale celulelor criptice secretă Cl^- care este cuplat cu o mişcare pasivă paracelulară a Na^+ la nivelul joncţiunii înguste, determinată de procesul de secreţie al Cl^-. Funcţia barierei epiteliale poate fi sever alterată în sindroamele diareice asociate cu pierderea continuităţii epiteliale. Ea este de asemenea alterată în prezenţa unor mediatori ai inflamaţiei ca şi de enterotoxine.

Absorbţia apei este strâns legată de gradientele osmotice create de transportul activ al electroliţilor, de aceea mecanismele de transport al Na^+ şi Cl^- ocupă un loc central în secreţia intestinală şi sunt afectate în diaree de către agenţi bacterieni şi virali (fig. 10.8).

Mecanismele de transport intestinal al ionilor. Fluxul unidirecţional al apei este pasiv în natură şi

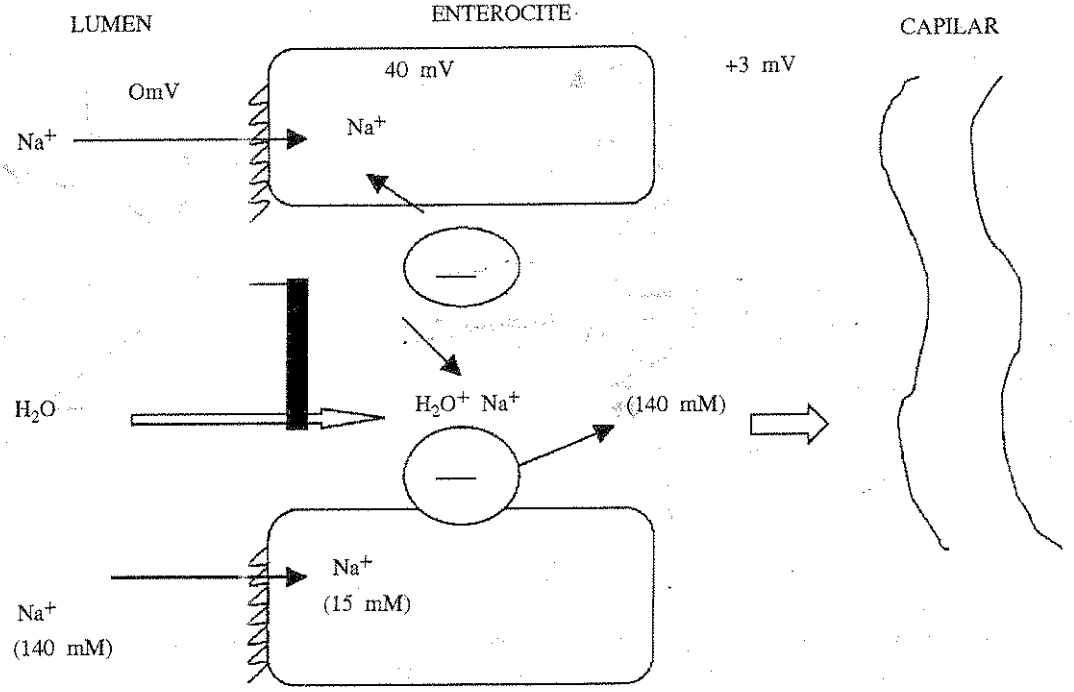


Fig. 10.8 – Absorbţia apei dependentă de sodiu.

survine ca rezultat al diferenţelor osmotice de-a lungul membranelor, fiind influenţat de integritatea acestora. Mişcarea apei este din acest motiv dependentă de fluxul soluţiilor. Ea este deci determinată de gradientele osmotice locale. Odată ingerate, alimentele şi apa devin echilibrate osmotic. Toate mişcările ulterioare ale apei în sens de absorbţie sau de secreţie sunt izoosmotice cu plasma.

Absorbţia intestinală. Blocarea sau diminuarea absorbţiei intestinale de apă şi electroliţi reprezintă o componentă a mecanismelor fiziologice care provoacă diareea.

Absorbţia la nivelul intestinului este realizată prin două procese: intrarea ionilor în enterocit printr-o extremitate a celulei şi eliminarea lor la polul opus al acesteia.

Absorbţia Na^+ se realizează în mod activ la nivelul intestinului subţire şi gros, chiar la concentraţii scăzute ale Na^+ în colon, invers decât în jejun, unde absorbţia de Na^+ este suprimată la concentraţii de Na^+ intraluminal sub 130 mEq/l. Acest fenomen se poate explica prin faptul că joncţiunile strânse la nivelul jejunului sunt în acest moment hipoosmolare, ceea ce determină o reabsorbţie a Na^+ din lumen în sânge. Na^+ traversează membrana apicală a celulei epiteliale dinspre lumen în interiorul celulei datorită gradientului electrochimic. Mecanismele care reglează această absorbţie a Na^+ sunt: canalul ionic specific, respectiv canalul apical de Na^+, care poate fi blocat cu amilorid; un transportor care se cuplează cu mişcarea Na^+, cum ar fi unele nutrimente aflate în soluţie (glucoză, aminoacizi, dipeptide şi tripeptide), transportori care favorizează absorbţia Na^+ prin schimb ionic cu H^+ intracelular.

Calea comună pentru ieşirea Na^+ din celulă prin membrana bazocelulară a enterocitului este pompa de Na^+ activată de Na^+,K^+ – ATP-ază.

• **Absorbţia sodiului:** intrarea Na^+ în celulă este un fenomen care determină cantitatea de apă şi electroliţi absorbită din lumen. Na^+ ajuns în enterocit este transportat în spaţiul intracelular prin schimb ionic cu K^+ care intră în celulă, cu ajutorul pompei de Na^+ activate de Na^+,K^+ – ATP-ază. Na^+ ajuns în spaţiul intracelular (care este relativ restrâns) va creşte osmolaritatea în acest compartiment, ceea ce va face ca apa să treacă din lumenul interstiţial în spaţiul intercelular şi apoi în circulaţie (vezi fig. 10.9).

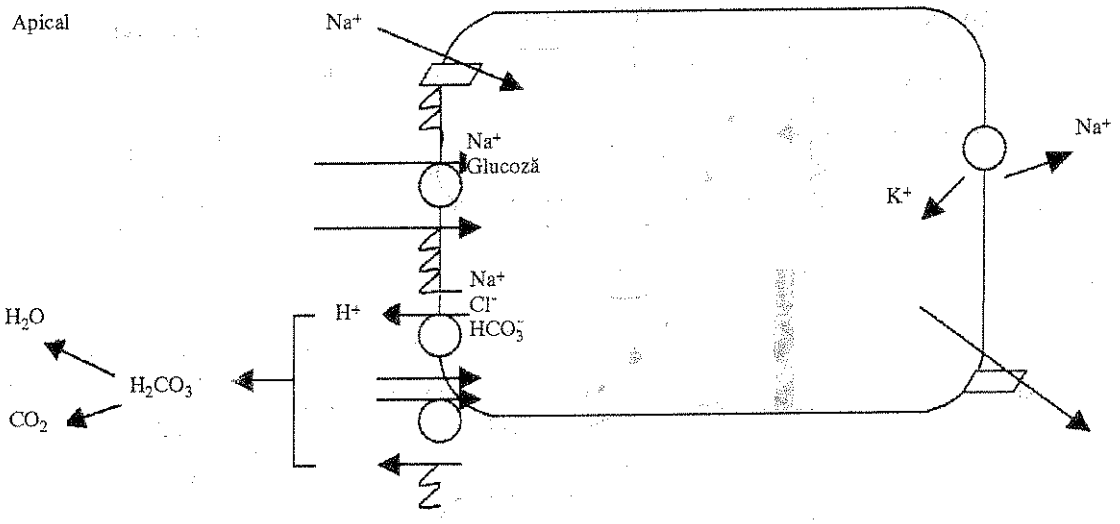


Fig. 10.9 – Absorbţia sodiului cuplat cu glucoză.

• **Absorbţia sodiului cuplat:** majoritatea Na^+ absorbit în intestinul subţire este cuplat cu nutrimente aflate în soluţie (fig. 10.9).

• **Absorbţia Na^+ cuplat cu glucoză:** adaosul de glucoză la soluţiile care ajung în lumenul intestinal stimulează absorbţia Na^+ şi a apei la nivele de 3 ori mai mari decât în absenţa glucozei. Acest lucru este datorat procesului de intrare a Na^+ cuplat cu glucoză în enterocit şi conglomeratul rezultat pluteşte în apa aflată între celule, precum şi în celulele epiteliului intestinal. În fluxul de apă sunt captate şi molecule de Na^+ şi Cl^- aflate libere în apă, care sunt cuplate la absorbţia Na^+ de către un transportor de natură glucidică sau proteică, ceea ce amplifică absorbţia Na^+. Această amplificare a absorbţiei de Na^+ şi apei cu ajutorul glucozei cuplate cu Na^+ stă la baza folosirii soluţiei ORS[1] cu glucoză (gesol).

De asemenea absorbţia Na^+ în jejun este intensificată de prezenţa bicarbonatului în lumen.

• **Absorbţia Na^+ cuplat cu H^+:** în jejun ionii de H^+ ies din enterocit în lumen în schimbul ionilor de Na^+. Acest schimb ionic Na^+:H^+ ar explica de asemenea cum acizii slabi ca H_2CO_3 şi acizii graşi cu lanţ scurt de atomi de carbon stimulează absorbţia de Na^+. Intrarea în enterocite a acestor substanţe şi disocierea lor în H^+ şi anioni în interiorul celulelor ar furniza H^+ pentru schimbul Na^+:H^+. Această concepţie este de asemenea folosită cu succes în formulele ORS.

În colon schimbul Cl^-:HCO_3^- pare a se realiza fără schimb între Na^+:H^+. La nivelul colonului schimbul anionic este răspunzător de secreţia HCO_3^- şi absorbţia Cl^-. Absorbţia Na^+ în colon este un proces electrogenic care generează o mare diferenţă de potenţial, respectiv 30–50 mV.

În ileon sunt prezente toate cele 3 procese: intrarea Na^+ cuplat cu glucoză; schimbul ionic Na^+:H^+ şi schimbul Cl^-:HCO_3^-.

Secreţia intestinală. Secreţia intestinală a apei rezultă din secreţia activă a doi anioni principali: Cl^- şi HCO_3^-.

• **Secreţia de clor:** Na^+,K^+–ATP-aza aflată pe partea vasculară a membranei enterocitului pompează Na^+ afară din celulă prin schimb cu K^+ (fig. 10.10). Rezultă o concentraţie scăzută a Na^+ intracelular, prin aceasta realizându-se o forţă care conduce la intrarea în celulă a Cl^- prin cotransport cu Na^+. În continuare intervine un mecanism care favorizează intrarea Cl^- în celule, asigurat de un cotransportor care cuplează mişcarea Na^+, Cl^- şi a K^+. Caracteristica acestui cotransportor este faptul că energia necesară transportului de Cl^- este asigurată chiar de pompa de Na^+. Canalele de Cl^- permit mişcarea Cl^- în lumen, ele fiind deschise de AMP ciclic şi de Ca^{++}. În contrast cu canalele de Cl^- care favorizează ieşirea Cl^- din celule în lumen, canalele de K^+ permit reîntoarcerea K^+ în lichidul extracelular. Canalele

[1] ORS = soluţie orală de rehidratare.

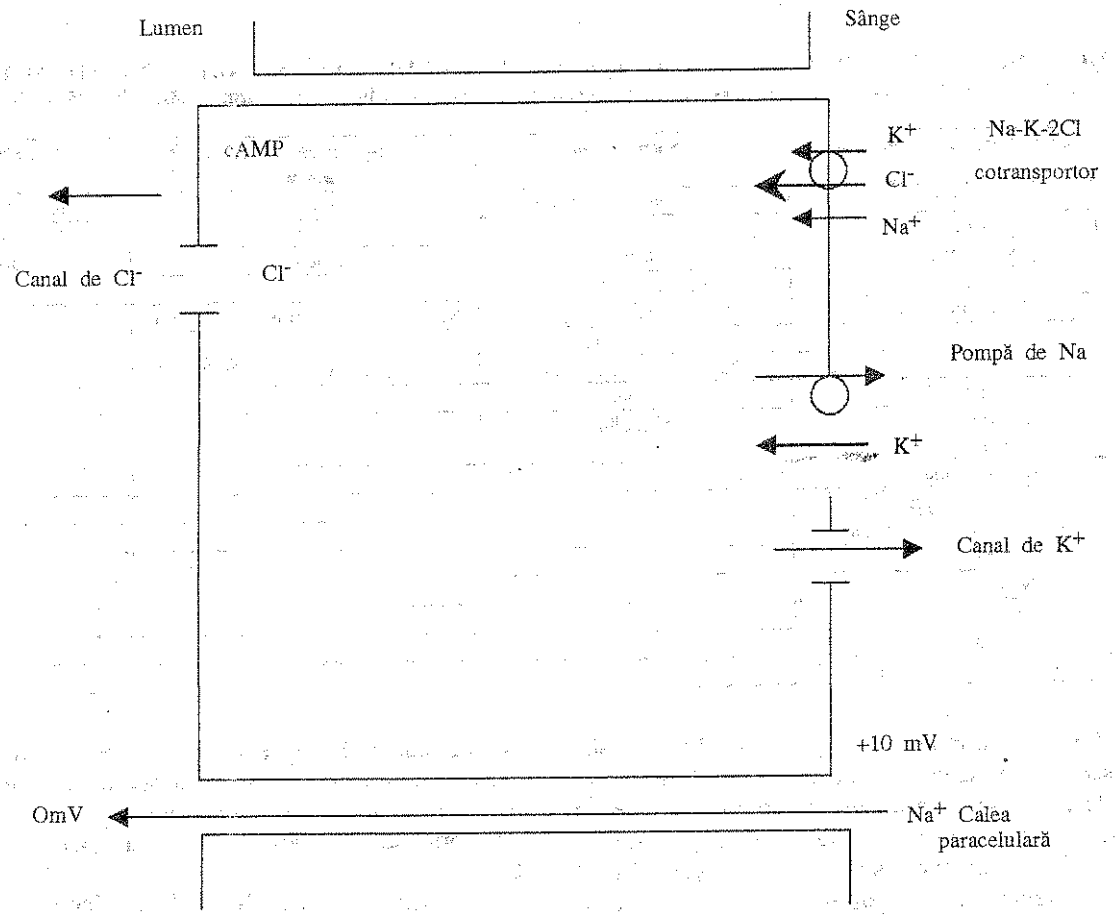


Fig. 10.10 – Secreţia de clor.

de K^+ sunt situate predominant în partea bazocelulară (polul vascular) a celulei, la nivelul intestinului subţire. La nivelul colonului, canalele de K^+ sunt situate pe partea luminală a celulelor criptice. Rezultă că K^+ intrat în celulă la nivelul pompei de Na^+ şi a cotransportorului va fi secretat în lumen. Acesta determină o creştere mare a concentraţiei de K^+ în secreţiile colonului.

Mecanismele transcelulare descrise cresc şi secreţia de Cl^- în lumen. Deoarece Cl^- nu poate fi secretat singur, calea paracelulară este folosită pentru difuziunea Na^+ ca răspuns la diferenţa de potenţial transepitelial.

• **Secreţia de bicarbonat:** în timp ce în jejun există o secreţie de H^+ prin schimb $Na^+ : H^+$, în ileon şi colon există o alcalinizare datorată schimbului de anioni $Cl^- : HCO_3^-$. Nu este suficientă explicaţia secreţiei de bicarbonat prin schimb 1:1 şi probabil că există canale sau cotransportori selectivi pentru bicarbonat.

Reglarea mecanismelor de secreţie şi absorbţie. Un număr de mediatori intracelulari, neurotransmiţători şi hormoni contribuie la reglarea secreţiei şi absorbţiei apei şi electroliţilor.

Mediatorii intracelulari sunt: AMP ciclic, GMP ciclic, Ca^{++}, calmodulina, proteinele G şi metaboliţii fosfatidil inozitolului. Aceşti mediatori contribuie la deschiderea canalelor selective pentru anioni a celulelor secretorii din membrana luminală a intestinului şi inhibă nutrimentele independente de Na^+ şi Cl^- de-a lungul marginii în perie, aproape în majoritate la nivelul intestinului subţire şi gros. De asemenea există numeroşi hormoni, neurotransmiţători, enterotoxine, nutrimente cu acţiune osmotică şi alte substanţe care stimulează secreţia intestinală şi/sau inhibă secreţia de apă şi electroliţi pe care le prezentăm în tabelul 10.VIII.

TABELUL 10.VIII

HORMONI, NEUROTRANSMIŢĂTORI ŞI ALŢI AGENŢI CARE STIMULEAZĂ SECREŢIA INTESTINALĂ ŞI/SAU INHIBĂ ABSORBŢIA (după Castel H.B., Fiedorek S.C.: Pediatr. Clin. North Am. 1990; 37: 295 – 311)

Hormoni şi neurotransmiţători	*Enterotoxine*	*Nutrimente osmotice şi alţi agenţi*	*Alte substanţe*
Acetilcolina	Aeromonas hydrophila ?	Fructoza	Acizii biliari
Factorul natriuretic atrial	Campylobacter ?	Glucoza	Acizii graşi
Colecistokinina	Holera	Lactoza	Laxative
Gastrina	Clostridium difficile	Lactuloza	
Peptidul inhibitor gastric	E. coli enteropatogen	Sulfatul şi hidroxidul de aluminiu	
Glucagonul	Enterobacter	Sorbitolul	
Histamina	Klebsiella pneumoniae	Polietilenglicolul (PEG)	
Kinine	Salmonella		
Leucotriene (unele specifice)	Shigella		
Neurotensina			
Factorul de activare a plachetelor			
Prostaglandine (unele specifice)			
Secretina			
Serotonina			
Substanţa P			
Vasopresina			
Peptidul vasoactiv intestinal			

• **Efectul alimentaţiei asupra secreţiei intestinale:** secreţia gastrointestinală este stimulată de ingestia de alimente. Suprimarea aportului oral este un procedeu tradiţional pentru tratamentul precoce în caz de tulburări diareice acute. Aceasta scade fluxul de apă şi electroliţi care pătrund în lumenul intestinal. Este un argument preliminar pentru implicarea ambelor reflexe: paracrin şi neurologic în răspunsul secretor la alimente. Ambele procese, creşterea secreţiei şi/sau scăderea absorbţiei, duc la acumularea de apă şi electroliţi în lumen şi la diaree.

• **Rolul mărimii suprafeţei şi motilităţii intestinului:** efectul pe care îl are scăderea lungimii şi a suprafeţei intestinului după rezecţii chirurgicale asupra ciclului enterosistemic al apei este bine cunoscut. Rolul tulburărilor de motilitate este mai puţin clar. Mişcarea apei şi electroliţilor solicită, evident, contracţia muşchilor intestinali. Rămâne încă neclară diareea provocată primar de tulburări ale funcţiei motorii. A fost definită ca o „diaree motorie". Există într-adevăr circumstanţe în care hipermotilitatea intestinului ar putea juca un rol primar primordial.

În majoritatea cazurilor o scurtare a timpului tranzitului intestinal duce secundar la o netă eliminare de apă şi electroliţi prin lumenul intestinal. Hipomotilitatea este un factor etiologic mai bine definit pentru diaree. Ea duce la proliferarea microflorei în partea proximală a intestinului subţire care este relativ sterilă şi în acest segment au loc digestia şi absorbţia substanţelor nutritive, a apei şi electroliţilor.

• **Schimbări ale florei bacteriene intestinale determinate de diaree:** segmentul proximal al intestinului subţire format din stomac, duoden, jejun şi ileonul proximal are o microfloră săracă. Concentraţia bacteriană este în general mai mică de 10^4/mm. Colonizarea intestinului superior cu bacili gramnegativi este un eveniment anormal, fiind o caracteristică a bolii determinate de germeni patogeni, cum ar fi vibrionul holeric şi E. coli. Intestinul gros conţine o microfloră bogată cu o concentraţie totală de 10^{11} bacterii/1 gram de conţinut intestinal, printre care anaerobii depăşesc bacteriile aerobe de 1 000 ori. În timpul unui episod acut diareic, în funcţie de etiologie, flora din colon se schimbă, devenind mai puţin anaerobă din cauza tranzitului rapid. Totodată, germenii patogeni se înmulţesc având tendinţa de a deveni majoritari.

• **Mecanismele de control:** aceleaşi mecanisme care controlează flora normală protejează intestinul şi de invazia germenilor patogeni. La poarta de intrare, aciditatea gastrică suprimă majoritatea germenilor care au fost ingeraţi. Persoanele cu acid

gastric redus sau absent prezintă o incidenţă ridicată a colonizării cu bacterii a porţiunii superioare a intestinului subţire şi sunt mult mai expuşi de a prezenta boli diareice.

Secreţia biliară are proprietăţi antibacteriene şi ea este un alt factor de control al florei intestinale.

Un element important în menţinerea redusă a florei intestinale în intestinul superior este reprezentat de motilitatea propulsivă a acestuia.

În fine, microflora intestinului, prin producerea chiar de către ea a unor substanţe antibacteriene, menţine populaţia bacteriană normală şi previne înmulţirea germenilor patogeni.

Clasificarea fiziopatologică a diareilor

Mecanismele implicate în producerea diareei sunt multe şi ele permit o clasificare fiziopatologică a diareilor, utilă în practică.

Mecanismele care determină diareea sunt:

1. Factori osmotici:
   - supraalimentaţia;
   - soluţii neabsorbabile (lactuloza, sorbitolul, $MgSO_4$);
   - malabsorbţia substanţelor nutritive solubile în apă.
2. Diminuarea absorbţiei sau creşterea secreţiei de apă şi electroliţi:
   - bacterii, virusuri, paraziţi;
   - acizi biliari (rezecţii de ileon, contaminare a intestinului subţire);
   - acizi graşi hidroxilaţi (rezecţii de ileon, contaminarea intestinului subţire);
   - factori hormonali (enterotoxine, peptidul interstiţial vasoactiv, prostaglandine, serotonină etc.);
   - diareea clorată congenitală;
   - boli inflamatorii şi imune;
   - boli ale mucoasei intestinale (celiachia).
3. Reducerea anatomică sau funcţională a ariei suprafeţei intestinale:
   - sindromul de intestin scurt;
   - boli ale mucoasei intestinale.
4. Alterarea motilităţii:
   - hipomotilitate (malnutriţie, sclerodermie, pseudoobstrucţie intestinală idiopatică cronică);
   - hipermotilitate (hormoni tiroidieni, prostaglandine, serotonina).

Abordarea unui sugar sau a unui copil cu diaree necesită înţelegerea mecanismelor implicate, dar, din punct de vedere clinic, este important de a separa formele de diaree, după cum sunt produse predominant prin diminuarea absorbţiei nutrimentelor, apei şi electroliţilor, de cele produse predominant printr-o secreţie anormală a apei şi electroliţilor, respectiv diareea osmotică şi diareea secretorie. Pentru aceasta, practicianul trebuie să observe răspunsul pacientului său la alimentaţie şi post şi să determine osmolaritatea scaunului şi conţinutului în electroliţi al acestuia, pe eşantioane de scaun proaspăt emis, necontaminat cu urină.

- **Diareea osmotică.** Diareea determinată de soluţiile neabsorbabile – Mg, polietilenglicol (PEG), lactuloză etc. – sau de molecule mici (monozaharide sau aminoacizi) se va opri după sistarea aportului oral şi va reîncepe odată cu realimentarea.

În plus, osmolaritatea scaunului (sub 290 mmol/l) minus $2 \times (Na^+ + K^+)$ depăşeşte de obicei 100 mmol/l. Acest tip de diaree apare nu numai atunci când există malabsorbţie selectivă a soluţiilor care conţin molecule cu greutate mică, aşa cum sunt hidraţii de carbon (CHO), ci şi atunci când există leziuni ale mucoasei, sindrom de intestin scurt sau accelerarea tranzitului intestinal.

- **Diareea secretorie.** În această situaţie factorii exogeni (laxative, diuretice, prostaglandine, toxine bacteriene etc.) sau exogeni (hormoni, peptide intestinale, enterotoxine bacteriene, deficienţe ale transportului Na^+ şi Cl^-) stimulează o secreţie anormală de apă şi electroliţi. Aceasta este total neinfluenţată sau doar în mică măsură influenţată de repausul digestiv (post). Cantitatea de Na^+ în scaun este în general puţin peste 90 mmol/l şi diferenţa între osmolaritatea scaunului şi $2 \times (Na^+ + K^+)$ în scaun este mai mică decât 50 mmol/l (tabelul 10.IX).

Definiţia şi consecinţele diareei

Cea mai comună tendinţă de a defini diareea este referirea la creşterea numărului de scaune şi la scăderea consistenţei acestora. În unele cazuri, este dificil de apreciat existenţa diareei după numărul scaunelor, din cauza unei largi variaţii individuale în funcţia colonului. De exemplu, un sugar poate avea un scaun la 2-3 zile, iar alt sugar poate prezenta în mod normal 5-8 scaune/zi. Din acest motiv în definirea diareei este mai importantă scăderea consistenţei scaunelor, respectiv creşterea conţinutu-

TABELUL 10.IX

CLASIFICAREA FIZIOPATOLOGICĂ A DIAREEI

Parametrii	*Diareea osmotică*	*Diareea secretorie*
Volumul scaunului	<200 ml/zi	>200 ml/zi
Răspuns la post	Răspunde	Nu răspunde
Na^+ fecal	<60 mOsm/l	>90 mOsm/l
Osmolaritatea fecală	<osmolaritatea plasmei	= osmolaritatea plasmei

lui apos al acestora decât modificarea numărului. Dacă totuşi numărul scaunelor creşte brusc, de la o zi la alta, asociat cu creşterea conţinutului apos şi tendinţa de a avea o culoare verde, acestea pot fi considerate trăsături care pot defini diareea.

Conştienţi de faptul că diareea este o boală în care tulburarea transportului de apă şi electroliţi în intestin este elementul patogenic central care, de fapt, o defineşte şi are cauze multiple, putem accepta totuşi o definiţie care să se refere la consecinţele acestui fenomen, respectiv modificarea consistenţei scaunelor asociată cu semne clinice datorate pierderilor de apă şi electroliţi pe cale digestivă. Această viziune de abordare a definiţiei diareei conferă multiple avantaje de ordin practic privind îngrijirea acestor pacienţi.

În lumina acestor date, diareea acută este definită prin emisia a 3-5 sau mai multor scaune în 24 ore sau accelerarea tranzitului intestinal care depăşeşte de 2 sau mai multe ori numărul obişnuit de scaune din timpul ultimelor 4 săptămâni anterioare.

Episodul acut se consideră încheiat în prima zi în care motilitatea intestinală a revenit la normal. Un element important este durata sindromului diareic. Pentru a vorbi de o diaree acută, episodul diareic trebuie să înceteze în maxim 2 săptămâni (pentru pacienţii din ţările dezvoltate) şi în cel mult 3 săptămâni (pentru pacienţii din ţările în curs de dezvoltare).

Menţinerea sindromului diareic dincolo de aceste termene defineşte „diareea cronică" sau „persistentă".

Diareea acută mai este definită şi prin consecinţele asupra organismului datorate pierderilor de electroliţi pe cale digestivă. Aceste consecinţe diferă în funcţie de severitatea şi durata diareei, vârsta copilului, starea lui de nutriţie, eventualele boli asociate şi evident şi în funcţie de etiologie.

În diareea acută, pierderea de apă şi electroliţi duce la deshidratare acută şi tulburări ale echilibrului acidobazic. Sindromul de deshidratare acută (SDA), în funcţie de gravitatea sa, apreciată prin pierderea „acută" în greutate poate fi la rândul său clasificat în 3 categorii, care de asemenea definesc 3 forme clinice de diaree acută:

– diaree acută „simplă" sau „uşoară", în care SDA este echivalent cu pierderea a 0-5% din greutatea corporală;

– diaree acută forma medie, în care SDA este echivalent cu pierderea a 6-10% din greutatea corporală;

– diaree acută forma severă, în care SDA este ≥10% pierdere din greutatea corporală.

Definirea acestor 3 forme clinice de diaree acută este deosebit de importantă pentru practică deoarece impune măsuri terapeutice diferite – respectiv reechilibrarea hidroelectrolitică (RHE) pe cale orală pentru primele două forme, cu condiţia unei bune toleranţe gastrice, şi RHE şi acidobazică (AB) pe cale parenterală pentru forma severă.

Când diareea este prelungită, ea determină malnutriţie cronică.

Diareea este unul din simptomele cel mai frecvent întâlnite în practica pediatrică, care alertează medicul mai ales când pacientul are vârsta sub 2 ani. Medicul este preocupat de la început de elaborarea diagnosticului pozitiv şi de identificarea cauzei care a determinat fenomenul central al bolii, respectiv perturbarea pasajului normal al apei şi electroliţilor prin tubul digestiv asociată cu alterarea proceselor de absorbţie şi secreţie a acestora. De asemenea medicul este preocupat de identificarea şi tratarea consecinţelor datorate perturbărilor menţionate care includ: sindromul de deshidratare acută, acidoza şi malnutriţia în funcţie de greutatea pacientului şi durata bolii. Aceasta înseamnă că diareea este definită şi prin cauza care o determină, pentru că aceasta depinde atât de boala propriu-zisă, al cărei tablou clinic, evoluţie şi tratament se derulează într-un anumit fel (în strânsă relaţie cu agentul cauzal, cum ar fi holera şi dizenteria – boli bine definite), cât şi de identificarea unei diarei care evoluează ca epifenomen asociat altor boli (cum ar fi, de exemplu, polipoza intestinală etc.).

Agentul cauzal mai poate determina şi tipul de evoluţie al diareei (acut sau cronic), evoluţia acută

fiind caracteristică diareei determinate de infecţia cu rotavirus, iar evoluţia cronică fiind caracteristică persoanelor imunodeprimate de infecţia cu HIV, la care, de regulă, evoluţia bolii la copil are o durată mai mare de 4 săptămâni, iar la adult mai mare de 3 luni. Se poate chiar afirma că etiologia defineşte cel mai cuprinzător diareea şi o încadrează cel mai corect într-o anumită entitate, ceea ce justifică prezentarea unor entităţi clinicoetiologice de diaree ca, de exemplu, diareea determinată de: E. coli, Shigella flexneri, vibrionul holeric, rotavirus etc., expresivitatea clinică fiind complet diferită în funcţie de agentul cauzal, neexistând o diaree globală unică. În practică însă este dificil să se stabilească cauza în toate cazurile de diaree acută, pentru că în circa 20% din cazuri etiologia diareei nu este cunoscută, în 40-60% din cazuri etiologia este virală şi necesită dotarea cu aparatură şi personal calificat (existent doar în laboratoare şi unităţi medico-sanitare specializate), etiologia bacteriană, deşi reprezintă circa 50% din cazuri nu poate fi întotdeauna determinată prin examenele bacteriologice, etiologia bacteriană fiind greu de precizat chiar şi în laboratoare cu dotare modernă.

Dată fiind importanţa diagnosticului etiologic al diareei, în tabelul 10.X prezentăm o clasificare etiologică globală a diareilor, din care subliniem importanţa deosebită pe care o reprezintă infecţiile enterale, bacteriene, virale şi parazitare.

Infecţiile parenterale, reprezentate în principal de infecţiile sistemice, infecţiile tractului urinar, otita medie şi otomastoidita determină o diaree „asociată" (ce implică mecanisme complexe) care maschează boala de bază (infecţia de tract urinar etc.) şi care, de regulă, evoluează trenant sau recurent, iar vindecarea este condiţionată de rezolvarea bolii principale.

Greşelile dietetice, ce vizează în primul rând sugarul, includ atât aspecte de ordin cantitativ (supraalimentaţia), cât şi de ordin calitativ (nerespectarea principiilor selectivităţii, progresivităţii şi adaptabilităţii în introducerea alimentelor de diversificare poate determina apariţia de scaune diareice şi vărsături, a căror evoluţie este benignă şi autolimitată după corectarea greşelilor amintite, în majoritatea cazurilor). Există şi cazuri cu evoluţie mai gravă sau chiar severă, care necesită spitalizarea, dar, de regulă, la aceştia se demonstrează şi existenţa unui agent infecţios enteral.

TABELUL 10.X

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A DIAREEI

Tipul de boală	*Agentul etiologic sau boala de bază*
Infecţii enterale	
Bacteriene	Aeromonas hydrophila, Bacillus cereus, Campylobacter, V. holeric, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, E. coli, Enterobacter, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas, Salmonella, Shigella, Staphylococcus aureus, Vibrio parahaemolyticus, Yersinia
Virale	adenovirusuri, rotavirusuri, astrovirusuri, Norwalk-like, calicivirus
Parazitare	amoebiaza, giardiaza, ascariaza, coccidioza
Infecţii parenterale	sepsis, infecţii ale tractului urinar, otita medie
Boala inflamatorie a intestinului	boala Crohn, colita cronică ulcerativă, boala Whipple, enterocolita necrotizantă a nou-născutului, enterocolita nespecifică a sugarului, enterocolita pseudomembranoasă
Cauze anatomice şi mecanice	sindromul de intestin scurt, fistule, starea postgastrectomie, sindromul de ansă oarbă, obstrucţia parţială a intestinului subţire, malrotaţia, boala Hirschprung, limfangiectazia intestinală, pseudobstrucţia intestinală cronică
Boli pancreatice şi hepatice	ciroze, hepatite cronice, atrezia biliară; pancreatita cronică, insuficienţa pancreatică exocrină, fibroza chistică, hipoplazia pancreatică
Cauze biochimice	boala celiacă, deficitul în dizaharidaze, malabsorbţia de glucoză – galactoză, abetalipoproteinemia, boala retenţiei chilomicronilor, diareea clorată cu alcaloză, acrodermatita enteropatică
Cauze neoplazice	carcinoidul, ganglioneuromul, neuroblastomul, sindromul Zollinger-Ellison, polipoza, limfomul
Deficite imune	hipogamaglobulinemia dobândită, deficitul selectiv de IgA, hipoplazia timică, SIDA
Endocrinopatii	hipertiroidismul, hiperplazia adrenală congenitală, hipoparatiroidismul, boala Addison
Malnutriţia	malnutriţia proteică (kwashiorkor), malnutriţia protein-calorică (marasm)
Factori dietetici	supraalimentaţia, introducerea de alimente noi
Intoleranţe alimentare	colita de lapte, gastroenteropatia alergică, intoleranţa la proteinele de lapte şi soia
Boli psihogene sau funcţionale	sindromul colonului iritabil
Diareea toxică	ingestia de metale grele (arsenic, plumb), organofosforate, sulfat feros, antibiotice, laxative

Gastroenterite infecţioase

Termenul de gastroenterită infecţioasă este folosit pentru diareile determinate de bacterii, virusuri şi, mult mai rar, de protozoare patogene.

Puseele acute de diaree asociate cu vărsături sunt atât de frecvente încât sunt privite ca manifestări obişnuite care survin în cursul unei vieţi normale la toate grupele de vârstă. La grupa de vârstă pediatrică gastroenteritele infecţioase sunt a doua cauză de morbiditate după infecţiile aparatului respirator.

Etiologie. Etiologia este reprezentată de factori determinanţi la care se asociază factori favorizanţi.

• *Factorii favorizanţi* sunt reprezentaţi de igiena deficitară individuală şi a mediului ambiant, nivelul scăzut de educaţie, în general, şi de cunoştinţele igienico-sanitare ale mamei, în special, locuinţa improprie, sursa de apă improprie, sărăcia, climatul cald, colectivităţi aglomerate de sugari şi copii de vârstă mică.

Există o susceptibilitate particulară faţă de germeni, dependentă de vârstă. Astfel, în cazul rotavirusului, se ştie că numărul receptorilor pentru rotavirus situaţi pe enterocit şi pentru toxina termostabilă a E. coli scad odată cu creşterea vârstei, ceea ce evoluează paralel cu scăderea susceptibilităţii la aceste infecţii. Invers, infecţiile cu Shigella sunt mai rare sub vârsta de 6 luni, probabil din cauza absenţei la vârste foarte mici a receptorilor pentru toxina Shiga; frecvenţa lor creşte după vârsta de 6 luni. Prematurii, în special cei alimentaţi artificial, care sunt lipsiţi de apărare împotriva germenilor patogeni prin absenţa barierei imune enteromamare descrise de Klineman, sunt deosebit de frecvent şi de greu afectaţi de infecţiile digestive, în special cu germeni bacterieni care realizează rapid infecţii sistemice şi evoluţie severă, uneori fulminantă şi cu caracter epidemic. Trebuie subliniat rolul favorizant pe care îl are alimentaţia artificială pentru apariţia bolilor diareice cu evoluţie gravă.

Malnutriţia sugarului şi copilului mic favorizează de asemenea atât incidenţa crescută, cât şi evoluţia gravă a diareei la aceşti copii.

Calea fecal-orală şi rolul „mâinii murdare" sunt căile principale de transmitere a infecţiei digestive cu majoritatea germenilor bacterieni şi virali. În unele cazuri şi alimentele contaminate (mai ales apa contaminată) determină adevărate epidemii.

Infecţiile nozocomiale din secţiile de nou-născuţi sau de sugari şi preşcolari din spitale pot evolua de asemenea în focare epidemice. Este posibilă şi trasmiterea directă de la bolnav la copil sănătos.

Factorii favorizanţi au în unele cazuri importanţă mai mare decât factorul determinant, prin faptul că influenţează hotărâtor nu numai frecvenţa diareilor infecţioase, cât şi gradul lor de severitate şi chiar evoluţia spre deces. Acest lucru este ilustrat de faptul că în ţările în curs de dezvoltare gastroenteritele infecţioase rămân în continuare cauza cea mai frecventă de deces la grupa de vârstă sub 5 ani, la aceasta contribuind substanţial malnutriţia severă, infecţiile cronice parazitare şi igiena deficitară care însoţesc întotdeauna formele cele mai severe de diaree. Pe de altă parte, în ţările industrializate diareile infecţioase sunt în general benigne şi cu evoluţie autolimitată.

Influenţa climei asupra evoluţiei diareei acute infecţioase este demonstrată de marea variaţie etiologică a diareilor în funcţie de sezon. Astfel, studii efectuate în Canada şi S.U.A. arată că în sezonul rece (noiembrie-martie) până la 85% din episoadele acute de diaree sub vârsta de 3 ani sunt determinate de infecţia cu rotavirus şi numai 5-10% sunt de cauză bacteriană.

Situaţia diferă în sezonul cald (aprilie-octombrie), când procentul gastroenteritelor cu etiologie nedeterminată creşte de la 10% la 35%, în timp ce incidenţa infecţiei cu rotavirus scade la 40%, iar etiologia bacteriană creşte până la 20%.

În zonele geografice cu climat rece diareile determinate de paraziţi sau protozoare sunt rare, ele fiind diagnosticate în special la imigranţii din zonele endemice, cum este cazul infecţiei cu Entameoba histolytica.

Giardia determină diareea acută în mai puţin de 1% din cazuri, fiind implicată mai frecvent în centrele de îngrijire a copiilor.

Criptosporidium determină diaree în special cu evoluţie cronică în 2-3% din cazuri, dar aproape exclusiv la copiii imunodeprimaţi de infecţia cu HIV, aflaţi în stadiul SIDA sau în urma acţiunii altor agenţi imunosupresivi.

Imunodepresia este factorul favorizant pentru apariţia acestor forme etiologice de diaree.

• *Factorii determinanţi* sunt reprezentanţi în special de bacterii (tabelul 10.XI), virusuri (tabelul 10.XII) şi paraziţi (tabelul 10.XIII) şi mult mai rar de fungi.

TABELUL 10.XI

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ŞI FIZIOPATOLOGICĂ A DIAREILOR BACTERIENE

Diaree bacteriană de tip enterotoxigen	*Diaree bacteriană de tip enteroinvaziv*	*Diaree bacteriană de tip enterotoxigen*	*Diaree bacteriană de tip enteroinvaziv*
1. Vibrionul holeric	Shigella Grup H: S. dysenteriae – 10 serotipuri Grup B: S. flexneri – 14 serotipuri Grup C: S. boydii – 18 serotipuri Grup D: S. sonnei – 1 serotip	4. Plesiomonas shigelloides	Campylobacter, cu speciile: C. jejuni C. fetus C. coli C. cinaedi C. fennelliae (găsit la homosexuali) C. hyointestinalis C. upsaliensis C. laridis
2. Alţi vibrioni: V. parahaemolyticus V. holeric non-01 V. vulnificus V. mimicus V. hollisae V. furnissii V. fluvialis V. metschnikovii	Salmonella netifica cu aproximativ 2 000 serotipuri şi variante cu potenţial patogenic pentru om şi animale; 90% dintre salmonelele patogene pentru om se găsesc între grupele de la A la E ce conţin 40 serotipuri	5. Escherichia coli, cu serotipuri patogene: Enteropatogen (EPEC) Enterotoxigen (ETEC) Enteroinvaziv (EIEC) Enterohemoragic (EHEC) Enteroagregant (EAggEC) Enteroaderent difuz (DAEC)	Yersinia enterocolitica care posedă gena „inv" ce codifică proteina 103 – kd, cunoscută sub numele de „invaziva"
3. Aeromonas A. salmonicida A. hydrophila A. caviae A. sobria	Salmonella typhica: S. paratyphica S. schottmülleri (S. paratyphica B) S. hirschfeldii (S. paratyphica C) S. typhimurium		

TABELUL 10.XII

GASTROENTERITELE VIRALE: ETIOLOGIE, IMPORTANŢĂ MEDICALĂ DEMONSTRATĂ, PARTICULARITĂŢI EPIDEMIOLOGICE ŞI CLINICE, DIAGNOSTIC DE LABORATOR
(după Blacklow N.R., and Greenberg H.B. – modificat)

Virus	*Importanţă medicală demonstrată*	*Particularităţi epidemiologice*	*Particularităţi clinice*	*Diagnostic de laborator*
Rotavirus Grup A	Da	Cauza majoră de diaree endemică severă la sugari şi copiii mici în întreaga lume (iarna în zonele temperate, întreg anul în zonele calde)	Diaree cu SDA 5-7 zile Vărsăturile şi febra sunt frecvente	EM [1]Reacţii imunologice, PAGE, PCR
Grup B	Parţial	Mari epidemii la adulţii şi copiii din China	Diaree apoasă 3-5 zile	EM, reacţii imunologice, PAGE, PCR
Grup C	Parţial	Cazuri sporadice la copiii mici în întreaga lume	Similar cu particularităţile retrovirusului grup A	EM, reacţii imunologice, PCR
Adenovirus enteric (serotipurile 40 şi 41)	Da	Diaree endemică la sugar şi copiii mici. Responsabil de 5-10% din bolile diareice la copii	Diaree prelungită 5-12 zile; vărsături şi febră	EM cu PAGE, reacţii imunologice PCR
Astrovirus	Da	Clinic nu se deosebesc de gastroenteritele determinate de rotavirusuri; diaree raportată la spitalele de copii	Diaree apoasă 2-3 zile (ocazional mai multe zile)	EM, reacţii imunologice PCR
Calicivirus	Da	De obicei diaree la copii. La adulţi se asociază cu ingestia de „fructe de mare" şi alte alimente	Similară cu formele moderate de gastroenteritele rotavirale la copii şi Norwalk-like	EM, reacţii imunologice PCR
Virusul Norwalk	Da	Epidemii de vărsături şi diaree la copii mai mari şi adulţi; survin în familii, colectivităţi şi spitale de copii; frecvent asociate cu ingestia de produse pescăreşti şi alte alimente, apă contaminată	Puseu acut de vărsături şi diaree, febră, mialgii şi cefalee 1-2 zile	EM imună, reacţii imunologice, PCR
Virusul Norwalk-like (virusuri mici, rotunde)	Parţial	Similar cu particularităţile virusului Norwalk	Puseu acut de vărsături, diaree, febră, mialgii şi cefalee 1-2 zile	EM imună, reacţii imunologice, PCR

[1] Reacţiile imunologice sunt de obicei cele de tip ELISA sau radioimunologice. Page – electroforeza în gel de poliacrilamidă şi coloraţia argentică a acizilor nucleici virali în proba de scaun. PCR, reacţia în lanţ a polimerazei.

TABELUL 10.XIII

PARAZIŢI ŞI FUNGI CARE POT DETERMINA PUSEE ACUTE DE DIAREE

Giardia lamblia
Entamoeba histolytica
Dientamoeba fragilis
Cryptosporidium
Isospora belli
Blastocystis hominis (incomplet dovedit)
Candida albicans

Patogenie. Progresele cunoştinţelor noastre despre etiologia şi patogenia diareilor acute infecţioase au permis o cunoaştere mai aprofundată a interacţiunii dintre agentul patogen bacterian, viral sau parazitar cu mucoasa intestinală şi consecinţele fiziopatologice şi clinice specifice care rezultă din această interacţiune. Pentru a determina producerea diareei, agentul patogen trebuie să învingă diferitele bariere ale organismului gazdă care se opun infecţiei, şi anume: aciditatea gastrică, imunitatea locală intestinală reprezentată şi prin secreţia de IgA secretor, motilitatea intestinală, secreţia de mucus, microflora saprofită intestinală.

Interacţiunea dintre aceşti factori ai organismului gazdă şi virulenţa agentului patogen determină manifestările clinice şi gravitatea diareei. De exemplu: motilitatea intestinală normală este un factor important care se opune aderării bacteriilor de peretele intestinal. Orice cauză care reduce motilitatea sau o face ineficientă facilitează înmulţirea excesivă a germenilor patogeni.

Gastroenteritele bacteriene acute pot fi clasificate după mecanismul de producere în două tipuri: enterotoxigen şi enteroinvaziv.

– *Diareea acută de tip enterotoxigen* are ca mecanism patogenic major (dacă nu exclusiv) producerea de enterotoxină şi acţiunea acesteia asupra mucoasei intestinale.

– *Diareea acută de tip enteroinvaziv* este rezultatul penetrării suprafeţei mucoasei intestinale ca prim eveniment, dar şi cu posibilitatea producerii de enterotoxină. Enterotoxina produsă de multe bacterii determină creşterea secreţiei de apă şi electroliţi în intestin, care se manifestă clinic prin diaree. Enterotoxinele care în acest mod provoacă diaree pot fi de asemenea grupate în două categorii: enterotoxine de tip „citotonic" ce produc secreţie de apă prin activarea enzimelor intracelulare, cum este adenilat ciclaza, fără nici o lezare a suprafeţei epiteliului mucoasei intestinale şi enterotoxine de tip „citotoxic", care determină leziuni ale celulelor mucoasei intestinale ce induc de asemenea secreţia de apă, inclusiv prin activarea nucleotizilor ciclici.

Complexitatea interacţiunii dintre germenii patogeni şi mucoasa intestinală, precum şi consecinţele clinice ale acestora au condus la recunoaşterea a patru mecanisme de producere a diareilor acute bacteriene: aderenţa şi producerea de enterotoxină, invazia mucoasei intestinale urmată de inflamaţia şi distrucţia acesteia, penetrarea mucoasei intestinale şi diseminarea sistemică, aderenţa bacteriană la mucoasa intestinală fără lezarea acesteia şi fără producerea de enterotoxină (tabelul 10.XIV).

Aderenţa şi producerea de enterotoxină: o serie de bacterii patogene, dintre care cele mai reprezentative sunt vibrionul holeric şi E. coli enterotoxigen, nu invadează epiteliul mucoasei intestinale, ele producând boala prin multiplicare în intestinul subţire, urmată de aderare la mucoasă şi eliberare de exotoxină ce se leagă de celule vilozitare şi criptice ale intestinului subţire. Această „legare" poate fi blocată prin neutralizarea toxinei cu antitoxina.

Interacţiunea dintre exotoxină şi epiteliu activează adenilat ciclaza de la nivelul membranelor celulare. Această activare are ca rezultat creşterea adenozin monofosfatului ciclic (cAMP) derivat din adenozin trifosfat (ATP).

cAMP joacă un rol important în secreţia apei şi electroliţilor de la nivelul intestinului (fig. 10.11).

Secreţia de clor este stimulată iar absorbţia sodiului este inhibată. Pornind de la această constatare, în tratamentul holerei este relevant de notat că adaosul de glucoză la lichidele ingerate nu modifică secreţia de clor, dar, ceea ce este esenţial, este faptul că restaurează absorbţia de sodiu şi transportul apei.

E. coli enterotoxigen (ETEC) produce o exotoxină termolabilă (TL), cu acţiune asemănătoare cu a exotoxinei holerice şi o exotoxină termostabilă (TS).

Exotoxina TL produsă de E. coli enterotoxigen se leagă de un receptor aflat pe membrana apicală a enterocitului, după care inhibă absorbţia de Na^+ şi Cl^- şi induce secreţia de Cl^- prin stimularea activităţii guanilat ciclazei, care la rândul ei creşte concentraţia GMP ciclic intracelular. În ceea ce priveşte rolul cGMP asupra secreţiei de Cl^-, acesta este încă în studiu.

Datorită faptului că aceşti agenţi patogeni sunt noninvazivi, mucoasa intestinului subţire la indivizii

TABELUL 10.XIV

PATOGENIA ŞI SINDROAMELE CLINICE ASOCIATE GASTROENTERITELOR INFECŢIOASE
(după Claude C. Roy, Arnold Silverman, Daniel Alagille 1995)

Agent patogen cauzal	*Localizare*	*Mecanism patogenic*	*Sindroame clinice*
Vibrionul holeric E. coli enterotoxigen Shigella dysenteriae I Clostridium perfringens A şi D	Intestin subţire	Aderenţă şi producerea enterotoxinei	Diaree holeriformă
Shigella E. coli enteroinvaziv Yersinia enterocolitica Campylobacter	Colon (cel mai frecvent) Colon Intestin subţire şi gros Intestin subţire (cel mai frecvent)	Invazie cu inflamaţie şi distrugerea mucoasei	Febră, diaree mucosanguinolentă
Virusuri	Intestin subţire	Lezarea microvililor şi uneori invazie şi efect citotoxic	Febră, diaree (rareori sanguinolentă)
Salmonella	Intestin subţire şi gros	Penetrare şi infecţie sistemică	Asemănător cu holera (cel mai frecvent); colita este mai puţin frecventă
E. coli enteroaderent	Intestin subţire şi gros	Aderenţă fără distrugerea mucoasei şi fără producerea de enterotoxină	Diaree profuză fără sânge sau mucus

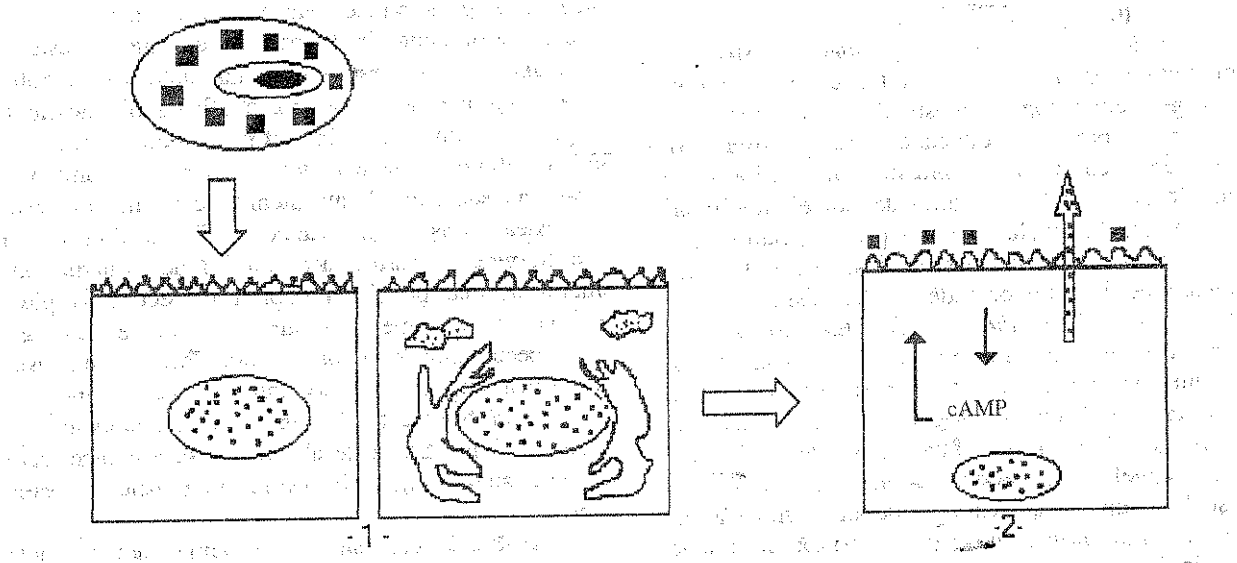


Fig. 10.11 – Mecanismul diareei secretorii. 1: Bacteriile producătoare de enterotoxină aderă de marginea în perie a enterocitelor unde ele îşi eliberează exotoxina, care nu se leagă de microvili. Exotoxina stimulează producţia de adenilat ciclază în membrana bazală şi laterală a celulei. 2: Adenilat ciclaza determină concentraţii ridicate intracelulare de cAMP şi secreţie activă de apă şi electroliţi (după Courtesy G. Delage, citat de Claude C. Roy, Arnold Silverman, Daniel Alagille, 1995).

infectaţi nu prezintă modificări morfologice. Clinic, febra este variabilă, dar în general este mică. De notat prezenţa distensiei abdominale, uneori semnificativă. Diareea produsă prin acest mecanism este invariabil apoasă şi profuză, ducând rapid la deshidratare acută şi acidoză (în special la copiii sub 2 ani de viaţă).

Alţi germeni bacterieni care produc enterotoxina sunt Clostridium perfringens şi Shigella dysenteriae tip I.

Invazia mucoasei intestinale urmată de inflamaţie şi distrucţia acesteia este mecanismul de producere al diareei realizat de bacteriile enteroinvazive, de anumite protozoare şi de unele specii de virusuri. In-

vazia mucoasei intestinale este precedată de aderenţa germenilor, care, la rândul ei, este favorizată de chemotaxie şi de aderenţa bacteriană specifică sau de structuri specifice care se găsesc pe suprafaţa bacteriilor ce poartă denumirea de fimbrii sau pili.

Shigella, E. coli enteroinvaziv (EIEC), Yersinia enterocolitica, Campylobacter, Entamoeba histolytica şi anumite virusuri realizează boala ca urmare a invadării enterocitelor, inflamaţiei şi distrucţiei mucoasei intestinale.

Infecţia poate fi limitată la intestinul subţire sau colon, dar majoritatea germenilor invazivi afectează ambele segmente ale intestinului, începând cu intestinul subţire, ca apoi rapid să se extindă şi în colon, realizând „enterita" şi colita care se manifestă clinic prin necesitatea imperioasă de defecare, tenesme şi scaune mucosanguinolente.

Examenul histologic evidenţiază o mucoasă friabilă cu ulceraţii. În interiorul celulelor epiteliale se observă germeni patogeni care se multiplică şi determină ulceraţii superficiale ale mucoasei.

Penetraţia laminei propria şi infecţia sistemică: Salmonella reprezintă cel de-al treilea grup important de germeni patogeni intestinali. Salmonella invadează lamina propria, producând o reacţie inflamatorie în porţiunea distală a intestinului subţire şi în colon. Stratul epitelial prezintă de obicei modificări moderate. De la nivelul laminei propria, Salmonella poate intra în circulaţia sistemică şi poate determina focare de infecţie oriunde în organism.

Aderenţa fără producerea de enterotoxine: reprezintă cel de-al patrulea mecanism al interacţiunii dintre microorganismele patogene şi enterocite. Aşa acţionează E. coli enteropatogen care penetrează glicocalixul şi aderă la suprafaţa enterocitelor. Nu invadează celulele şi nu produce toxine, dar rupe microvilii şi determină o aplatizare moderată a vilozităţilor.

Mecanismul diareei parazitare variază în funcţie de etiologie.

Infestaţia cu Giardia lamblia este una dintre cele mai frecvente cauze de diaree cronică, dar poate de asemenea să fie implicată în forme epidermice de diaree subacută.

Copiii sunt mai susceptibili decât adulţii de a prezenta şi forme acute de boală. Parazitul se ataşează de marginea în perie şi provoacă leziuni locale cu scăderea enzimelor de la acest nivel. Deşi în principal este un parazit al lumenului, poate, de asemenea (rareori), să invadeze şi mucoasa intestinală.

Este provocat un răspuns imun umoral reprezentat de creşterea IgA secretor şi răspuns imun celular prin stimularea limfocitelor T-helper care, la rândul lor, intensifică secreţia de anticorpi IgA secretori şi citotoxicitatea împotriva parazitului. Sunt de remarcat studiile epidemiologice care au arătat prevalenţa redusă a ratei de infectare cu Giardia lamblia la sugarii alimentaţi la sân din ţările în curs de dezvoltare, fenomen explicat prin faptul că laptele uman conţine anticorpi anti-Giardia. În plus, s-a constatat că acizii graşi liberi eliberaţi ca urmare a acţiunii lipazei stimulate de sărurile biliare pot avea acţiune citotoxică faţă de parazit.

Copiii cu deficienţe imune congenitale sau dobândite au un risc particular pentru boala simptomatică şi infecţie recurentă cu Giardia.

Tablou clinic. Este util pentru practician să recunoască anumite manifestări clinice provocate de un anumit agent etiologic. În tabelul 10.XV sunt prezentate principalele manifestări clinice ale gastroenteritelor acute în funcţie de etiologia acestora.

Scaunul diareic este simptomul obligator al bolii, în absenţa căruia nu se poate afirma diagnosticul. După cum am văzut, în definirea bolilor diareice, scaunul diareic este caracterizat în primul rând prin caracterul său „apos" sau „lichid", care, în mod cert, va scădea „consistenţa" scaunelor, şi în al doilea rând prin creşterea numărului acestora faţă de numărul considerat normal pe zi, la copilul respectiv. În plus, mai pot fi prezente în scaun şi elemente patologice, respectiv mucus, puroi şi sânge. Prezenţa mucusului indică implicarea colonului în procesul morbid.

Debutul bolii este de regulă acut. Scaunele diareice pot fi însoţite şi de alte manifestări clinice, care însă nu sunt obligatorii pentru diagnostic. Acestea sunt:

– *vărsăturile*, cel mai frecvent alimentare; în unele cazuri precedă apariţia primului scaun diareic, reprezentând în acest caz „vărsătura inaugurală";

– *anorexia* este prezentă în majoritatea cazurilor agravând deshidratarea acută şi prin lipsa de aport. În alte cazuri, copilul primeşte cu aviditate (interes) în special lichidele – ceea ce arată că este însetat, respectiv deshidratat;

– *febra* însoţeşte de regulă infecţiile provocate de germeni bacterieni enteroinvazivi, dar poate avea valori înalte şi în diareea acută provocată de rotavirus. Agravează de asemenea sindromul de deshidratare acută prin intensificarea pierderilor de apă;

– *infecţii ale căilor respiratorii superioare concomitente* sunt destul de frecvent prezente în diareile acute provocate de rotavirus şi de Shigella;

– *convulsiile* apar în mod obişnuit la debutul dizenteriei şi mai rar la debutul diareei provocate de Salmonella;

– *durerile abdominale* sunt prezente în majoritatea bolilor diareice; intensitatea lor diferă în funcţie de etiologia acestora – fiind blânde sau moderate în diareile provocate de rotavirus şi Salmonella, cu caracter colicativ în diareea cauzată de Yersinia histolytica şi severă în diareile determinate de Campylobacter, Shigella şi E. coli enterohemoragic. La sugar ele se manifestă prin ţipăt şi agitaţie;

– *tenesmele* asociate sau nu cu prolaps de mucoasă anală apar de regulă în diareile provocate de bacteriile enteropatogene, cel mai frecvent în cele determinate de Shigella, Campylobacter, E. coli enteroinvaziv, şi E. coli enterohemoragic şi mai rar în diareea determinată de Salmonella;

– *eritemul fesier* este de regulă prezent în diareile acute ale sugarului, care evoluează cu un număr mare de scaune acide cu pH < 5,5 şi care indică asocierea la procesul patologic al malabsorbţiei dizaharidelor.

Majoritatea diareilor acute, mai ales dacă sunt corect tratate evoluează într-un interval de 3-5 zile. În acest timp, sau dacă evoluţia este mai prelungită, pierderile de apă şi electroliţi pe cale digestivă se pot intensifica prin gravitate şi în special prin gravitatea sindromului diareic şi al vărsăturilor, ceea ce duce la instalarea unui sindrom acut de deshidratare.

Aceasta se întâlneşte mai frecvent în diareile apoase profuze care sunt provocate de rotavirus, vibrionul holeric, E. coli enterotoxigen, E. coli enteropatogen, dar şi în dizenterie.

Este de interes practic că încă de la primul contact cu un sugar sau copil mic cu diaree acută, când încă nu se cunoaşte forma etiologică de boală, medicul să recunoască forma clinică de diaree în funcţie de amploarea sindromului de deshidratare acută (SDA), întrucât aceasta îi permite să recurgă la metoda cea mai potrivită pentru reechilibrarea hidroelectrolitică. Aceasta are caracter de urgenţă şi se poate realiza fie pe cale orală, fie pe cale parenterală, după caz.

În funcţie de intensitatea SDA, apreciat după procentul scăderii în greutate secundar deshidratării, diareile acute se împart în 3 forme clinice:

I – diareea acută simplă cu SDA, echivalentă cu 0-5% din greutatea corporală;

II – diareea acută forma medie cu SDA, echivalentă cu 6-10% din greutatea corporală;

III – diareea acută severă cu SDA, echivalentă ≥10% din greutatea corporală.

Se înţelege că la tabloul clinic al unui sugar sau copil cu diaree acută se adaugă şi semnele clinice de deshidratare acută (SDA):

– forme uşoare (SDA <5%) – sete vie, fontanela anterioară uşor deprimată, mucoase uscate;

– forme medii (SDA 6-10%) – scădere evidentă în greutate, agitaţie, ochi încercănaţi, facies „indispus", fontanela anterioară deprimată, pliu abdominal „leneş";

– formele severe (SDA ≥10%) – se realizează un tablou clinic particular ce necesită un tratament specific, cunoscut la sugar şi copilul mic sub numele de „toxicoză de exicaţie" sau „toxicoză anhidremică", care va fi prezentat la subcapitolul „Sindromul de deshidratare acută".

Diagnostic. Acesta se realizează în etapa clinică pe baza datelor anamnestice, a particularităţilor scaunelor diareice precum şi pe consecinţele acestora asupra organismului (SDA, stare toxiinfecţioasă, vărsături etc.) şi pe datele de laborator absolut necesare pentru certitudinea diagnosticului etiologic.

Diagnosticul în etapa clinică. Se recomandă o abordare fiziopatologică a pacienţilor cu diaree infecţioasă acută, ceea ce permite un diagnostic etiologic prezumptiv şi implicit un tratament mai adecvat în urgenţă. Probabil că metoda cea mai practică este să se facă o delimitare a agenţilor patogeni după organul ţintă afectat, respectiv porţiunea superioară a intestinului subţire sau afectarea intestinului gros, în raport cu manifestările clinice dominante (tabelul 10.XV). Bacteriile enterotoxigene (E. coli, v. holeric), virusurile şi, dintre paraziţi, Giardia lamblia sunt exemple de agenţi patogeni care afectează intestinul subţire şi determină diaree apoasă, care poate duce la instalarea mai mult sau mai puţin rapidă, în funcţie de numărul scaunelor, a sindromului de deshidratare acută. Acestea reprezintă particularităţile clinice ale diareilor acute de tip enterotoxigen (cu excepţia infestării cu Giardia lamblia). Examenul microscopic al scaunelor (coprocitograma) arată absenţa elementelor celulare, respectiv a eritrocitelor şi leucocitelor.

TABELUL 10.XV

MANIFESTĂRI CLINICE ALE GASTROENTERITELOR INFECŢIOASE

Manifestări clinice	*Localizarea infecţiei*	
	Intestin subţire	*Intestin gros*
Agenţi patogeni	Vibrionul holeric E. coli (ETEC, EPEC) Rotavirus, Virus Norwalk Giardia	Shigella E. coli (EIEC, EHEC) Entamoeba histolytica
Localizarea durerii	Zona mijlocie a abdomenului	Abdomenul inferior, rect
Volumul scaunului	Mare	Mic
Tipul scaunului	Apos	Mucos
Sânge în scaun	Rar	Obişnuit
Leucocite în scaun	Rar	Obişnuit (cu excepţia amoebiazei)
Rectocolonoscopia	Normal	Mucoasa friabilă cu aspect hemoragic

Bacteriile care au ca ţintă intestinul gros sunt de tip enteroinvaziv şi determină un sindrom clinic caracterizat prin scaune mucopiosanguinolente. Exemplul cel mai fidel este dat de infecţia cu Shigella. Durerile rectale (tenesmele) sunt caracteristice şi indică ferm implicarea colonică în procesul infecţios. În prima zi scaunele pot avea caracter apos, însă ulterior, în zilele următoare de boală ele au un volum relativ mai mic şi adeseori conţin sânge şi mucus. Acestea sunt particularităţile clinice ale diareei acute de tip enteroinvaziv. *Examenul microscopic* al scaunului arată de obicei prezenţa eritrocitelor şi leucocitelor în număr mare. *Proctoscopia* arată o mucoasă friabilă cu ulceraţii şi hemoragie difuză. În această categorie de germeni patogeni intră şi Campylobacter şi E. coli (EIEC şi EHEC).

Există şi unii germeni patogeni care afectează în principal intestinul subţire dar pot invada adeseori şi colonul, un exemplu în acest sens realizându-l germenii din grupul Salmonella şi Yersinia. Clinic se prezintă de regulă ca o diaree apoasă, dar, în funcţie de localizarea infecţiei, are o paletă largă de manifestări de la diareea acută cu deshidratare până la o colită francă.

Vibrionul holeric se prezintă sub diferite tablouri clinice în funcţie de virulenţa speciei infectante.

Entamoeba histolytica invadează intestinul gros producând o diaree de tip invaziv cu particularitatea unui număr mic de leucocite polimorfonucleare în scaun, deşi ocazional se pot găsi macrofage.

Diagnostic de laborator. Diagnosticul etiologic al diareei infecţioase este obţinut în principal prin studiul specimenului fecal, folosind culturi bacteriologice, culturi virale sau examinarea directă cu microscopul electronic a particulelor virale şi identificarea antigenelor agentului patogen (virusuri, bacterii, paraziţi sau toxine). Reacţia în lanţ a polimerazei (PCR) poate identifica unii germeni patogeni prezenţi în specimenul de scaun. Prin tehnici de imunodiagnostic se pot detecta rapid în specimenele de scaun v. holeric 01 şi 0139. Deşi unele boli pot fi diagnosticate prin creşterea titrului de anticorpi în ser, această metodă este de regulă retrospectivă şi deseori imprecisă.

Culturile bacteriene din scaun în majoritatea cazurilor sunt negative, pentru că sunt solicitate în mod inutil atunci când probabilitatea unei culturi pozitive este extrem de scăzută. Procentul culturilor pozitive din scaunele diareice poate fi crescut dacă sunt utilizate criteriile predictive clinice: prezenţa scaunelor diareice la contacţi, febră, prezenţa convulsiilor la debutul diareei, vărsături, dureri abdominale, tenesme, diarei mucopiosanguinolente sau prezenţa leucocitelor PMN în scaun. Numărul culturilor pozitive creşte şi mai mult dacă se ţine cont de antecedentele patologice, istoricul bolii, grupul de vârstă şi sezon. Dacă s-a decis efectuarea coproculturii, aceasta va fi orientată în principal pentru a identifica: Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia şi E. coli 0157:H7. Depistarea tipurilor enteropatogene sau enteroinvazive de E. coli necesită laboratoare specializate, iar pentru identificarea formelor aderente de E. coli este necesară biopsia intestinală. Chiar şi la cazurile spitalizate de dizenterie, coproculturile pozitive sunt între 40-60% din cazuri.

Un studiu personal pe 200 cazuri de sugari şi copii mici internaţi într-o secţie de diaree a relevat un procent pozitiv al coproculturilor bacteriene doar în 8,5% din cazuri. Toate acestea cresc deosebit de mult costul unei coproculturi pozitive. În S.U.A., în epidemii de gastroenterită, numai în 50% din cazuri s-a confirmat etiologia; la pacienţi cu diaree severă, coproculturile standard au fost pozitive în 27-43%, atingând 58% doar prin folosirea celor mai avansate tehnici de diagnostic. Toate aceste date sugerează că majoritatea cazurilor de diaree acută sunt determinate de germeni patogeni ce rămân neidentificaţi. Durata până la obţinerea rezultatelor în cazul unei coproculturi standard este de cel puţin 48-72 ore, la

care se mai adaugă 24 ore pentru determinarea sensibilității germenilor la antibiotice (antibiograma).

Pe lângă creşterea costurilor, aceasta face ca rezultatul unei coproculturi pozitive să sosească prea târziu pentru a mai fi utilă într-un anumit caz de diaree acută care, în acest interval de timp, de obicei este vindecată. Această coprocultură „clasică" rămâne valoroasă din punct de vedere practic mai mult pentru studierea epidemiologică a succesiunii cazurilor într-o epidemie de diaree într-o colectivitate.

Cu toate aceste imperfecţiuni ale coproculturii standard, noi continuăm să o recomandăm în toate cazurile de diaree acută spitalizate şi la un număr important din cele tratate ambulator. În figura 10.12 sunt prezentate criteriile pe baza cărora se ia decizia pentru efectuarea examenului bacteriologic al scaunului într-un caz de diaree acută.

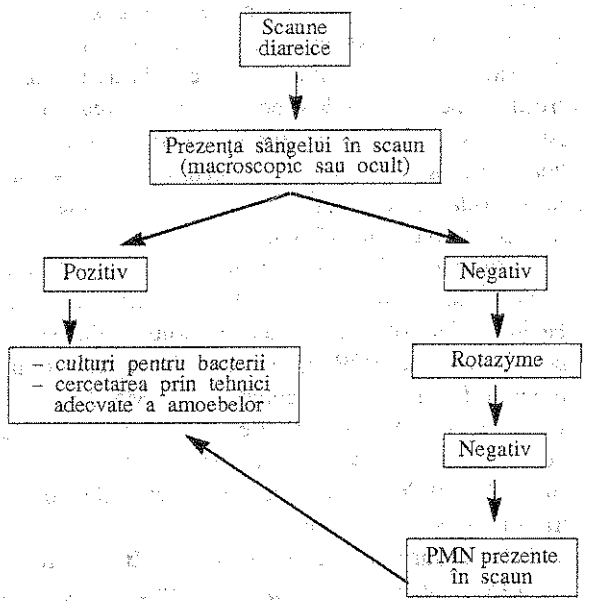


Fig. 10.12 – Decizia pentru examenul bacteriologic în diareea acută infecţioasă (după Claude C. Roy, A. Silverman, D. Alagille: Pediatric Clinical Gastroenterology, ed. a 4-a, 1995, p. 227).

Examenul coproparazitologic se poate efectua în mod uzual tot din specimenul de scaun, în laboratoarele „clasice".

Identificarea rotavirusurilor: se poate efectua în multe ţări unde există tehnicile de identificare a rotavirusurilor uzuale: microscopia cu imunofluorescenţă sau testul ELISA (kitul Rotazyme), care însă poate da rezultate fals pozitive sau fals negative ce trebuie interpretate în contextul clinicoepidemiologic.

Coprocitograma este o tehnică uzuală care stabileşte un diagnostic prezumptiv în diareea infecţioasă ca urmare a examenului microscopic al scaunului. Specimenul de scaun în cantitate mică este întins pe lamă şi colorat cu două picături de albastru de metilen (se poate examina aceeaşi lamă înainte de colorare pentru protozoare şi alţi paraziţi). Se vor observa şi leucocitele PMN şi eritrocitele. Germenii patogeni enteroinvazivi determină prezenţa leucocitelor PMN în număr mare ce se observă cu uşurinţă pe fiecare câmp microscopic alături şi de eritrocite. Testul se consideră pozitiv dacă există un număr de PMN mai mare de 10 pe câmp sau mai mare de 5 pe câmpul microscopic în condiţiile în care examinarea se face cu un obiectiv de putere mai mare (× 40).

Se consideră că prezenţa leucocitelor în scaun are o mai mare valoare predictivă pentru etiologia bacteriană a gastroenteritei infecţioase, în special a celei la care invazia bacteriană este asociată cu distrucţia celulelor epiteliale.

Bacteriile cu acţiune enterotoxigenă, virusurile şi bacteriile care determină toxinfecţiile alimentare, toate asociind scaune diareice apoase, prezintă puţine elemente celulare în scaun şi coprocitograma rămâne de regulă „negativă".

Anumiţi germeni patogeni produc însă manifestări variabile la examenul microscopic al scaunului diareic, în funcţie de proprietăţile invazive ale speciei respective şi de gradul de implicare a colonului. Această categorie de germeni, în care intră Salmonella, Yersinia, V. parahemolyticus, ca şi colita pseudomembranoasă cauzată de Clostridium difficile, au semne nepredictive în ceea ce priveşte elementele celulare din scaun.

Majoritatea cazurilor prezintă o îngroşare inflamatorie profuză a epiteliului şi prezenţă de eritrocite şi ocazional de leucocite PMN. O exacerbare a colitei ulcerative poate produce o mare descărcare de leucocite şi eritrocite în scaun, ceea ce face ca la examenul macroscopic să semene cu dizenteria bacilară (vezi tabelul 10.XV).

Diferenţierea între dizenterie şi colita ulcerativă. Două aspecte diferenţiază dizenteria de un atac acut de colită idiopatică ulcerativă: coproculturi pozitive pentru germeni patogeni şi evoluţia autolimitată fără recădere. Totuşi coproculturile pozitive sunt relativ

reduse în dizenterie, fiind întâlnite numai la 40-60% din cazurile raportate. Criteriul de diagnostic reprezentat de „evoluţia autolimitată fără recădere" este valabil de obicei când un pacient are istoric cu atacuri repetate cu colită dizenterică, ceea ce nu este realizat şi la primul atac de colită ulcerativă idiopatică (vezi „Boala inflamatorie intestinală").

Examenul histopatologic al mucoasei rectale sau colonice obţinute prin biopsie endoscopică poate fi de ajutor în primele 4 zile de la debutul simptomelor.

Atât în dizenterie, cât şi în forma acută de colită idiopatică se observă modificări asemănătoare ale mucoasei: edem, neutrofile în lamina propria şi criptită superficială cu prezervarea structurii normale a criptei. Totuşi, în colita ulcerativă idiopatică se observă semne de cronicitate, cum sunt distorsiunile criptelor şi prezenţa plasmocitelor în lamina propria, cu tendinţă de extensie spre baza mucoasei.

Criptita focală şi creşterea moderată a celularităţii în lamina propria s-au găsit însă atât în dizenteria bacteriană, cât şi în colitele idiopatice, ceea ce poate duce la confuzii. În practica clinică, principala problemă de diagnostic o pune un pacient cu colită acută severă, care evoluează în general de câteva zile şi care nu a răspuns la tratamentul cu antibiotice. Tratamentul prezumptiv trebuie să includă fluoroquinolone pentru germenii patogeni şi metronidazol pentru protozoare.

Decizia de a recurge la alte tratamente, cum sunt corticosteroizii, depinde de diferenţierea dintre cele două boli şi aceasta poate să nu fie posibilă doar pe baza coproculturilor şi a semnelor histologice. Până în prezent, această dilemă nu este încă rezolvată. În figura 10.13 prezentăm un algoritm pentru diagnostic, care ajută la decizia ca un pacient să fie tratat simptomatic şi care necesită studii în scop diagnostic şi ulterior tratament specific. După unele cercetări, aproximativ 90% dintre cazurile cu diaree acută intră în categoria celor care nu necesită precizarea etiologiei şi nici tratament specific.

Principii de tratament. Rezolvarea sindromului de deshidratare acută reprezintă şi trebuie să fie prima preocupare a medicului într-o diaree acută, aceasta fiind urmată de realimentare concomitent cu stabilirea unui tratament etiologic şi eventual a unui tratament simptomatic. În cele mai multe cazuri, dat fiind predominanţa etiologiei virale, cea mai frecvent întâlnită, acest tratament etiologic nu este necesar sau, mai corect, el nu există în mod practic.

În lumina celor expuse, planul terapeutic al unei diarei acute se formulează astfel:

1. Reechilibrarea hidroelectrolitică.
2. Realimentarea, respectiv dieta continând proteine.
3. Tratamentul etiologic (dacă este cazul).
4. Tratamentul simptomatic (neobligatoriu).

Se vor avea în vedere desigur şi bolile asociate, eventualele handicapuri biologice sau complicaţiile ce pot surveni.

Reechilibrarea hidroelectrolitică are un caracter de urgenţă şi se ia în considerare în toate cazurile de diaree acută la sugar, indiferent de etiologia lor.

Pentru formele uşoare de diaree, cu deshidratare acută 0-10%, care au toleranţă gastrică bună (nu varsă), se are în vedere reechilibrarea hidroelectrolitică pe cale orală.

Pentru formele medii cu intoleranţă gastrică, ca şi pentru formele severe de diaree acută (SDA >10%) sau/şi debaclu diareic, reechilibrarea hidroelectrolitică pe cale endovenoasă este obligatorie şi aceasta se va realiza în spital sau în altă unitate medico-sanitară, cel puţin în primele 12-24 ore (după metoda „spitalului de zi") sau, în cele mai multe cazuri, până la 72 ore.

Reechilibrarea hidroelectrolitică pe cale orală. În formele uşoare şi medii de diaree acută, reechilibrarea hidroelectrolitică se face cu soluţii hidroelectrolitice de tip gesol (ORS), în regim de urgenţă, după următoarea formulă recomandată de OMS (tabelele 10.XVI, 10.XVII): în primele 4-6 ore (cel mai frecvent în primele 4 ore) se recomandă gesol în cantitate de 10-20 ml/kg/oră, în funcţie de forma uşoară sau medie de boală.

Altă formulare a acestei recomandări poate fi făcută astfel: gesol 50-100 ml în primele 4 ore în funcţie de forma clinică de boala uşoară sau medie. Ulterior se va administra gesol, 50 ml sub vârsta de 2 ani sau 100 ml peste vârsta de 2 ani, pentru fiecare scaun diareic emis, până la vindecare. Atenţie: nu se vor depăşi 2/3 gesol din raţia de lichide/24 ore, restul de 1/3 fiind ceai sau soluţie de glucoză 5% (vezi tabelele 10.X şi 10.XI). Din experienţa noastră, dintre soluţiile nefiziologice (cola, seven-up, suc de mere, suc de portocale, ceai etc.) nu recomandăm decât ceaiul.

În continuare, urmează etapa a II-a a tratamentului, şi anume realimentarea.

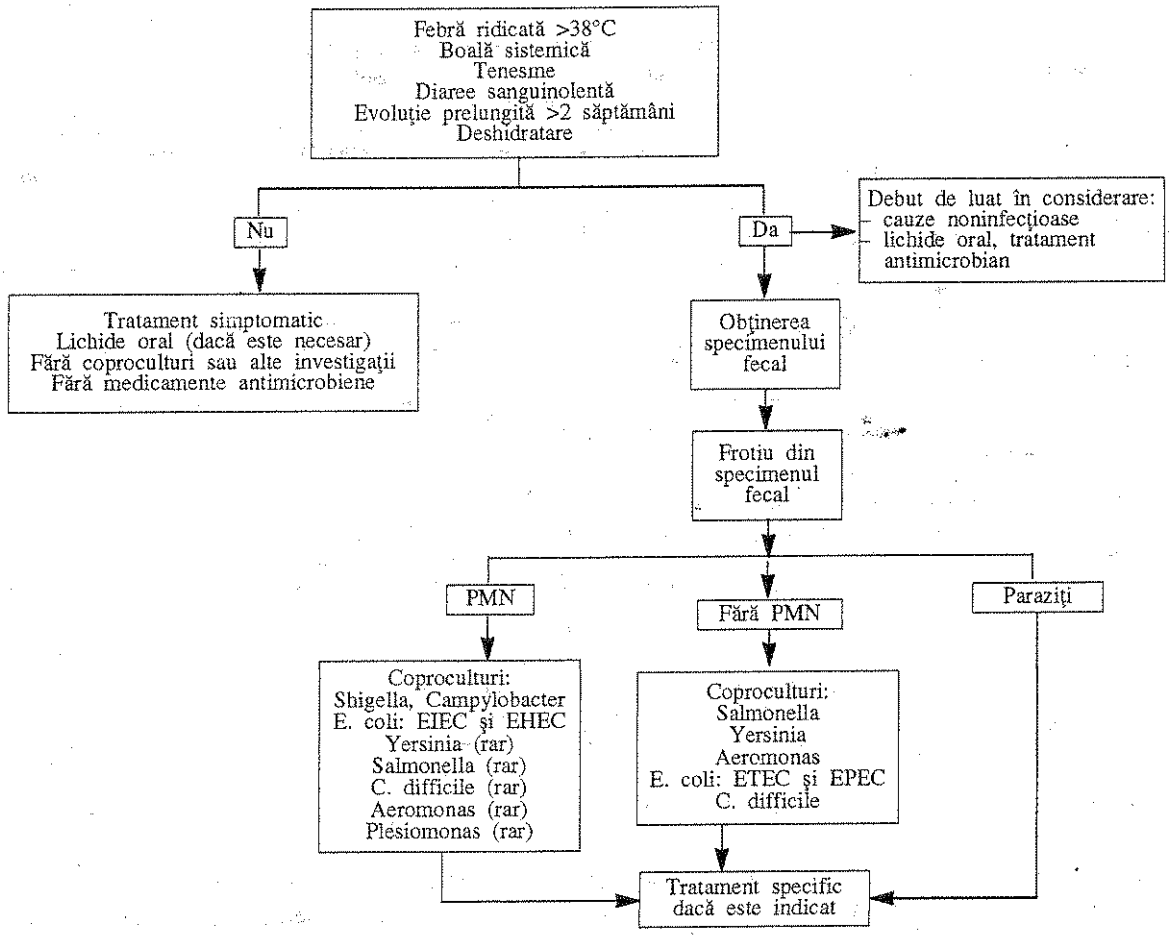


Fig. 10.13 – Algoritm pentru diagnostic şi tratament în gastroenterocolita acută infecţioasă (după Sleisenger şi Fortrant: Gastrointestinal and Liver Diseases Pathophysiology, Diagnosis, Management, 1998, p. 1620).

Realimentarea. Considerăm necesar ca realimentarea să se facă cu un preparat sau aliment dietetic i nu cu lapte de vacă diluat 1/2 sau lapte praf integral, cum recomandă OMS pentru ţările în curs e dezvoltare. De asemenea, nu credem că este pruent şi nu recomandăm ca realimentarea imediată, upă un episod acut diareic, să se facă în toate caurile cu alimentaţie completă corespunzătoare vârtei, deoarece (cel puţin în unele cazuri), diareea acuă are o evoluţie mai prelungită, existând pericolul voluţiei către o diaree cronică. Excepţie de la aceasă conduită o reprezintă sugarul alimentat natural în rimele 5-6 luni, la care recomandăm menţinerea limentaţiei la sân „la cerere", fără rezerve, chiar acă a survenit o diaree acută la un moment dat.

Sugarii sub vârsta de 5-6 luni, care au o alimentaţie exclusiv sau predominant lactată: noutatea apare în două elemente: momentul introducerii preparatului dietetic şi cantitatea, în sensul că – în acord cu recomandările OMS – începem realimentarea după 4-6 ore de reechilibrare hidroelectrolitică pe cale orală şi facem realimentarea cu lapte dietetic (lapte fără lactoză pentru sugari), cu cantităţi mult mai mari decât în mod clasic, adică cu câte 40-50% din masa respectivă, restul (completare de 60-50% din masă) – în acord cu tradiţia europeană şi românească – se face cu alimentul de tranziţie: morcov, arobon, mucilagiu de orez (după caz). În continuare, se creşte preparatul dietetic cu 30-40% din cantitate pe masă, astfel încât în 2-3 zile am ajuns la ra-

TABELUL 10.XVI

SOLUŢII PENTRU REHIDRATARE ORALĂ
(după Sautosham M. and Greenough W.B.: Oral rehidration therapy: A global perspective. J. Pediatr. 1991; 118-544, modificat)

Componente	*Formula OMS (Gesol)*	*Ricelyt*[1]	*Pedialyte*[2]	*Rehydralyte*[3]	*Ceralyte*[4]	*ORS fiziologic preparat la domiciliu*[5]
Sodiu (mEq/l)	90	50	45	75	70	-
Potasiu (mEq/l)	20	25	20	20	20	-
Clor (mEq/l)	80	45	35	65	60	-
Citrat (mEq/l)	30	34	30	30	30	-
Glucoza (g/l)	20	-	25	25	-	-
Sirop de orez solidificat (g/l)		30			40	-
Costul mediu		4,09 $	4,06 $		1,00 $	-

[1] Mead Johnson, Evansvill, I.N.
[2] Ross Laboratoires, Columbus, OH.
[3] Nu este disponibil în majoritatea farmaciilor; se obţine prin comandă specială.
[4] Disponibil sub formă de pachete cu pulbere ce trebuie reconstituit în 1 l apă potabilă.
[5] Se adaugă 3/4 de linguriţă de sare, 1 linguriţă de bicarbonat, 4 linguriţe de zahăr şi 250 ml suc de portocale la 1000 ml H_2O; în lichidele clare buvabile sursa de hidraţi de carbon este în mod obişnuit o asociere de glucoză şi fructoză.

TABELUL 10.XVII

REHIDRATAREA ORALĂ CU SOLUŢIE GESOL (OMS)

Vârsta	*LUNI*			*ANI*			
	2-4	6 8	10 12	18	3	4 6 8	15 Adult
Greutatea (kg)	3-5	7 9	11	13	15	5 30	16 50
Doze: ml pt. 4-6 ore	200-400	400-600	600-800	800	1000	1000-2000-2000	2000-4000

ţia completă, urmând ca după normalizarea scaunelor să se treacă la alimentaţia corespunzătoare vârstei (vezi capitolul 4 „Nutriţie şi alimentaţie").

Sugarii în vârstă de peste 6 luni: realimentarea începe de asemenea precoce, adică după 4-6 ore de reechilibrare hidroelectrolitică pe cale orală şi cu cantităţi mai mari, respectiv mese integrale compuse din alimente recunoscute ca având efecte antidiareice: 2 mese orez pasat + 30 grame brânză de vaci + 5% zahăr; 1-2 mese supă de morcov + carne mixată + 5% zahăr; 1-2 mese lapte dietetic (sub- sau delactozat şi cu reducerea grăsimilor) sau lapte corespunzător vârstei pentru formele uşoare de diaree acută. La acestea, se mai recomandă în plus soluţie gesol 50 ml pentru fiecare scaun diareic sub vârsta de 2 ani sau 100 ml gesol pentru fiecare scaun diareic peste vârsta de 2 ani. Dacă sugarul necesită mai multe lichide, acestea se vor da ad libitum sub formă hipotonă, respectiv ceai + 5% zahăr. Pentru a evita supraîncărcarea osmolară, doar 2/3 din lichidele ingerate vor fi reprezentate de gesol şi vor fi respectate cu stricteţe cantităţile corelate cu vârsta şi greutatea din tabelul 10.XIII. Restul de lichide vor fi lichide hipotone: ceai + 5% zahăr sau glucoză 5%. După normalizarea scaunelor, se trece la alimentaţia corespunzătoare vârstei în 1-2 zile.

Pentru un sugar alimentat natural care are diaree, recomandăm menţinerea în continuare a copilului la sân (la cerere, oprirea alimentaţiei la sân fiind contraindicată) şi, totodată, administrarea de gesol 50 ml pentru fiecare scaun modificat până la normalizarea acestora.

Tratamentul etiologic şi simptomatic specific:

– *Tratamentul etiologic*, recomandat de la primul contact cu bolnavul, intră în discuţie, în lumina datelor prezentate, doar în formele enteroinvazive de diaree acută bacteriană. Aceasta constă în recomandarea de antibiotice şi/sau chimioterapice cu administrare orală, pe care medicul le alege în funcţie de experienţa pe care o are (tabelul 10.XVIII). Dacă, după 72 ore, coprocultura şi antibiograma indică un alt medicament şi dacă diareea nu s-a

TABELUL 10.XVIII

TRATAMENTUL ANTIMICROBIAN ÎN GASTROENTEROCOLITELE ACUTE INFECŢIOASE

Etiologie	*Antibioticul recomandat în formele simptomatice de boală*	*Medicaţia alternativă*
Shigella	Ampicilină 50-100 mg/kg/zi divizată în 4 prize la 6 ore p.o. – 5 zile TMP-SMX – 10 mg/kg/zi TMP şi 50 mg/kg/zi SMX – 5 zile p.o.	Fluoroquinolone sau acid nalidixic
Clostridium difficile	Metronidazol 21 mg/kg/zi (maxim 1 500 mg) divizat în 3 prize la 8 ore timp de 7-10 zile p.o. Vancomicină 20 mg/kg/zi (maxim 500 mg divizată în 4 prize la 6 ore timp de 7-10 zile, p.o.)	
Diareea călătorilor (EPEC, EAggEC şi DAEC la sugari; EIEC)	Ciprofloxacin 30 mg/kg/zi divizat în 2 prize la 12 ore, 3 zile, p.o. TMP-SMX ca la Sbigella	Alte fluoroquinolone
Febra tifoidă	Cloramfenicol 40 mg/kg/zi divizat în 4 prize i.v. sau p.o. timp de 14 zile	Amoxicilină 50-100 mg/kg/zi divizată în 4 prize la 6 ore timp de 14 zile Ciprofloxacin TMP-SMX Cefalosporină de generaţia a III-a
Holera	Tetraciclină 40 mg/kg/zi divizată în 4 prize la 6 ore (maxim 4 g/zi) timp de 2 zile	TMP-SMX, Norfloxacin, Furazolidon
Salmonella (cazuri atipice)	Ampicilină 50-100 mg/kg/zi divizată în 4 prize timp de 10-14 zile p.o. sau i.v. TMP-SMX – 8 mg/kg/zi TMP şi 40 mg/kg/zi SMX divizat în 2 prize la 12 ore timp de 14 zile	Ciprofloxacin
Amebiaza	Metronidazol 30 mg/kg/zi divizată în 3 prize la 2 ore timp de 10 zile p.o. Iodoquinal Paramomicină	Tetraciclină p.o. 14 zile şi Dehydraemetine 0,5-0,75 mg/kg (max. 90 mg/zi) i.m. la 12 ore timp de 5 zile
Giardiaza	Metronidazol 10-20 mg/kg/zi divizată în 3 prize la 8 ore timp de 5 zile p.o.	Quinacrine HCl[1] Furazolidon Paramomicină
Campylobacter	Eritromicină 40 mg/kg/zi (maxim 1 g /zi în 4 prize la 6 ore timp de 7 zile p.o.)	Ciprofloxacin
Yersinia	Fluoroquinolone, TMP-SMX, Cloramfenicol	Aminoglicozide, Tetracicline
Aeromonas	TMP-SMX, cefalosporină de generaţia a III-a	Tetracicline Cloramfenicol
Vibrionii specifici nonholerici	Tetracicline	

[1] Nu se recomandă în general datorită cercetărilor cu rezultate imprecise sau nestudiate, cu excepţia gazdelor imunocompromise sau bacteriemie sau cu o formă severă de boală şi la care diagnosticul microbiologic a fost stabilit în 72 ore.
TMP-SMX: trimetroprim-sulfametoxazol; EPEC: E. coli enteropatogen; DAEC: E. coli difuz aderent; EIEC: E. coli enteroinvaziv; EHEC: E. coli enterohemoragic; ETEC: E. coli enterotoxigen; EAggEC: E. coli enteroagregant.

rezolvat între timp, poate fi schimbat preparatul recomandat iniţial. Totodată, prin coprocultură, se verifică în ce măsură copilul a rămas sau nu purtător de germeni şi se va acţiona în consecinţă. În formele enterotoxigene, nu se începe tratamentul antibacterian sau chimioterapic.

– *Tratamentul simptomatic specific* se referă la utilizarea antidiareicelor. Împărtăşim punctul de vedere al organismelor specializate în gastroenterologie ale OMS, că medicaţia antidiareică de tip loperamid (Imodium etc.) este contraindicată în diareea acută în special de tip enteroinvaziv şi nu o recomandăm.

Dacă, totuşi, se recomandă loperamid în doză de 0,8 mg/kg/24 ore în formele enterotoxigene de diaree acută, ţinând cont de contraindicaţia de a fi

administrat sub vârsta de 2 ani, este prudent să se asocieze obligatoriu un antibiotic (de preferat ciprofloxacin).

Singurul tratament simptomatic pe care l-am recomandat şi l-am experimentat cu succes, în sensul că a fost bine tolerat şi a scurtat cu aproximativ 24 ore evoluţia diareilor acute la sugar, a fost smectita (preparatul Smecta), în doză de 1,5 g (1/2 plic), de 1-2 ori/zi în aliment sau în 50 ml de ceai + 5% zahăr, timp de 3 zile.

Forme clinicoetiologice de diaree acută

• Diarei bacteriene

Diareile acute provocate de bacterii se împart din punct de vedere fiziopatologic în două tipuri: tip enterotoxigen şi tip enteroinvaziv.

Diarei acute de tip enterotoxigen

Prototipul germenului patogen care determină diaree acută enterotoxigenă este vibrionul holeric. Un tablou clinic asemănător, cu „diaree de tip holeriform", îl poate determina şi E. coli enterotoxigen (ETEC). Aceşti germeni patogeni elaborează enterotoxine de tip citotonic care determină deshidratare prin diaree apoasă. Diareea cauzată de vibrionul holeric şi ETEC au următoarele caracteristici:

1. „Boala" constă în întregime din pierderea intestinală de apă, provocată de acţiunea enterotoxinei asupra celulelor epiteliale de la nivelul intestinului subţire.

2. Germenul patogen nu invadează suprafaţa mucoasei intestinale, el colonizează intestinul subţire proximal, ataşându-se de celulele epiteliale şi elaborează o enterotoxină. Arhitectura mucoasei rămâne intactă, fără semne de distrucţie celulară. Nu se complică cu bacteriemia.

3. Pierderea fecală este apoasă şi adeseori voluminoasă, producând semnele clinice ale deshidratării acute. Originea apei eliminate sub forma diareei apoase este porţiunea superioară a intestinului subţire, unde enterotoxina holerică acţionează cel mai intens.

Holera

Holera este o boală diareică severă care poate determina deshidratare şi moarte în câteva ore de la debut. „Debitul" scaunelor poate depăşi 1 l/oră realizând o eliminare fecală zilnică de 15-20 l, dacă este realizată înlocuirea parenterală a apei pierdute. Pacientul cu boală acută are semne accentuate de deshidratare: elasticitatea tegumentelor scăzută, turgor flasc, „mâini de spălătoreasă", puls periferic absent, reducerea funcţiei renale şi şoc hipovolemic. Astfel, se poate spune pe drept cuvânt că „holera este o boală care începe cu ceea ce alte boli sfârşesc – cu moartea".

Holera este prototipul diareei enterotoxigene. Importanţa sa derivă nu neapărat din incidenţa sa, pentru că holera este limitată în anumite zone ale lumii şi tinde să survină în epidemii, cât din rolul său ca model de diaree secretorie.

Fiziologia şi fiziopatologia intestinului au fost înţelese cel mai bine prin studierea aprofundată a holerei, mai mult decât orice boala infecţioasă intestinală. Programele de tratament au fost elaborate ca urmare a studierii holerei, inclusiv regimul de rehidratare orală; enterotoxina a fost purificată; imunologia şi epidemiologia au fost clarificate, au fost elaborate şi dezvoltate programe de vaccinare.

Interesul pentru holeră s-a reînnoit ca rezultat al epidemiei masive din ianuarie 1991 din Peru, care a determinat peste 300 000 cazuri de boală în decurs de 1 an. Epidemia a implicat rapid multe ţări din America Centrală şi de Sud, cu cazuri raportate şi în Nordul Mexicului.

În prezent holera se pare că a devenit endemică în majoritatea Americii Latine.

Etiologie. Cauza determinantă a bolii este vibrionul holeric care elaborează toxina holerică. V. holeric este un microb gramnegativ, aerob, mobil, scurt, ca un baston curbat. Principala cauză a epidemiilor de holeră este v. holeric enterotoxigen care aglutinează în prezenţa antiserului 01. Există două biotipuri majore de v. holeric 01: clasic şi El Tor. Manifestările clinice ale bolii sunt similare în cele două biotipuri, deşi, de regulă, infecţiile cu El Tor sunt mai moderate.

Serotipul antigenic este identificat de antigenul somatic. Serotipurile majore implicate în producerea manifestărilor clinice ale bolii sunt Inaba şi Ogawa;

există (mai rar) şi al treilea tip, denumit Hikojima. Tipul El Tor Inaba este responsabil de epidemia din America de Sud.

Există de asemenea un tip unic de v. holeric 01 care determină existenţa endemică a bolii de-a lungul Golfului Coastelor S.U.A. Recent a fost descris un nou tip enterotoxigenic non-01, numit v. holeric 0139 Bengal, care a fost responsabil de o epidemie ce a început în Sudul Indiei şi în Bangladesh la sfârşitul anului 1992, de unde s-a extins rapid în multe alte ţări din sud-estul Asiei. Acest tip a fost clasificat ca un nou serogrup pentru că el nu reacţionează cu antiserul serogrupului 138 cunoscut anterior. Deşi foarte apropiat de v. holeric 01 El Tor, tipul Bengal diferă de acesta prin expresia polizaharidului capsular, prezenţa unui antigen O distinct şi rezistenţa „in vitro" la acţiunea bactericidă a serului uman normal.

Toxina holerică: toate tipurile sălbatice de v. holeric (inclusiv serotipul 0139) elaborează aceeaşi enterotoxină, şi anume o moleculă de natură proteică cu greutatea moleculară de 84 000 daltoni. Asemănător cu toxina diferică, ea este compusă din 2 tipuri de subunităţi. Fiecare moleculă de toxină conţine 5 subunităţi „B" care încercuiesc o singură subunitate „A". Subunitatea „B" este responsabilă de legarea de receptorul mucoasei. Subunitatea „A" este responsabilă de legarea şi activarea adenilat ciclazei, localizată în interiorul membranei celulare. A fost descrisă şi o a II-a toxină cu greutatea moleculară de 10-30 kd, termolabilă. Această toxină alterează permeabilitatea intestinală, acţionând pe joncţiunea îngustă a epiteliului intestinal şi este denumită ZOT *(Zonula occludens toxin).*

Epidemiologie. Ţările vestice au fost practic lipsite de epidemii de holeră începând din secolul al XIX-lea. În acest timp, când holera s-a răspândit în întreaga lume, au fost raportate 6 pandemii şi în prezent evoluează a VII-a epidemie. Această epidemie a început în anul 1961, iniţial în Indonezia, apoi s-a extins pe subcontinentul indian şi Orientul Mijlociu, pentru ca, în final, să străbată continentul african cuprinzând întreaga regiune. În 1991 s-a extins spre America de Sud. Germenul responsabil de actuala pandemie este un biotip El Tor. Boala este în general moderată faţă de tipul clasic 01 şi are o incidenţă ridicată a formelor inaparente de infecţie. Tipul Bengal 0139 poate fi cauza celei de-a VIII-a pandemii, în care caz două pandemii vor evolua simultan, ceea ce va constitui un eveniment unic în istoria acestei boli.

Holera survine sporadic de-a lungul Golfului Coastei din S.U.A., cu precădere în Texas şi Louisiana. Dintre milioanele de americani care au călătorit în zonele endemice ale lumii, au fost raportate numai 41 cazuri în perioada 1961-1990. Epidemia recentă din America de Sud a avut ca rezultat o creştere tranzitorie a numărului de cazuri importate. Epidemia din America de Sud ce a început în Peru, în 1991, a determinat peste 65 000 cazuri în primele 20 luni. Boala a survenit la toate grupele de vârstă deoarece populaţia nu avea anticorpi protectori. Aproximativ 15 000 până la 20 000 cazuri de holeră au fost raportate în fiecare săptămână în centrul epidemiei, incidenţa naţională fiind de 1/1 000. Cauzele care au determinat această epidemie explozivă au fost apa potabilă nefiartă, fructele şi legumele nespălate, alimentele şi apa procurate din comerţul stradal.

Epidemia cu v. holeric 0139 Bengal a început în sudul Indiei şi în Bangladesh la sfârşitul anului 1992 şi a afectat cu precădere adulţii. Tabloul clinic a fost virtual identic cu cel provocat cu infecţia cu v. holeric 01. Diareea severă cu aspect tipic de holeră s-a observat şi la voluntarii care au ingerat v. holeric 0139 Bengal.

Vehiculele majore care diseminează holera sunt reprezentate de apă şi alimentele contaminate. Infecţia prin contact direct de la persoană la persoană nu este obişnuită şi este o eventualitate rară ca medicii şi surorile medicale, brancardierii, oamenii din laboratoare care vin în contact cu macroorganismul să dobândească pe această cale boala manifestă clinic. Cantitatea de germeni care este necesar să fie inoculată pentru a provoca boala este foarte mare, aproximativ 10^9 microorganisme. Chiar acest număr nu poate determina boală la o persoană sănătoasă care nu a luat bicarbonat sau o altă substanţă care să fi tamponat aciditatea stomacului. Persoanele cu aciditatea gastrică scăzută, adeseori asociată şi cu malnutriţie, sunt mult mai uşor de infectat decât cele cu aciditate normală.

Omul este unica gazdă pentru vibrionii holerici. Rata purtătorilor este de aproximativ 5% după o infecţie acută, deşi purtătorii pe termen lung sunt mult mai puţin obişnuiţi. Sediul vibrionilor holerici este vezicula biliară.

Patogenie. Tabloul clinic al sindromului holeric este cauzat în totalitate de acţiunea toxinei asupra celulelor epiteliului intestinal. Pierderea de apă în holeră se realizează în intestinul subţire. Zonele cele mai sensibile sunt porţiunea superioară a intestinului, în special duodenul şi partea proximală a jejunului; ileonul este mai puţin afectat iar colonul este de obicei capabil de absorbţie pentru că el este relativ insensibil la toxină. Holera este o formă „excesivă" de diaree asociată cu un volum mare de apă secretată în intestinul superior, care depăşeşte capacitatea de absorbţie a intestinului inferior. Toxina holerică creşte activitatea adenilat ciclazei, ceea ce are ca rezultat creşterea nivelului cAMP în mucoasa intestinală. Ea are o acţiune diferenţiată asupra celulelor mucoasei, având un efect direct asupra celulelor din cripte şi un efect antiabsorbant asupra celulelor de la nivelul vilozităţilor. Ataşarea v.

holeric de mucoasa intestinală este mediată de diferite componente de suprafaţă, inclusiv factorul fimbrial de colonizare, cunoscut ca „pirus toxine – care – glater" (TCP). Proteinele ataşate de TCP pot juca un rol important în producerea anticorpilor protectori.

Aspectul macroscopic al scaunelor în holeră seamănă cu „apa de orez", de unde şi denumirea de „scaune riziforme"; aceasta pentru că scaunele şi-au pierdut în totalitate pigmentul şi au devenit o apă limpede care conţine mici fragmente de mucus. Compoziţia electrolitică este izotonă cu plasma şi concentraţia proteinică este scăzută (tabelul 10.XIX).

TABELUL 10.XIX

COMPOZIŢIA ÎN ELECTROLIŢI A SCAUNELOR ÎN DIAREEA INFECŢIOASĂ CORELATĂ CU SOLUŢIILE DE REHIDRATARE ORALĂ

	Concentraţia în electroliţi (mOsm/l)			
	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-
Scaun				
holeră, adult	124	16	90	48
holeră, copil	105	27	92	32
nespecific, copil	56	25	55	14
Tratament intravenos				
Soluţie Ringer lactat	130	4	109	28[1]
Soluţie 5:4:1	129	11	97	44
Soluţie 2:1	141	–	94	47
Terapia de rehidratare orală formula OMS[2]	90	20	80	30

[1] Echivalent de la conversia lactatului.
[2] Adaos de glucoză 110 mOsm / l (20 g / l).

La examenul microscopic nu se observă celule inflamatorii; tot ceea ce se poate vedea este un mic număr de celule dispersate ale mucoasei.

Vibrionul holeric nu invadează suprafaţa mucoasei şi bacteriemia este virtual necunoscută în această boală.

Un specimen de mucoasă recoltat biopsic în timpul unei faze acute de holeră arată doar o deshidratare evidentă, cu menţinerea arhitecturii. Aceasta este în contrast cu leziunile invazive şi ulcerative determinate de Salmonella şi Shigella.

Tablou clinic. Ca şi în alte boli infecţioase, şi în cazul holerei există un spectru larg de manifestări, de la starea de purtător asimptomatic până la forme grave de boală cu deshidratare severă.

Stadiul iniţial este caracterizat prin vărsături şi distensie abdominală. Acesta este urmat rapid de diaree, care se intensifică în următoarele câteva ore prin eliminarea frecventă a unor mari volume de apă sub formă de scaune „riziforme". Toate semnele şi simptomele clinice sunt determinate de pierderea de apă şi electroliţi. Pacienţii care se prezintă cu o deshidratare severă şi şoc hipovolemic de obicei evoluează spre insuficienţă renală. Scaunul este izotonic cu plasma, deşi există o pierdere excesivă a potasiului şi bicarbonatului ce duce la instalarea acidozei hipokaliemice. Febra moderată poate fi prezentă, dar nu sunt semne de sepsis.

Reacţii imunologice. După faza acută a holerei, pot fi decelaţi anticorpi serici împotriva a două componente: anticorpi vibriocizi orientaţi împotriva antigenului somatic şi anticorpi antitoxină împotriva enterotoxinei. Expunerea la vibrioni fie în infecţia actuală, fie ca purtător asimptomatic determină o creştere a anticorpilor vibriocizi. În teren, rata cazurilor clinice este de aproximativ 0,25%; aceasta înseamnă că pentru fiecare caz clinic de holeră există aproximativ 400 persoane asimptomatice care au contact cu agentul patogen, ceea ce este demonstrat de creşterea titrului anticorpilor vibriocizi. Titrul anticorpilor vibriocizi creşte şi scade rapid şi, după 6 luni, doar 1% din pacienţi mai au nivele ridicate. În zonele cu endemicitate ridicată, cum este subcontinentul indian, nivelul titrului anticorpilor vibriocizi creşte cu vârsta. Protecţia este condiţionată de prezenţa actuală a unui nivel al anticorpilor vibriocizi. După aceste observaţii rezultă că holera acută este o boală în cea mai mare parte a copiilor mici, pentru că în primul rând aceştia sunt cei cărora le lipsesc anticorpii vibriocizi. Titrul anticorpilor antitoxină creşte ceva mai lent după infecţia acută şi rămâne crescut mai multe luni. Susceptibilitatea adulţilor în zonele endemice pentru tipul 0139 Bengal indică faptul că populaţia afectată este „naivă" din punct de vedere imunologic şi că expunerea anterioară la v. holeric 01 nu a realizat o protecţie imunitară încrucişată. Studiile pe voluntari au arătat însă că o infecţie cu serotipul 0139 Bengal realizează protecţie imunologică împotriva recurenţei bolii.

Tratament. Tratamentul holerei acute se bazează pe principiile fiziologice de restaurare a balanţei apei şi electroliţilor şi de menţinere a volumului intravascular. Aceasta se poate realiza cu soluţii pentru

administrarea intravenoasă sau cu soluţii pentru rehidratare orală ce conţin electroliţi în concentraţii izotone. O atenţie particulară trebuie acordată administrării de bicarbonat şi potasiu ce se pierd excesiv prin scaunele diareice din holeră. Soluţiile pentru rehidratare orală au fost folosite pentru tratamentul formelor uşoare şi medii de boală, fiind considerate de o utilitate deosebită în ţările în curs de dezvoltare. Agenţii antimicrobieni sunt utilizaţi ca măsură auxiliară în tratamentul holerei. Un tratament cu tetraciclină timp de 2 zile este eficient.

Tratamentul intravenos este indicat pentru pacienţii incapabili să fie trataţi pe cale orală. Prelungirea tratamentului la 4 zile nu s-a dovedit mai valoroasă. Medicaţia alternativă este reprezentată de TMP-SMX, furazolidon şi norfloxacin. Principiile terapeutice simple, care au în vedere înlocuirea pierderilor electrolitice şi tratamentul etiologic cu antibiotice pot salva multe vieţi. Aceste cunoştinţe sunt aplicate numai în ultimii 30 ani. Înainte de această perioadă mortalitatea în holeră era de 50-75%. Aplicarea acestor principii terapeutice a redus mortalitatea la adult sub 1%. Într-adevăr, rata mortalităţii în epidemia recentă din Peru a fost sub 1%. Copiii, totuşi, înregistrează încă o mortalitate de 3% până la 5% prin holeră, din cauza particularităţilor structurii hidroelectrolitice şi în special a reducerii apei de rezervă la copiii mici.

Vaccinarea antiholerică. Un vaccin antiholeric comercializat are la bază anticorpi împotriva antigenelor somatice ale celor două serotipuri majore ale v. holeric.

Majoritatea ţărilor nu au mai solicitat vaccinarea antiholerică pentru turiştii care le vizitează, din cauza limitei eficacităţii acestuia. Studii efectuate în Bangladesh au arătat că vaccinul este eficient în numai 70% din cazuri şi că această eficienţă durează numai 3 până la 5 luni. Vaccinul are eficacitate limitată în situaţii epidemice, din cauza momentului când s-au observat primele cazuri, după care întotdeauna infecţia este deja răspândită în comunitate. Aplicarea vaccinului trebuie făcută cu zile sau săptămâni înainte pentru a se produce imunitatea la copii. Subunitatea „B" a toxinei holerice a fost utilizată pentru producerea unui alt vaccin antiholeric ce îi creşte eficacitatea de la 53% la 62%, ceea ce indică o creştere limitată a protecţiei. Sunt în studiu câteva vaccinuri noi cu administrare pe cale orală care sunt realizate prin inginerie genetică.

Alţi vibrioni. În afară de vibrionii holerei, cel puţin alţi opt vibrioni au o importantă semnificaţie patologică. Aceşti germeni sunt holofilici (preferă concentraţii saline ridicate) şi sunt asociaţi în primul rând cu moluşte, cum sunt stridiile, crabii şi midiile. Unele specii pot produce diferite toxine, inclusiv enterotoxine, citotoxine şi hemolizine. Diversitatea toxinelor produse determină şi o diversitate de manifestări clinice, de la diareea apoasă deshidratantă până la dizenterie tipică. Unele specii pot penetra mucoasa intestinală şi pot realiza astfel o bacteriemie; altele sunt incriminate în producerea unor răni infectate apărute la înotătorii din apele oceanului.

Gastroenterita cu Escherichia coli

Escherichia coli reprezintă un grup de germeni gramnegativi componenţi majori ai microflorei intestinale normale la oameni şi animale. Deşi majoritatea speciilor aflate în intestin sunt lipsite de efecte nocive, altele posedă factori de virulenţă şi pot determina diaree.

Au fost identificate cel puţin 6 tipuri de E. coli cu acţiune patogenă în intestin (tabelul 10.XX).

Factorii de virulenţă ai acestora sunt producerea de toxină, aderenţa la celulele epiteliale şi capacitatea de invazie; fiecare din aceşti factori este codificat de elemente genetice specifice (respectiv de către plasmide – fragmente de ADN extracromozomial) sau de către gene cromozomiale.

Abilitatea E. coli de a produce enterotoxine este guvernată de plasmide. Diversele tipuri patogene de E. coli determină diareea acută cu caracter enterotoxigen – respectiv E. coli enteropatogen şi E. coli enterotoxigen, cât şi diaree enteroinvazivă determinată în principal de E. coli enteroinvaziv şi mai ales de E. coli enterohemoragic.

E. coli enteropatogen (EPEC). Acest subtip a determinat izbucniri epidemice severe de diaree în secţiile de nou-născuţi mai multe decade, a căror etiologie a început să fie cunoscută din anii 1920. Deşi mai rar în ultimii ani, asemenea izbucniri epidemice au o mortalitate ridicată la nou-născuţi şi sugari. Au fost identificate aproximativ 14 serotipuri cu rol în determinarea diareei neonatale, incluzând tipurile 055,0111 şi 0119, care sunt cel mai bine studiate şi cunoscute.

TABELUL 10.XX

TIPURILE DE ESCHERICHIA COLI CU PATOGENITATE INTESTINALĂ
(după Davidson H. Hamer, Sherwood and Furtrant L. Garbach. In: Sleisenger Gastrointestinal and Liver Diseases, 1998)

Tipul	*Mecanismul*	*Categoria de pacienţi*	*Aspectele clinice*
Enteropatogen (EPEC)	Aderenţă localizată; serogrup 0	Copiii, endemii în secţiile de nou-născuţi	Diaree apoasă
Enterotoxigen (ETEC)	Toxina termolabilă (LT) şi/sau toxina termostabilă (ST)	Copiii (în ţările în curs de dezvoltare) Călători	Diaree apoasă
Enteroinvaziv (EIEC)	Toxina Shiga-like Aderenţă de epiteliu celular; serogrup 0 (înrudit cu Shigella)	Copiii şi adulţii Epidemii alimentare sau hidrice	Dizenterie (leucocite şi eritrocite în scaun)
Enterohemoragic (EHEC)	Toxina Shiga-like (cantităţi mari); serogrup 0 (de obicei 0157: H7)	Copiii şi adulţii Epidemii alimentare (hamburger)	Diaree sanguinolentă; sindrom hemolitic uremic
Enteroagregant (EAggEC)	Aderenţă agregantă la Hep-2 şi celule HeLa	Copiii (ţările în curs de dezvoltare)	Diaree apoasă (acută) şi diaree persistentă
Difuz aderent (DAEC)	Aderenţă difuză la celulele Hep-2	Copiii (ţările în curs de dezvoltare)	Diaree acută şi persistentă

Virulenţa este determinată de mecanismul de colonizare în intestin. EPEC se ataşează de mucoasa intestinală într-un mod caracteristic, producând modificări ale ultrastructurii acesteia, cunoscute ca leziuni de „fixare şi distrugere", respectiv alungirea şi distrugerea microvililor. Reproducerea în laborator a colonizării mucoasei intestinale pe culturi de ţesuturi a arătat aderenţa de anumite celule, cum sunt liniile Hep-2 şi HeLa. O formă caracteristică de aderenţă localizată se observă numai în studiile cu serotipurile clasice de EPEC. Ataşarea directă a bacteriei pe membrana celulei gazdă este mediată de o prelungire a proteinei de membrană numită „intimina", care este codificată de grupul de gene eaeA de pe cromozomul EPEC.

Tipurile de EPEC cu aderenţă localizată au produs diaree acută când au fost administrate la voluntari normali. Rolul genei eaeA ca factor de virulenţă în infecţia umană cu EPEC a fost confirmat prin studii efectuate pe voluntari.

Prezenţa unei plasmide la EPEC are rolul de a creşte producţia de intimină, care este un proces necesar pentru ca să se poată produce aderenţa localizată. Cercetările legate de acest plasmid, cunoscut şi ca factor de aderenţă a E. coli (EAF), au fost folosite pentru identificarea rapidă a tipurilor de EPEC în scaunele pacienţilor cu diaree. Deşi EPEC clasic cu EAF pozitiv este frecvent identificat la sugarii cu diaree acută în ţările în curs de dezvoltare, aceste tipuri de EPEC sunt mai rar cauză de diaree în ţările industrializate.

Rezistenţa la medicamentele antimicrobiene este obişnuită la tipurile clasice de EPEC/EAF–pozitive. Pentru faptul că multe dintre aceste infecţii au evoluţie autolimitată, nu se indică tratament cu antibiotice, deşi, în trecut, au fost utilizate antibiotice neabsorbabile, cum este neomicina, care azi nu se mai recomandă la nou-născuţii cu diaree severă cu EPEC.

Susceptibilitatea sugarilor mici la unele tipuri de E. coli este explicată şi prin faptul că IgM materne nu sunt transferate de la mamă la făt. Se ştie că anticorpii împotriva antigenelor O ale bacteriilor gramnegative au ca suport material imunoglobulinele din clasa IgM. Sugarii alimentaţi exclusiv la sân sunt aproape complet imuni la gastroenterocolitele determinate de E. coli patogen.

Este o certitudine că IgA din colostru şi laptele matern previne aderarea bacteriilor la mucoasa intestinală, reprezentând o adevărată „soluţie antiseptică". EPEC poate afecta însă nu numai sugarii mici ci şi copiii până la 2 ani. La sugari poate determina forme severe, respectiv „diaree intractabilă".

E. coli enterotoxigen (ETEC). Inspiraţi de descoperirile legate de holeră, cercetătorii şi-au îndreptat atenţia asupra E. coli ca şi cauză de diaree acută enterotoxigenă. Iniţial în India, apoi în alte părţi ale lumii, au fost găsite tipuri de E. coli care elaborează o enterotoxină similară cu toxina v. holeric. ETEC este un grup de E. coli care nu aparţine serotipurilor recunoscute anterior, cum ar fi EPEC. Infecţiile cu ETEC survin mai frecvent sub forma unor cazuri sporadice, dar ele pot determina şi unele epidemii.

Mecanism patogenic: infecţia cu ETEC se dobândeşte, prin consumarea unor lichide şi a unor

alimente contaminate. Germenii trebuie să traverseze bariera acidă a stomacului şi, apoi, să colonizeze suprafaţa epiteliului intestinului subţire fără să penetreze stratul epitelial. Ca şi în holeră, nu se produc leziuni ale mucoasei intestinale şi nici bacteriemie. Procesul de colonizare este favorizat de proteine cu antigenitate specifică de pe suprafaţa celulei bacteriilor, cunoscute sub numele de pili sau fimbrii. Aceşti pili au capacitatea de hemaglutinare în prezenţa manozei. Ei mai sunt cunoscuţi şi sub denumirea de antigene de aderenţă sau cofactori antigenici de colonizare.

Enterotoxinele ETEC sunt de două tipuri: toxina termolabilă (LT), care este o proteină ce este distrusă de căldură şi aciditate şi care are o greutate moleculară de aproximativ 80 kd. Ea acţionează fiziopatologic asemănător cu toxina holerică prin activarea adenilat ciclazei, determinând secreţia de apă şi electroliţi în lumenul intestinal. LT are şi componente antigenice asemănătoare cu toxina holerică. A două toxină este termostabilă (ST) şi rezistă la temperaturi de până la 100°C. Are o greutate moleculară mai mică (aproximativ 4,5 kd), activează guanilat ciclaza şi este diferită biochimic de toxina holerică. Există în realitate un grup de toxine; formele care determină în mod obişnuit boala la om sunt ST1a şi ST16. A fost descrisă şi o formă trivalentă pentru LT. ETEC poate elabora numai LT sau numai ST, sau ambele forme.

Tablou clinic: infecţia cu ETEC este printre cele mai comune cauze de diaree acută la copiii care trăiesc în ţările în curs de dezvoltare ca şi la călătorii din aceste zone ale lumii. Diareea determinată de ETEC nu are particularităţi distincte. Perioada de incubaţie este de 24-48 ore şi boala adeseori începe cu o suferinţă a intestinului superior (dureri şi meteorism abdominal), urmate curând de diaree apoasă. Infecţia poate fi foarte blândă, cu numai câteva crampe intestinale, sau deosebit de severă, imitând holera, cu deshidratare severă şi chiar cu scaune apoase „riziforme". Tipurile care produc numai ST determină forme uşoare de boală, faţă de germenii care produc numai LT (aceşti pacienţi prezintă mai multe vărsături). ETEC poate determina la sugari şi forme intractabile de diaree.

Răspuns imunologic: anticorpii împotriva enterotoxinelor şi a factorilor de colonizare au fost demonstraţi la persoanele infectate cu ETEC. Ei sunt de asemenea prezenţi la persoanele care au rezidenţa în zonele de risc crescut pentru a dobândi infecţie cu ETEC, ceea ce le conferă o oarecare protecţie în timp. Riscul de a face diaree cu ETEC studiat la studenţii de la colegiile din Mexic depinde de ţara de origine; cei din America de Sud au risc relativ scăzut, pentru ca cei din America de Nord să prezinte un risc crescut.

Epidemiologie: infecţiile cu ETEC sunt dobândite ca urmare a conservării alimentelor contaminate. Infecţia survine în primul rând la copii, cu o mare incidenţă la tropice. În S.U.A. rapoartele diferă în funcţie de zonă: o incidenţă mai mare la Chicago şi Dallas şi o frecvenţă joasă a bolii în alte oraşe americane şi în Canada. Chiar şi în ţările în curs de dezvoltare infecţia cu ETEC variază între 15-50%. ETEC este cea mai comună cauză a diareei la călătorii originari din S.U.A. şi Europa de Nord care merg în zonele ţărilor în curs de dezvoltare.

Tratament: majoritatea pacienţilor cu diaree determinată de ETEC au doar deshidratare moderată, deşi la copii şi chiar la adulţi pot fi forme severe. Pierderile de apă şi electroliţi în scaunele diareice sunt similare cu cele din holeră şi înlocuirea acestora se face după aceleaşi principii. Germenii pot să fie sensibili la multe medicamente antimicrobiene, în special ampicilină, tetraciclină; totuşi nu sunt argumente ferme că antibioticele scurtează evoluţia bolii.

Diarei acute determinate de bacterii enteroinvazive

Aceşti germeni determină principalul impact asupra organismului gazdă prin invadarea epiteliului intestinal. În timp ce germenii enterotoxigeni în mod caracteristic implică porţiunea superioară a intestinului, germenii enteroinvazivi au ca organ ţintă porţiunea inferioară a intestinului, în special ileonul distal şi colonul. Principala leziune histologică în forma enteroinvazivă este ulceraţia mucoasei, la care se asociază o reacţie inflamatorie acută cu afectarea laminei propria. Germenii patogeni principali care fac parte din acest grup sunt E. coli enteroinvaziv (EIEC), E. coli enterohemoragic (EHEC), Shigella, Salmonella, Campylobacter şi Yersinia. Sunt diferenţe importante între aceşti germeni patogeni, dar ei toţi au proprietatea de a invada mucoasa intestinală ca eveniment iniţial. Mecanismul precis de producere a secreţiei de apă în diareea invazivă nu este cunoscut, fiind invocate 3 mecanisme:

1. O enterotoxină ce poate fi responsabilă de secreţia de apă, cel puţin în faza iniţială a bolii. Astfel, multe tipuri de Shigella elaborează o enterotoxină care diferă semnificativ de toxina holerică, dar care poate determina secreţia de apă şi electroliţi la nivel intestinal.

O toxină similară a fost propusă pentru Salmonella şi se pare că sunt date că şi Yersinia şi Campylobacter ar elabora enterotoxine.

2. Germenii enteroinvazivi cresc sinteza locală de prostaglandine în zona unde reacţia inflamatorie este intensă. Experimental pe animale secreţia de apă poate fi blocată prin inhibitori ai prostaglandinelor, aşa cum este indometacina. Această teorie sugerează că prostaglandinele sunt responsabile de secreţia de apă şi de provocarea ulterioară a diareei.

3. Lezarea suprafeţei epiteliale poate împiedica reabsorbţia apei din lumen. Nu este demonstrat că transsudarea apei din colon reprezintă un factor semnificativ. Totuşi, malabsorbţia apei, cu acelaşi nivel al secreţiei poate duce la acumularea netă a apei şi să rezulte diareea.

Gastroenterita cu E. coli enteroinvaziv (EIEC)

Descrisă iniţial în Asia, EIEC este recunoscută drept cauză rară de sindrom dizenteriform. Simptomele pe care le prezintă un copil infectat cu EIEC sunt reprezentate de: diaree, tenesme, febră şi crampe intestinale; scaunul diareic conţine numeroase leucocite polimorfonucleare (PMN). Sunt identificate cel puţin 8 serotipuri de EIEC, majoritatea fiind asemănătoare din punct de vedere biochimic şi antigenic cu Shigella. Alte asemănări cu Shigella includ capacitatea de a invada celule epiteliale şi de a produce toxina asemănătoare cu toxina Shiga. A fost de asemenea identificată şi o enterotoxină produsă de EIEC. Diagnosticul de EIEC într-un laborator obişnuit este mai degrabă dificil şi în general impracticabil. În ţările avansate economic survine cu o rată joasă a frecvenţei, exceptând unele izbucniri epidemice.

Gastroenterita cu E. coli enterohemoragic (EHEC)

În anul 1982, în două epidemii separate de enterocolită acută hemoragică în Michigan şi Oregon, s-a identificat serotipul E. coli 0157:H7 ca agent etiologic. S-a estimat că acest germen este responsabil de 0,6% până la 2,4% din toate cazurile cu diaree şi de 15 până la 36% din cazurile de enterocolită hemoragică înregistrată în Canada, Marea Britanie şi S.U.A. Manifestările clinice ale bolilor determinate de E. coli 0157:H7 sunt variate, de la diaree sanguinolentă, ce poate ajunge până la 95% din cazuri, până la diaree nehemoragică, sindrom hemolitic uremic sau purpură trombotică trombocitopenică.

Tablou clinic. Incubaţia durează 1 până la 14 zile (în medie 3-4 zile), după care are loc debutul diareei, care iniţial este apoasă (nehemoragică), asociată cu crampe abdominale severe ce evoluează cel mai frecvent către diaree cu scaune sanguinolente vizibile macroscopic. Alte simptome asociate sunt greţurile, vărsăturile, febra moderată şi frisoanele. Debutul unei diarei evident sanguinolente, cu hemoragie francă, determină de obicei internarea în spital. Examinarea endoscopică a colonului demonstrează o mucoasă inflamată, friabilă, cu zone eritematoase, edem şi ulceraţii superficiale. Radiografia confirmă implicarea mucoasei; se asociază edem al submucoasei şi îngroşarea acesteia cu interesarea predominantă a colonului ascendent şi transvers.

Tabloul biologic prezintă, de regulă, leucocitoză cu deviere la stânga a formulei leucocitare, dar nu se asociază cu anemia, exceptând complicaţiile reprezentate de sindromul hemolitic uremic şi purpura trombotică trombocitopenică.

Examenul microscopic al scaunului relevă prezenţa eritrocitelor, în timp ce leucocitele polimorfonucleare sunt în număr moderat sau redus. Durata medie a diareei este de 3 până la 8 zile, având evoluţie mai lungă la copiii şi persoanele adulte care au asociat în tabloul clinic diaree sanguinolentă. Dacă este tratată numai simptomatic, diareea determinată de EHEC ca şi de EIEC poate evolua timp de săptămâni, ceea ce va duce la o importantă pierdere ponderală ca urmare a sindromului sever de malabsorbţie.

Factori de virulenţă. Tipurile EHEC posedă cel puţin 2 factori de virulenţă: mecanismul de aderenţă, ce determină leziune la locul aderării germenului pe mucoasa intestinului şi producţia a două toxine asemănătoare cu toxina Shiga (Shiga-like cytotoxines) – SLTI şi II. Toxinele care au fost identificate fie în probele de scaun, fie la nivelul germenului însuşi

etermină leziuni caracteristice pe liniile de cultură, şa cum sunt celulele Vera şi HeLa. Unele tipuri e EHEC produc numai SLTI sau II, în timp ce ltele produc ambele toxine. Majoritatea tipurilor de . coli 0157 posedă gena eaeA asociată cu fragentul de ataşare intimă la mucoasa intestinală, ca i în cazul infecţiei cu EPEC. Germenii produc de semenea şi o enterohemolizină, enzima care le reşte virulenţa.

Epidemiologie. Pe măsură ce au intrat în practica medicală noile metode de identificare a EHEC, cesta a fost izolat cu o frecvenţă tot mai mare în caunele pacienţilor cu diaree. Într-un studiu din Rochester, Minnesota, acesta a fost al patrulea germen ca frecvenţă, izolat din specimenele de scaun liareic ale pacienţilor din Clinica Mayo. Boala este nai frecvent întâlnită în zonele cu climat nordic, um sunt Canada, Marea Britanie, precum şi în S.U.A. (în Massachusetts, Minnesota şi partea de ıord-vest a Pacificului). Infecţia poate surveni sporadic sau mult mai obişnuit sub forma unor mari epidemii. Vehiculul principal al infecţiei este carnea pentru hamburger, deşi unele epidemii au fost declanşate de pateu de carne (în prealabil fiartă), carne de vită la grătar şi suc proaspăt de mere. În plus, transmiterea de la om la om joacă probabil un rol important în epidemiile din spitalele de zi şi colectivităţile de preşcolari. Carnea de bovine mature reprezintă probabil rezervorul pentru E. coli 0157:H7. Rata infecţiei variază sezonier, înregistrând un vârf al incidenţei în perioada iunie-septembrie. S-a făcut o corelaţie directă între infecţia intestinală cu EHEC şi sindromul hemolitic uremic. În Minnesota, incidenţa sindromului hemolitic uremic a crescut progresiv începând cu anul 1980, cu o rată de 2 cazuri la 100 000 copii pe an. E. coli 0157:H7 a fost găsit la 46% din copiii care au prezentat acest sindrom.

Factorii de risc sunt:

- vârsta sub 5 ani;
- apartenenţa la o colectivitate de zi pentru îngrijirea copilului (grădiniţă);
- prezenţa diareei sanguinolente;
- asocierea unei leucocitoze importante.

Într-un studiu din Marea Britanie s-a arătat că 95% din pacienţii cu sindrom hemolitic uremic au prezentat un prodrom diareic. Boala a fost raportată mai frecvent în cursul sezonului de vară. Majoritatea tipurilor de EHEC izolate au fost 0157:H^+ sau H^-, deşi aproximativ 30% din aceştia aparţineau altor serogrupuri ale E. coli. Au fost folosite mai multe metode de laborator pentru diagnosticul tipurilor de EHEC. Testarea toxinei Vera celulare a fost mult folosită, dar necesită dotări speciale. Unele teste mai noi, inclusiv copii ADN ca şi reacţia în lanţ a polimerazei (PCR), precum şi cercetările imunoenzimatice pot detecta direct prezenţa Vera toxinei în scaun (sunt încă necesare cercetări în acelaşi sens). Pentru că E. coli 0157:H7 nu fermentează D-sorbitolul, screening-ul pentru acest germen poate fi făcut pe seama mediului de cultură (agar sorbitol – Mac Caukey). Coloniile sorbitol-negative trebuie să fie trimise într-un laborator de referinţă pentru testarea toxinei şi serotipare. Şansa de a obţine o cultură din scaun depinde de timpul scurs de la debutul diareei până la colectarea scaunului. În primele două zile după debutul virtual, toate specimenele de scaun sunt pozitive pentru EHEC, în timp ce numai o treime sunt pozitive după 7 zile.

Tratamentul cu antibiotice efectuat într-un studiu a evidenţiat că favorizează sindromul hemolitic uremic, dar în alte studii s-a constatat că, dimpotrivă, acest tratament efectuat în perioada prodromală a bolii (a diareei) determină o evoluţie mai blândă şi cu mai puţine complicaţii.

Într-un studiu randomizat în care s-a folosit TMP-SMX la copiii cu E. coli 0157:H7 nu s-a constatat vreun efect al acestui tratament asupra duratei simptomelor, eliminării germenilor patogeni sau incidenţei sindromului hemolitic uremic.

O măsură preventivă importantă este considerată fierberea corectă a cărnii de vită înainte de a fi consumată direct sau folosită pentru diferite preparate.

Enterocolita cu Shigella

Germenii din grupul Shigella determină dizenterie bacilară, o boală care a fost descrisă de când a început să fie înregistrată istoria. Printre locuitorii Atenei după al doilea an al războiului peloponezian dizenteria făcea ravagii: „boala coboară din intestine producând ulceraţii violente şi diaree necontrolabilă". Deşi dizenteria este o boală care devine mult mai prevalentă în timp de război, ea are o incidenţă constantă în ţările tropicale şi în cele din zonele temperate.

Etiologie. Shigella este reprezentată de un grup de germeni bacterieni gramnegativi care fac parte din familia Enterobacteriacae şi au o foarte mare asemănare cu E. coli. Se diferenţiază de aceasta prin faptul că sunt imobili, nu produc fermentarea glucozei şi în general sunt lactazo-negativi. Există 4 subgrupe majore de Shigella:

- Grup A: S. dysenteriae cu 10 serotipuri;
- Grup B: S. flexneri cu 14 serotipuri;
- Grup C: S. boydii cu 18 serotipuri;
- Grup D: S. sonnei cu 1 serotip.

Grupul A (S. dysenteriae I), cunoscut şi sub numele de Shig bacillus, produce cele mai severe forme de dizenterie. Acest germen a cauzat epidemii în multe ţări în curs de dezvoltare în ultimii ani. S. sonnei produce formele cele mai uşoare de boală.

În ultima perioadă s-a observat o deplasare a incidenţei dizenteriei ca şi a prevalenţei unor serotipuri specifice. La tropice, dizenteria este una din bolile principale ale perioadei de sfârşit de vară. În ţările dezvoltate, cum sunt S.U.A. şi ţările europene, s-a înregistrat o creştere a incidenţei dizenteriei, iar prevalenţa sezonieră a fost deplasată către iarnă.

S. flexneri este cel mai frecvent germen în ţările tropicale; în S.U.A. şi Europa, S. flexneri a înregistrat o scădere a prevalenţei, aşa că, în prezent, cel mai frecvent serotip în aceste zone este S. sonnei. În S.U.A., de exemplu, 60-80% din cazurile cu dizenterie bacilară sunt determinate de S. sonnei (vezi şi capitolul 24 „Boli infecţioase bacteriene").

Patogenie. Toate tipurile de Shigella determină „dizenteria", un termen care se referă la scaunele diareice care conţin un exsudat inflamator compus din leucocite PMN şi sânge. Caracterul exsudativ al scaunelor este un element ce trebuie subliniat: nu mai este vorba numai de scaune apoase, ci, mai degrabă, de mişcări peristaltice care se soldează cu eliminarea de puroi. Exsudatul inflamator este determinat de evenimentul patologic principal, respectiv invazia epiteliului colonic.

Omul este unica gazdă naturală pentru germenii dizenterici, deşi maimuţele şi în special cimpanzeii se pot infecta în captivitate. Infecţia experimentală poate fi realizată pe maimuţe şi cobai. Invazia mucoasei se poate demonstra în sacul conjunctival al cobailor (testul Sereny) şi invazia directă a celulelor HeLa este observată pe cultura de ţesuturi. În infecţia experimentală pe animal, boala determină distrofierea gravă a acestora şi sunt necesare antibiotice pe cale orală asociate cu medicaţie antiperistaltică pentru a reduce motilitatea excesivă a intestinului. Sediul major de atac al Shigellei este colonul; ulceraţiile diseminate se pot vedea şi pe ileonul terminal. Deşi implicarea stomacului şi a intestinului subţire a fost observată experimental pe animal şi ocazional în infecţiile cu evoluţie fatală la om, aceste zone sunt de obicei neafectate în formele obişnuite de boală.

Invazia Shigellei asociază o multitudine de factori de virulenţă care se corelează cu variatele stadii în care se află invazia şi care pot duce eventual la moartea celulelor epiteliului intestinal, ulceraţii focale şi inflamaţii ale laminei propria. Aceşti factori de virulenţă sunt codificaţi atât de genele cromozomiale, cât şi de cele din plasmide, fiecare din acestea fiind necesare pentru exprimarea completă a virulenţei.

După ce au penetrat suprafaţa mucoasei, germenii se multiplică în interiorul celulelor epiteliale, apoi se extind în suprafaţa infectată prin „transfer de la celulă la celulă" al bacililor. Shigella rareori penetrează complet mucoasa intestinală şi în general nu invadează torentul sanguin. Totuşi, bacteriemia poate surveni la copiii malnutriţi şi pacienţii imunocompromişi.

Deşi leziunile iniţiale sunt limitate la stratul epitelial, răspunsul inflamator local este sever, implicând leucocitele PMN şi macrofagele. Concomitent cu leziunile menţionate apar edemul mucoasei, formarea de microabcese ce determină alterarea arhitecturii celulare normale datorată pierderii celulelor în formă de cupă. Aceste evenimente dau naştere aspectului clinic caracteristic, respectiv al diareei sanguinolente, mucopurulentă. Pe măsură ce boala progresează, lamina propria este implicată extensiv în răspunsul inflamator. Abcedarea criptelor reprezintă un aspect predominant al bolii.

Citotoxinele. Până de curând s-a ştiut că numai S. dysenteriae elaborează o enterotoxină. Această toxină, identificată pentru prima dată de Shiga, s-a dovedit că determină o varietate de efecte biologice, în funcţie de modelul experimental utilizat. Aceste efecte sunt: citotoxicitatea (fără activarea adenilat ciclazei aşa cum o realizează toxina holerică), neurotoxicitatea la şoareci şi enterotoxicitatea (secreţia de apă şi electroliţi). Toxina inhibă sinteza proteinelor prin inactivarea ireversibilă a subunităţii

ribozomale 60S. S-a descoperit o toxină cu efecte antigenice şi fiziopatologice similare, elaborată de S. flexneri şi S. sonnei.

Epidemiologie. Shigeloza este boală diareică majoră în întreaga lume. Incidenţa de 10-20% dintre toate cazurile diareice este remarcabil de similară în toate statisticile diverselor ţări.

Dizenteria este în special o boală a copilului cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 5 ani, care tinde să evolueze mai puţin sever ca la adulţi.

Shigella se află în număr mare în fecale, calea infecţiei fiind cea orală. Germenii supravieţuiesc bine în mediul alcalin şi sunt foarte sensibili la căldură şi uscăciune.

Specimenul fecal este cea mai bună sursă pentru o cultură pozitivă; sângele şi urina sunt numai rareori pozitive pentru Shigella în cazurile acute de boală. Calea majoră de transmitere a bolii este cea directă de la om la om sănătos. Au fost de asemenea epidemii dramatice determinate de lapte, îngheţată, alte alimente şi ocazional de apă. O mare incidenţă a infecţiei survine la personalul din laboratoare care vine în contact cu aceşti germeni.

Evaluarea cantităţii de germeni inoculaţi la voluntari a arătat că un număr de 105 germeni produce în 75% din cazuri un atac al bolii. Creşterea dozei inoculate peste acest număr nu duce la creşterea ratei îmbolnăvirilor. Rezultă că nu există o curbă concordantă doză-răspuns în cazul Shigellei (în contrast cu Salmonella); într-adevăr, dizenteria poate fi produsă şi cu mai puţin de 200 bacterii. Capacitatea speciilor de Shigella de a supravieţui în condiţii de aciditate poate fi luată în considerare pentru posibilitatea producerii bolii prin inocularea unui număr scăzut de germeni.

Transmiterea de la om la om, favorizată de doze infectante scăzute de germeni, poate explica răspândirea rapidă a Shigellei (în grădiniţe, secţii de pediatrie etc.) şi, de asemenea, printre persoanele care trăiesc în condiţii de igienă precară. Aceşti factori explică de asemenea marea frecvenţă a dizenteriei printre bărbaţii homosexuali.

Tablou clinic. Manifestarea clinică clasică a dizenteriei bacilare o reprezintă durerile abdominale colicative, senzaţiile de „arsură rectală" şi febra, care însoţesc emiterea unor scaune de volum mic mucopiosanguinolente. Acest tablou complet şi caracteristic al bolii se întâlneşte la un număr relativ mic de pacienţi. Manifestările cele mai constante sunt durerile abdominale moderate şi diareea. Febra este prezentă la aproximativ 40% din pacienţi şi scaunul dizenteric tipic, care constă din sânge şi mucus, apare la numai 1/3 din cazuri. În multe cazuri boala evoluează bifazic. Simptomele iniţiale sunt febra, durerile abdominale şi diareea apoasă fără sânge vizibil macroscopic; acest stadiu poate fi determinat de acţiunea enterotoxinei. A doua fază, care începe între a treia şi a cincea zi de la debut, este ilustrată prin tenesme (dureri la defecaţie) şi scaune sanguinolente de volum mic. Această etapă corespunde invaziei epiteliului colonic şi, deci, a colitei acute. Există şi unii pacienţi care au o boală toxică cu febră înaltă, ceea ce de obicei se asociază cu forme mai severe de colită; bacteriemia, chiar în aceste cazuri, este neobişnuită. Malnutriţia, în special la copiii mici şi infecţia cu Shigella dysenteriae sunt factori care favorizează forme mai severe de boală. Complicaţii intestinale potenţiale pot fi perforaţia şi pierderea severă de proteine. Există numeroase complicaţii extraintestinale ale dizenteriei bacilare. Manifestări respiratorii ca tusea şi coriza pot fi prezente, deşi pneumonia rareori complică această boală. La copii pot surveni hipoglicemia şi mai ales o serie de manifestări neurologice care pot chiar domina tabloul clinic şi, de asemenea, se pot manifesta înainte de apariţia diareei. Redoarea de ceafă, ca expresie a meningismului (LCR este normal) şi convulsiile tonico-clonice generalizate pot complica shigeloza, deşi în această boală nu este implicat direct sistemul nervos central, ca organ ţintă pentru germenii cauzali. Aceste manifestări au fost puse în legătură cu febra înaltă, dar ele au apărut şi la cazurile de dizenterie cu febră moderată (cum se întâmplă de obicei în dizenterie). Sindromul hemolitic-uremic poate apărea în faza acută a bolii. Trombocitopenia şi o reacţie leucemoidă severă au fost de asemenea raportate. Mai multe tipuri de rash cutanat au fost semnalate în tipul fazei acute a bolii. Artrita poate surveni după puseul acut, de obicei la 2-3 săptămâni după debut. Se prezintă ca durere şi/sau tumefacţia de obicei asimetrică a unor articulaţii mari. Afectarea articulară poate fi unica manifestare a sindromului Reiter, nefiind necesară apariţia şi a altor semne ale acestuia.

Implicarea articulară se asociază de obicei la pacienţii cu tipul HLA-B27 de histocompatibilitate; autoanticorpii faţă de acest antigen reacţionează cu

proteinele Shigellei, rezultând complexe antigen-anticorp circulante.

Evoluţia shigelozei este extrem de variabilă. Copiii au în general infecţii moderate, care nu evoluează mai mult de 1-3 zile. Media duratei simptomelor la adulţi este de aproximativ 7 zile. La cazurile mai severe diareea poate persista 3-4 săptămâni şi adesea se asociază cu recăderi. Dizenteria bacilară netratată, în special cea cu evoluţie prelungită poate fi confundată cu colita ulcerativă. Au fost identificaţi şi purtători cronici de Shigella, care elimină germeni în fecale timp de 1 an şi mai mult. Asemenea purtători sunt neobişnuiţi şi ei de obicei se vindecă spontan. Purtătorii de Shigella sunt predispuşi intermitent la atacuri ale bolii. Aceasta este în contrast cu purtătorii de Salmonella, care rareori se infectează cu tipul de germen pe care îl „poartă".

Diagnostic. Diagnosticul de shigeloză este suspectat în etapa clinică pe triada simptomatică: dureri abdominale, senzaţie de arsură rectală şi diaree. Examenul microscopic al scaunului diareic va arăta numeroase leucocite polimorfonucleare şi eritrocite. Această informaţie este adeseori suficientă pentru a formula diagnosticul de dizenterie bacilară, deşi identificarea germenului patogen specific necesită efectuarea coproculturii pentru că şi alte microorganisme pot determina sindromul dizenteric, care în aceste cazuri poartă numele de sindrom dizenteriform; este vorba despre Campylobacter, v. parahaemoliticus, Salmonella. Pentru că diferitele specii de Shigella sunt foarte greu de identificat, specimenul de scaun sau tamponul rectal trebuie să fie rapid inoculate pe un mediu specific. Sigmoidoscopia poate confirma diagnosticul de colită, dar această procedură nu este necesară în majoritatea cazurilor de shigeloză. Pe de altă parte este extrem de dificil pentru pacient şi chiar pentru medic să efectueze acest examen pe un rect inflamat cu leziuni de dizenterie bacilară. Dacă este necesar să se facă de urgenţă diagnosticul diferenţial între dizenterie şi colita ulcerativă idiopatică, poate fi citită o biopsie de mucoasă colonică, efectuată în primele 4 zile de la debutul simptomelor. Testele serologice nu sunt de folos în diagnosticul cazurilor acute de dizenterie. O dizenterie subacută poate să se prezinte clinic foarte asemănător cu colita ulcerativă. Pacienţii pot avea diaree sanguinolentă, crampe abdominale şi dureri rectale timp de 2 până la 4 săptămâni.

În acest stadiu, sigmoidoscopia, clisma baritată şi chiar specimenul de biopsie a mucoasei nu fac diferenţiere faţă de pacienţii cu colită ulcerativă. Cele două diferenţe majore între entităţi sunt reprezentate de coproculturile pozitive pentru Shigella şi ameliorarea dramatică a simptomelor, după tratamentul cu agenţi antimicrobieni eficienţi.

Moartea survine rareori, mai ales în cazul adulţilor, ca urmare a dizenteriei bacilare; mortalitatea se înregistrează de obicei la copiii foarte mici şi care cel mai adesea sunt şi malnutriţi sau în cazul celor cu imunodeficienţă.

Tratament. Există principii generale în realizarea tratamentului dizenteriei bacilare.

1. Rehidratarea adecvată trebuie să fie tratamentul specific în orice boală diareică indiferent de etiologie, ceea ce este valabil şi pentru dizenterie.

2. Măsurile terapeutice generale necesită atenţie deosebită: în dizenterie, copiii pot prezenta convulsii, determinate de febra înaltă şi de dezechilibrul electrolitic sau meningism.

3. Sunt interzise: medicaţia cu efect narcotic, inclusiv tinctura de opiu, difenoxilatul (Lomotil) şi loperamidul (Imodium).

4. Tratamentul cu antibiotice este indicat la majoritatea pacienţilor cu shigeloză.

Reechilibrarea hidroelectrolitică (RHE). Majoritatea pacienţilor cu dizenterie pot fi rehidrataţi pe cale orală. Indicaţiile pentru RHE pe cale parenterală sunt diareea, care evoluează spre deshidratare şi vărsăturile severe, care împiedică înlocuirea pe cale orală a pierderilor de apă şi electroliţi. Pierderea de apă poate fi corectată la început în câteva ore cu soluţii intravenoase şi, ulterior, RHE pe cale orală trebuie încurajată cât mai curând posibil, în cazul în care calea orală devine practicabilă.

Febra înaltă la copil se combate cu baia cu apă călduţă (baie răcită progresiv până la temperatura apei de 37°C). Fenobarbitalul se recomandă la copiii cu convulsii sau meningism. Deşi antidiareicele sunt în general recomandate, ele nu diminuează nici numărul şi nici volumul scaunelor diareice. Noi nu le recomandăm.

Agenţii antimicrobieni. Argumentul major pentru decizia de a utiliza antibiotice este gradul de severitate al bolii. În practica medicală, toate cazurile moderate şi severe de dizenterie trebuie să fie tratate cu antibiotice. Cazurile uşoare adeseori evoluează autolimitat, fără să mai fie supuse atenţiei medicu-

lui. Dacă asemenea cazuri uşoare ajung în clinică sau în cabinetul unui medic, tratamentul cu antibiotice poate să nu fie necesar, avându-se în vedere evoluţia relativ benignă a bolii. Pacienţii care au diaree persistentă, determinată de Shigella, trebuie să primească antibiotice.

Ampicilina este preferată pentru tipurile sensibile la acest medicament de îndată ce s-a luat decizia începerii tratamentului. Rezistenţa la ampicilină mediată de plasmide a unor tipuri de Shigella, în special Shigella dysenteriae, Shigella sonnei şi Shigella flexneri, este larg răspândită pe mari arii geografice, fiind vorba în special de Shigella dobândită în timpul călătoriilor în afara S.U.A. Rezistenţa la quinolone este găsită în mai puţin de 1% din tipuri.

Rezistenţa la antibiotice a diferitelor tipuri de Shigella este la un nivel ridicat în unele ţări; astfel, în Catania, Sicilia există rezistenţă la TMP-SMX, în Bangladesh 41% sunt rezistenţi atât la TMP, cât şi la ampicilină.

Când se cunoaşte că într-o anumită comunitate există rezistenţă la ampicilină, se va folosi ca medicament de elecţie TMP (în special în S.U.A.). Această alegere este făcută şi pentru pacienţii cu alergie la penicilină. Deşi rezistenţa la sulfametoxazol este un fenomen obişnuit printre diferitele subgrupe de Shigella (mai mare decât 60%), aceşti germeni pot rămâne sensibili la trimetoprim.

Antibioticele din grupa quinolonelor, aşa cum sunt ciprofloxacina, ofloxacina şi norfloxacina, sunt foarte active „in vitro" împotriva shigelelor, şi acestea trebuie să fie utilizate la pacienţii ce au germeni cu rezistenţă mare, în special dintre cei ce au dobândit boala în ţările în curs de dezvoltare. Într-un stadiu clinic (la adulţi), s-a constatat că tratamentul cu o doză unică de 1 g de ciprofloxacină a fost la fel de eficient ca două doze sau ca tratamentul standard cu durată de 5 zile la pacienţii cu Shigella; totuşi, tratamentul în doză unică s-a dovedit mai puţin eficient la pacienţii cu S. dysenteriae. Problemele ridicate de utilizarea quinolonelor în tratamentul infecţiei cu Shigella se referă la costul medicamentului şi la posibilitatea lezării cartilajului de creştere la sugari şi copiii mici.

Noi recomandăm utilizarea acestor quinolone în cazuri bine documentate, ca tratament de a doua intenţie chiar şi la sugar, dacă nu am obţinut rezultate cu medicamente de primă intenţie. O alternativă de tratament care a dat rezultate bune o reprezintă acidul nalidixic, deşi, dacă acest medicament este utilizat pe scară largă, dezvoltă rapid rezistenţă.

Studii recente se pare că infirmă cercetări mai vechi pe animale de experienţă şi pe voluntari, care stipulau că agenţii cu acţiune împotriva motilităţii intestinului în tratamentul diareei invazive pot duce la prelungirea febrei şi la creşterea duratei de portaj al germenilor.

Tratamentul pacienţilor cu dizenterie bacilară cu o combinaţie formată dintr-un agent antidiareic sintetic, cum este loperamidul (Imodium), şi ciprofloxacina s-a constatat că are ca rezultat o scădere semnificativă a duratei diareei şi o scădere a numărului de scaune în comparaţie cu pacienţii trataţi numai cu ciprofloxacină.

Antibioticele utilizate în shigeloze trebuie să fie absorbite de intestin pentru a ajunge la germenii patogeni care populează interiorul peretelui intestinal şi lamina propria. Medicamentele neabsorbabile, aşa cum sunt neomicina, kanamicina, paromomicina, colistinul şi polimixina sunt clinic ineficiente, în ciuda sensibilităţii testate in vitro. Cefamandolul administrat i.v. de asemenea s-a dovedit dezamăgitor. Curios, amoxicilina, care este bine absorbită şi atinge nivele serice mai mari ca ampicilina, nu reprezintă un tratament eficient pentru shigeloză. Purtătorii cronici de Shigella sunt neobişnuiţi. Portajul postinfecţios este în general mai puţin de 3-4 săptămâni şi rareori depăşeşte 3-4 luni. În cazul în care este absolut necesară eradicarea stării de purtător, TMP-SMX este un tratament eficient, care elimină starea de purtător în aproximativ 90% din cazuri. Doza de TMP este de 5 mg/kg/zi şi cea de SMX de 25 mg/kg/zi timp de 28 zile. Diareea uşoară şi unele crampe abdominale pot continua câteva zile până la câteva săptămâni după tratamentul dizenteriei bacilare, chiar dacă germenii patogeni nu mai sunt prezenţi şi episodul acut pare să fi trecut. Aceste simptome nu trebuie să alarmeze prea mult, pentru că se ştie că, în această boală, intestinul a suportat leziuni severe ale mucoasei, care necesită o anumită perioadă pentru a se vindeca.

De avut în vedere asemănarea dintre colita ulcerativă cronică idiopatică mai ales la primul puseu cu un atac de dizenterie, dar asemenea cazuri sunt rare. Trebuie de asemenea remarcat că unele antibiotice, în special ampicilina, au o mare incidenţă a efectelor secundare intestinale, iar Clostridium difficile poate determina diaree. De asemenea, o dia-

ree persistentă trebuie evaluată şi din punctul de vedere al unei posibile reacţii la medicamente.

În final, trebuie încă o dată subliniat că shigeloza este o boală cu o foarte mare contagiozitate şi că unele manevre simple, cum sunt spălatul corect al mâinilor şi înlăturarea corectă a scaunelor la sugarii şi copiii mici, în special în centre de îngrijire a acestora, poate preveni răspândirea bolii.

Gastroenterocolita cu Salmonella netifică

Salmonella netifică reprezintă o boală determinată de oricare serotip din genul Salmonella, cu excepţia S. typhica şi S. paratyphica. Aproximativ 2 000 serotipuri şi variante au potenţial patogenic pentru oameni şi animale.

Etiologie. Salmonella este un grup mare de bacili gramnegativi care face parte din familia Enterobacteriaceelor. Aceşti germeni sunt izolaţi frecvent în apa de canal, apa de râu şi de mare şi în anumite alimente. Majoritatea salmonelelor au o gamă largă de gazde. Diferenţierea iniţială a salmonelelor de alte bacterii se bazează pe caracteristicile biochimice. Germenii pozitivi din punct de vedere biochimic au şi similitudine antigenică cu alte categorii de Salmonella, structura antigenică fiind cea care le conferă particularitatea de specie. Existenţa antigenelor „de tip Salmonella" nu conferă automat şi calitatea unui germen de a fi încadrat în acest grup. Pentru apartenenţa unui germen la grupul Salmonella este necesară prezenţa unor proprietăţi, adică atât particularităţi antigenice, cât şi caracteristici biochimice.

Schema de încadrare într-un anumit tip se bazează pe structura antigenică, dar în ultimii ani denumirea speciei s-a făcut pornind de la oraşul în care a fost izolată pentru prima dată Salmonella respectivă (exemplu Montevideo, Heidelberg, Dublin, Newport). Majoritatea salmonelelor sunt flagelate; prin utilizarea condiţiilor particulare de creştere, antigenele H (flagelare) şi O (somatice) pot fi testate separat. Pe lângă antigenele H şi O, unele specii, în special bacilii tifoizi, au şi un al doilea antigen somatic de care depinde virulenţa germenilor (Vi). Există o corelaţie pozitivă între virulenţa la şoarece şi cantitatea de antigen Vi la anumite specii de Salmonella. Totuşi, această corelaţie nu este absolută la om, pentru că există chiar bacili tifoizi care nu posedă antigen Vi cuantificabil şi care pot fi patogenici pentru om. Convenţional, în laborator au fost identificate mai multe serotipuri pe baza antigenelor ce aparţin tipurilor celor mai comune de Salmonella şi care fac parte din serogrupele ce formează seriile Kauffmann-White.

90% din salmonelele patogene pentru om se află în grupele de la A la E şi acestea la rândul lor conţin 40 serotipuri. Cele mai comune serotipuri întâlnite în S.U.A. sunt S. enteritidis, urmate de S. typhimurium, S. heidelberg, S. newport şi S. hadar.

Epidemiologie. Salmoneloza este una din marile infecţii care poate fi dobândită prin alimente. Căile majore de transport sunt reprezentate de cele 5 posibilităţi: zburătoare (păsări, insecte), alimente, mână murdară, fecale şi obiecte contaminate cu Salmonella (jucării, clanţe etc.).

Boala poate determina mari epidemii, cel mai adesea având o sursă comună a căii de răspândire a bolii. Frecvenţa îmbolnăvirilor cu Salmonella se află într-o strânsă legătură cu vârsta. Copiii sub vârsta de 1 an au cea mai mare rată a îmbolnăvirilor, în special la subgrupa sugarilor în vârstă de 3-5 luni. Susceptibilitatea sugarilor la boală poate fi determinată de imaturitatea imunologică. Există deseori o rată curentă a îmbolnăvirilor şi o mortalitate la persoanele în vârstă cât şi la cei cu imunodeficienţe dobândite indiferent de vârstă.

Marea asemănare a frecvenţei serotipurilor izolate de la om şi sursele animale sugerează că nu rezervorul uman joacă rolul principal în transmiterea bolii. Studierea epidemiilor cu sursă comună evidenţiază importanţa animalelor ca rezervor de germeni. Înregistrarea a 500 epidemii într-o perioadă de peste 10 ani arată că aproape 50% erau determinate de animale sau produse animaliere. Păsările de curte, carnea, ouăle şi produsele lactate au fost cel mai frecvent implicate (fig. 10.14).

Salmonella are tendinţa de a coloniza animalele domestice. Păsările de curte au incidenţa cea mai mare a portajului de Salmonella, în special găinile, puii de găină şi raţele. Transmiterea verticală, pe cale transovariană, poate surveni la puii de găină; astfel, un ou chiar cu aspect normal poate fi contaminat cu Salmonella. Porcii şi bovinele sunt de asemenea puternic contaminate. Multe dintre aceste animale pot coabita „în pace" cu Salmonella lor şi de obicei sunt asimptomatice. Alte animale, cunoscute că sunt gazde pentru Salmonella sunt bivolii,

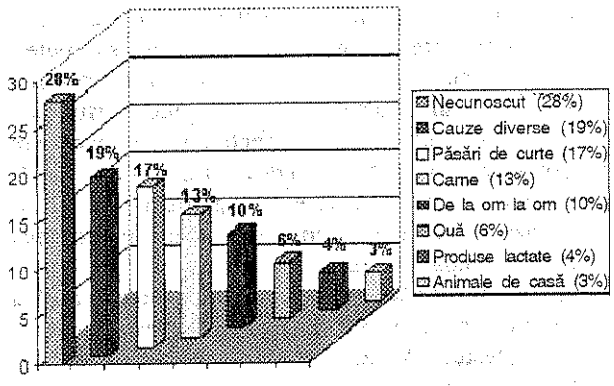


Fig. 10.14 – Modul de transmitere în 500 epidemii de salmoneloză la om între 1966-1975. (C.O.C. Salmonella Surveillance. Ann. Summary 1976, Washington, DC US Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service, 1977).

oile, câinii, pisicile, şobolanii, şoarecii, cobaii, hamsterii, foca, măgarul, curcanul, porumbeii, inclusiv cei călători, papagalii, vrabia, broasca ţestoasă, şopârla, balena, căpuşa, musca, păduchii, puricii, gândacii de bucătărie, pentru a numi doar câteva din aceste „gazde". Preparatele alimentare comerciale pot fi contaminate cu Salmonella. 40% din curcanii examinaţi în California, 50% din puii de găină din Massachusetts şi 20% din ouă erau contaminate cu Salmonella. Mari epidemii naţionale şi internaţionale au fost provocate de preparate comerciale, cum sunt: ciocolată, carne de vită la grătar, peşte alb afumat, ouă congelate, îngheţată şi lapte praf. Şi alte produse comerciale indirect alimente pot fi contaminate – ca exemplu vopseaua roşie intrată în alimentaţie sau drojdia de bere. Infecţiile cu Salmonella au crescut ca frecvenţă în ultimii ani în S.U.A. În anii 1970 au fost raportate anual circa 25 000 cazuri, pentru ca în anii 1990 să crească la 38 000 cazuri pe an. Aceste cifre totuşi reflectă o mare subraportare, pentru că se estimează că 0,8 până la 3,7 milioane cazuri de toxiinfecţii alimentare cu Salmonella survin în fiecare an. O pandemie de infecţii cu S. enteritidis a fost consemnată, manifestată în special în Marea Britanie şi S.U.A. Ouăle şi păsările de curte (găinile în special) sunt considerate sursa majoră ce determină creşterea frecvenţei Salmonellei la om.

Condiţii favorizante. Există un număr de condiţii favorizante care cresc riscul de infecţie cu Salmonella (tabelul 10.XXI).

TABELUL 10.XXI

CONDIŢII CARE PREDISPUN LA INFECŢIA CU SALMONELLA

Anemie hemolitică
Sicklemie
Malarie
Bartoneloză
Boli maligne
Limfom
Leucemie
Carcinom diseminat
Imunosupresie
SIDA
Corticoterapie
Chimioterapie
Expunere la radiaţii
Aclorhidrie
Chirurgie gastroduodenală
Idiopatică
Colită ulcerativă

Legătura dintre sicklemie şi osteomielita cu Salmonella este bine cunoscută. Se mai cunoaşte şi faptul că mai multe forme de anemie hemolitică predispun la această infecţie, şi anume: malaria, bartoneloza etc. Bolile neoplazice reprezintă un risc crescut pentru infecţia cu Salmonella. Leucemia, limfoamele şi metastazele canceroase predispun la apariţia unei invazii sistemice a infecţiei la asemenea pacienţi. Septicemia cu Salmonella este favorizată şi de corticoterapie, chimioterapie şi radioterapie. La pacienţii cu SIDA, bacteriemia persistentă cu Salmonella numai temporar poate fi stăpânită de antibiotice, din cauza supresiei profunde a imunităţii mediate celular. O altă condiţie predispozantă o reprezintă intervenţiile chirurgicale pe tractul digestiv superior, şi în special acelea care distrug sau reduc bariera acidă, ceea ce creşte susceptibilitatea la infecţii.

Toate cele 3 forme de schistosomiază sunt asociate cu salmoneloză invazivă. Salmonella, la fel ca şi alte bacterii gramnegative, are capacitatea de a penetra şi a se multiplica în interiorul parazitului, care astfel devine sursă pentru bacteriemie sau bacteriurie recurentă.

Mecanism patogenic. Deşi multe serotipuri se întâlnesc numai la animale, unele specii sunt mai puţin pretenţioase şi pot determina infecţii umane serioase. S. typhimurium determină un spectru al bolii ce merge de la gastroenterită până la bacteriemie, în timp ce S. newport determină septicemie,

S. typhi, S. paratyphi, S. shottmülleri şi S. hirschfeldii (ultimele 3 cunoscute şi ca S. paratyphi A, B şi respectiv C) determină febra enteritică (tifoidă). Salmonella invadează ileonul şi, prin extindere, colonul. La aceste niveluri determină ulceraţii uşoare ale mucoasei şi îşi face rapid drum prin suprafaţa epitelială spre lamina propria, de unde trece în circulaţia limfatică şi în torentul sanguin.

Examenul histologic arată edem, scurtarea criptelor şi invazia cu leucocite PMN a laminei propria. Are loc o diseminare hematogenă rapidă a infecţiei spre alte organe. Studii asupra bazei moleculare a virulenţei au arătat că există o serie de factori patogenici, care sunt controlaţi de plasmide sau de locusuri specifice cromozomiale şi care sunt necesari pentru exprimarea completă a patogenicităţii speciilor de Salmonella. Plasmide specifice codifică un factor care asigură diseminarea bacteriană de la plăcile Peyer spre alte zone din organism. Alt factor de virulenţă asigură capacitatea Salmonellei de a supravieţui în interiorul macrofagelor după fagocitoză. Un lipopolizaharid extramembranar şi antigenul Vi sunt factori complementari de virulenţă.

Alt factor de virulenţă este capacitatea Salmonellei de a emite semnale transepiteliale spre leucocitele PMN. În sfârşit, s-a sugerat, încă insuficient argumentat, că grupul Salmonella produce enterotoxine care joacă un rol în determinarea diareei. Infecţiozitatea unui tip specific este determinată de serotipul sau şi de zona inoculată. Curba doză-răspuns a fost determinată pentru mai multe tipuri de Salmonella. O rată a infecţiei de aproximativ 50% s-a observat cu o doză inoculată de 10^7 germeni; rata infecţiei a crescut la 90% după inocularea unei doze de 10^9 germeni. În studii experimentale pe animale, numărul bacteriilor necesare pentru a produce infecţia poate fi redus prin tratarea prealabilă a animalelor cu antibiotice. Şi în practica clinică s-a observat că tratamentul de rutină cu cloramfenicol într-o secţie de pediatrie creşte portajul de Salmonella în secţia respectivă. În general, tratamentul cu antibiotice la om s-a constatat că duce la scurtarea susceptibilităţii pentru infecţia cu Salmonella. Scăderea sau absenţa aciditătii gastrice este cunoscută pentru determinarea creşterii susceptibilităţii la infecţie, pentru că acidul clorhidric din stomac are efect bactericid asupra multor germeni.

Imunologie. Se formează anticorpi atât împotriva antigenelor flagelare (H), cât şi împotriva celor somatice (O). În studiile experimentale pe animale, această producere de anticorpi specifici este puternic corelată cu rata supravieţuirii. Titrul anticorpilor anti-O este primul care creşte, atingând vârful maxim în a 3-a săptămână a infecţiei şi scăzând apoi în săptămânile următoare. Titrul anticorpilor anti-H creşte mai încet după câteva săptămâni de la infecţie, dar el rămâne la un nivel ridicat pentru mai multe luni după infecţie.

Testul de laborator pentru punerea în evidenţă a anticorpilor anti-H şi anti-O poartă numele de „reacţia" sau „testul" Vidal.

Aceşti anticorpi, cu un titru deosebit de ridicat la anumite persoane nu sunt proporţional la fel de bine corelaţi cu protecţia pe care o asigură împotriva infecţiei cu Salmonella.

Tablou clinic. Manifestările clinice în infecţia cu Salmonella sunt determinate de 5 sindroame (tabelul 10.XXII):

TABELUL 10.XXII

SINDROAME CLINICE ÎN INFECŢIA CU SALMONELLA

Sindromul	*Incidenţa %*
1. Gastroenterite uşoare cu SDA, colită („dizenterie")	75
2. Bacteriemie cu sau fără gastroenterită, endocardită, arterită, SIDA	5-10
3. Febră tifoidă („febră enterică") cu sau fără gastroenterită	5-10
4. Localizată: meninge, oase, articulaţii; plăgi, abcese, colecistită	5
5. Starea de purtător (> 1 an)	< 1

1. gastroenterita, prezentă în 75% din infecţiile cu Salmonella;

2. bacteriemia, cu sau fără implicare gastrointestinală, observată în 10% din cazuri;

3. febra tifoidă sau „enterică", survine în toate infecţiile cu tipurile de S. typhi şi S. paratyphi şi în aproximativ 8% în celelalte infecţii cu Salmonella;

4. infecţiile localizate (exemplu: oase, articulaţii şi meninge) sunt prezente în aproximativ 5% din cazuri;

5. starea de purtător asimptomatic (germenul este de obicei localizat în vezicula biliară), în sub 1% din cazuri.

Gastroenterita este sindromul cel mai comun în infecţia cu Salmonella netifică. Perioada de incu-

baţie este de 6-48 ore, în majoritatea cazurilor, deşi pot exista şi perioade de latenţă a bolii mai lungă, de 7 până la 12 zile. Simptomele sunt greaţa şi vărsăturile, urmate de dureri abdominale şi diaree. Diareea de obicei durează 3-4 zile şi se însoţeşte de febră în aproximativ 50% din cazuri. În general, durerea în gastroenterita determinată de Salmonella este localizată periombilical şi în cadranul inferior drept. Aspectul clinic al diareei poate varia de la emiterea câtorva scaune până la dizenterie cu scaune sanguinolente şi purulente sau sindrom asemănător cu holera. Ultimul tip de manifestare cu eliminarea masivă de scaune a fost descris la pacienţii cu aclorhidrie.

Implicarea colonului în evoluţia gastroenteritei determinată de Salmonella este comună, ceea ce s-a dovedit în studii experimentale pe animal şi prin examen colonoscopic la pacienţii selectaţi. Deşi marea majoritate a pacienţilor cu Salmonella se prezintă cu diaree uşoară reprezentată de emiterea unor scaune apoase, la un mic, dar important grup, implicarea colonică domină tabloul clinic. Într-adevăr, în asemenea cazuri, un pacient poate dezvolta megacolon toxic şi perforaţie datorită Salmonellei. Pacienţii cu colită salmonelozică tipică au diaree timp de 10-15 zile înainte de a se putea stabili diagnosticul. Cei cu gastroenterită comună sunt simptomatici 5 zile sau mai puţin. În forma colonică, diareea este mai persistentă, chiar dacă scaunele nu mai au conţinut fecal. Sunt emise cantităţi importante de sânge la aproape 50% din pacienţi. Examenul endoscopic arată hiperemie, mucoasa colonorectală are granulaţii, este friabilă şi prezintă ulceraţii. Specimenul de biopsie rectală arată ulceraţii ale mucoasei, hemoragie şi cripte abcedate. Clisma baritată confirmă aceste leziuni şi de obicei bolnavul are o colită globală, în placarde. În perioada acută, nu există o metodă absolută pentru a diferenţia colita ulcerativă idiopatică de colita cauzată de Salmonella, cu excepţia coproculturilor pozitive.

Totuşi, un pacient cu un debut acut de colită, fără a fi icteric, care este simptomatic de 3 săptămâni sau mai puţin, trebuie în primul rând să fie considerat că are o formă infecţioasă de colită, avându-se în vedere infecţia cu Salmonella, Shigella, Campylobacter şi Clostridium difficile.

Evoluţia colitei cu Salmonella este variabilă, putând evolua scurt timp, respectiv circa o săptămână, dar aceasta poate avea şi o evoluţie lungă, de 2-3 luni.

Durata medie a bolii este de 3 săptămâni. Complicaţiile care pot surveni sunt megacolonul toxic, sângerările şi infecţia sistemică severă. Febra persistentă sau semnele specifice la examenul fizic la un pacient cu enterită cu Salmonella sugerează bacteriemia sau infecţia focală.

Bacteriemia cu Salmonella este similară cu septicemia determinată şi de alte bacterii gramnegative, deşi se pare că acestea sunt mai puţin severe. O formă recurentă de bacteriemie cu Salmonella survine la pacienţii cu SIDA. Odată ce bacteriile invadează torentul sanguin, aproape orice organ poate să fie implicat. S-au înregistrat meningite, artrite, endocardite, osteomielite, plăgi infectate, artrite septice şi abcese focale.

Pacienţii pot deveni purtători cronici de Salmonella netifică (adică infecţia persistă pe o durată mai mare de 1 an) ca o consecinţă fie a infecţiei simptomatice, fie a celei asimptomatice. Rata frecvenţei de „purtător" este între 2 şi 6 la 1000 indivizi infectaţi. Copiii, în special nou-născuţii, pacienţii în vârstă de peste 60 ani, au tendinţa să devină mai frecvent „purtători ai infecţiei". De asemenea, anomaliile structurale ale tractului biliar, cum este litiaza biliară, sau ale tractului urinar, respectiv litiazele renourinare, predispun la starea de purtător şi la menţinerea acesteia.

Tratament. Deşi, pentru tratamentul gastroenteritei cu Salmonella netifică, au fost utilizate un mare număr de antibiotice, nu s-a reuşit să se scadă rata frecvenţei acestei boli. De fapt, tratamentul cu antibiotice scurtează incidenţa şi durata prezenţei în intestin a acestor germeni. Într-un studiu, 185 pacienţi cu gastroenterită cu S. typhimurium au fost trataţi fie cu cloramfenicol, fie cu ampicilină; scaunele au fost pozitive pentru acest germen 12 zile după infecţie în 65,4% din cazuri şi la 31 zile după infecţie în 27% din cazuri. În contrast, dintre cele 87 cazuri care nu au fost tratate, numai 42,5% şi respectiv 11,5% au avut coproculturi pozitive după 12 şi respectiv 31 zile. Tipurile de Salmonella rezistente la unul sau mai multe antibiotice au fost izolate la 9,7% din pacienţii trataţi cu antibiotice, în timp ce la pacienţii netrataţi nu s-au găsit tipuri rezistente. În urma acestor studii se poate ajunge la concluzia că tratamentul antimicrobian nu ar trebui recomandat în majoritatea cazurilor de gastroenterite

cu Salmonella. Pare totuşi rezonabil să se administreze antibiotice, cel puţin până la negativarea coproculturilor (eradicarea germenului în scaun). Este de asemenea important să fie diagnosticată această boală, pentru a fi evitate tratamentele nepotrivite. Corticoterapia exacerbează colita cu Salmonella, producând perforaţii latente şi septicemie. În unele situaţii clinice se impune antibioticoterapia dacă o boală „de bază" este complicată cu gastroenterită cu Salmonella (tabelul 10.XXIII), şi anume: bolile limfoproliferative, bolile maligne, organismele imunosupresate (SIDA şi alte forme dobândite sau congenitale), pacienţii cu transplant, malformaţiile cunoscute sau doar suspectate ale aparatului cardiovascular sau stările postoperatorii, grefele etc.; pacienţii cu corp străin (tijă) implantat în sistemul osos; pacienţii cu anemie hemolitică; pacienţii la vârstele extreme de viaţă. În plus, tratamentul este recomandat şi la pacienţii cu gastroenterite cu Salmonella care au şi semne de sepsis, respectiv febră, frisoane, hipotensiune, scăderea funcţiei renale şi stare toxică.

Dacă s-a luat decizia de a începe tratamentul la această categorie de pacienţi, alegerea medicamentului este o problemă din cauza înaltei rate a rezistenţei la ampicilină sau TMP-SMX. Pentru pacienţii cu tipuri sensibile, ampicilina reprezintă medicamentul de prima intenţie.

TABELUL 10.XXIII

INDICAŢII DE TRATAMENT ETIOLOGIC ÎN GASTROENTERITA DETERMINATĂ DE SALMONELLA

Boli limfoproliferative
Leucemie
Limfom
Boli maligne
Imunosupresie
SIDA
Alte forme dobândite şi congenitale
Corticoterapie
Pacienţi cu transplant
Anomalii ale sistemului cardiovascular
Proteze valvulare
Grefe vasculare
Anevrisme
Boli valvulare
Proteze ortopedice
Anemie hemolitică
Stare toxică
Sepsis

TMP-SMX este o alternativă eficientă pentru tipurile rezistente la ampicilină şi pentru pacienţii alergici la penicilină.

Quinolonele, în special ciprofloxacina, care a fost studiată mai mult, sunt deosebit de active „in vitro" şi au arătat rezultate bune la pacienţii cu „febră enterică" şi la purtătorii cronici.

Totuşi, tratamentul cu ciprofloxacină la pacienţii cu gastroenterită necomplicată a dus la o inacceptabil de mare rată a recăderilor cu o excreţie de salmonele în fecale mai prelungită decât la grupurile de control tratate placebo. Cum era de aşteptat, s-a observat şi rezistenţa la ciprofloxacină în timpul tratamentului. Rezistenţa la cloramfenicol a tipurilor de Salmonella netifică este totuşi scăzută în multe studii şi acest antibiotic trebuie folosit mai ales în eventualitatea multirezistenţei la medicamente.

Gastroenterita cu Campylobacter

Speciile cele mai importante de Campylobacter care determină infecţii la om sunt:

– C. jejuni – cauză majoră de diaree;

– C. fetus – găsit în general la pacienţii imunocompromişi;

– C. coli – cauză rară de gastroenterită;

– C. cinaedi şi C. fennelliae (2 specii noi) – prezenţi la bărbaţii homosexuali.

Sunt şi alte specii care pot determină diaree, însă mult mai rar: C. hyointestinalis, C. upsaliensis şi C. laridis.

Incidenţa şi importanţa gastroenteritelor determinate de Campylobacter la om sunt tot mai mult recunoscute. S-a estimat că 4% până la 10% din toate cazurile de diaree din S.U.A. sunt determinate de C. jejuni şi identificarea bacteriei depăşeşte adeseori ca frecvenţă pe cea a Salmonellei şi Shigellei.

Aceşti germeni patogeni numai rareori sunt identificaţi în probele bacteriologice din fecalele recoltate de la persoanele asimptomatice. La tropice, totuşi, unde incidenţa infecţiilor cu Campylobacter este mai mare, există mulţi purtători asimptomatici. Calea de transmitere cea mai comună este reprezentată de animalele infectate şi de produsele lor folosite în alimentaţie, de la care infecţia este transmisă la om. Rezervorul natural pentru Campylobacter este enorm, pentru că numeroase animale pot fi infectate: bovine, ovine, păsări (inclusiv cele de

curte) şi câini. În plus, acest agent patogen a fost izolat şi din apa dulce ca şi din apa sărată. Majoritatea infecţiilor umane sunt determinate de consumul unor produse alimentare contaminate şi insuficient pregătite termic. Puii de găină par să fie sursa majoră însumând (în unele cercetări) până la 50% şi chiar 70% din infecţii.

Tablou clinic. Perioada de incubaţie este scurtă, de 24 ore până la 72 ore de la infectare, dar aceasta poate varia şi mai ales se poate prelungi până la 10 zile. Boala are un larg spectru de manifestări, de la tabloul clinic al unei dizenterii tipice sau diaree apoasă, până la eliminarea asimptomatică de germeni.

Diareea şi febra sunt aproape invariabil prezente, înregistrându-se până la 90% din cazuri. Durerile abdominale sunt de obicei prezente în 70% din cazuri; scaunele diareice pot fi prezente în până la 50% din cazuri. Semnele de suferinţă generale (sistemice) sunt frecvente, fiind reprezentate de cefalee, mialgii, dureri lombare, astenie fizică, anorexie şi vărsături. Durata bolii în majoritatea cazurilor este de mai puţin de o săptămână, deşi este neobişnuit ca simptomele să persiste două sau mai multe săptămâni, recăderile survenind în până la 25% din cazuri. Prelungirea stării de purtător de Campylobacter timp de 2 până la 10 săptămâni după debutul bolii survine doar la 16% dintre pacienţi.

Complicaţiile sunt redutabile însă survin rareori: hemoragie gastrointestinală, megacolon toxic, pancreatită, colecistită, sindrom hemolitic uremic, bacteriemie, meningită şi artrită purulentă.

Complicaţiile postinfecţioase sunt reprezentate de artrita reactivă (frecvent la pacienţi cu fenotip HLA-B27) şi sindromul Guillain–Barré.

Diagnostic. Examinarea probei de scaun prin efectuarea coprocitogramei confirmă existenţa unui proces de colită evidenţiată atât prin prezenţa leucocitelor polimorfonucleare (PMN), cât şi a hemoragiei oculte.

Examenul endoscopic relevă leziuni de colită inflamatorie.

Coprocultura reprezintă diagnosticul etiologic de certitudine, deşi anumite semne clinice sunt sugestive pentru diagnosticul de infecţie cu Campylobacter.

Tablou clinic: manifestările clinice ce sugerează infecţia cu Campylobacter sunt:

– prodroame reprezentate de simptome generale nespecifice: febră, coriză, cefalee, modificarea stării generale;

– boală diareică prelungită, adeseori cu caracter bifazic, şi anume debut iniţial ca o diaree simplă urmată de o ameliorare uşoară şi evoluţie ulterioară cu o severitate crescândă;

– coprocitograma, care evidenţiază numeroase leucocite PMN şi eritrocite în scaun, ceea ce indică o boală invazivă a intestinului gros.

Precizarea diagnosticului etiologic se face numai prin coprocultură. Pentru aceasta este necesară utilizarea unor medii selective care să conţină antibiotice, deoarece Campylobacter creşte mult mai lent decât alte bacterii enterice. Plăcile cu mediile respective după însămânţare vor fi incubate la 40°C în condiţii de hipoxie şi exces de dioxid de carbon, care favorizează creşterea acestor germeni.

Tratament. Deşi C. jejuni este sensibil la eritromicină in vitro, cercetări efectuate în centre diferite au arătat absenţa efectelor benefice în evoluţia bolii în comparaţie cu placebo. Alte studii au arătat un anumit beneficiu clinic atunci când a fost iniţiat un tratament cu eritromicină în primele 3 zile. Întârzierea instituirii tratamentului după 4 zile de la debutul bolii nu mai are nici un efect asupra evoluţiei clinice. Totuşi, excreţia fecală a germenilor este redusă după instituirea tratamentului cu eritromicină.

Antibioticele din grupa quinolonelor, cum este ciprofloxacina, sunt de asemenea active împotriva acestui germen patogen, existând studii încurajatoare în acest sens. Au fost de asemenea observate şi cazuri rezistente la fluoroquinolone.

Penicilinele, cefalosporinele, sulfamidele şi alte medicamente convenţionale recomandate în tratamentul diareei au un efect redus asupra infecţiei cu Campylobacter.

Numai pacienţii care au tablou clinic dizenteriform sau febră ridicată ce sugerează bacteriemie trebuie să fie trataţi cu antibiotice. Din cauza dificultăţilor de a preciza diagnosticul etiologic, în practica clinică, în mod obişnuit, trebuie recomandat un antibiotic din grupa quinolonelor (exemplu, ciprofloxacina), pentru că acesta este activ atât asupra shigelelor cât şi împotriva Campylobacter, ca de altfel şi asupra altor bacterii enteropatogene.

Nu se poate să încheiem prezentarea diareei provocate de Campylobacter fără să subliniem gravitatea bolii la prematur, la care pot exista izbucniri

epidemice în secţiile respective, cu evoluţie în general fatală. De asemenea, este izbitoare asemănarea cu formele severe de enterocolită ulceronecrotică ce asociază evoluţie în doi timpi, soldată în final cu complicaţii severe (hemoragie gastrointestinală, megacolon toxic, perforaţii intestinale, ulceraţii ale mucoasei evidenţiate endoscopic).

Aceste forme severe de enterocolită ulceronecrotică întâlnită la sugarul sub 3 luni ce, de regulă, asociază şi distrofie, precum şi la prematur (atât de frecvente în urmă cu 2 decenii în practica pediatrică din ţara noastră) pot fi cauzate şi de C. jejuni.

Astăzi sunt mult mai rare, cu exceptia unor mici izbucniri epidemice în secţiile de nou-născuţi şi mai ales în compartimentele de prematuri. Şi enterocolita ulceronecrotică evoluează în doi timpi, este progresiv mai severă, se complică cu hemoragie digestivă şi prezenţa meteorismului abdominal (respectiv megacolon toxic), iar examenul anatomopatologic pune în evidenţă inflamaţia intestinului subţire şi a colonului şi ulceraţiile caracteristice.

Lipsa unor laboratoare dotate corespunzător nu a permis diagnosticul etiologic în multe situaţii, iar tratamentul cu antibiotice a fost restrâns la o gamă redusă de medicamente. Tocmai realizarea acestor ultime două condiţii şi în special lărgirea gamei de antibiotice utilizate, alături de modificarea în conduita dietetică s-ar putea să fie explicaţia scăderii spectaculoase a numărului unor asemenea cazuri, în prezent.

Gastroenterocolita cu Yersinia

Yersinia enterocolitica este un important germen patogen intestinal care determină un larg spectru al manifestărilor clinice, de la o simplă gastroenterită până la ileită şi colită invazivă.

Mecanism patogen. Rezidă din capacitatea germenului de a invada epiteliul intestinal şi de a produce o enterotoxină termostabilă care este elaborată la 25°C (nu şi la 37°C). Nu toate tipurile posedă aceste proprietăţi patogenice. Bacteria are ca structură ţinta necesară invaziei epiteliului care acoperă plăcile Peyer, după care proliferează în interiorul foliculilor şi ulterior disemineză în lamina propria.

Capacitatea de a ataca şi penetra celulele epiteliale este determinată de „gena inv", care codifică sinteza proteinei 103-kd, cunoscută sub numele de „invaziva".

Epidemiologie. Gastroenterita determinată de Yersinia a fost mai frecvent raportată în ţările din Europa, în special din Scandinavia şi mai rar în S.U.A. Au fost câteva epidemii determinate de consumarea laptelui contaminat şi a îngheţatei. Germenul patogen poate fi găsit în apa de râuri, dar şi din lacuri, şi a fost izolat de la multe animale, inclusiv de la câţei, pisici, vaci, pui de găină şi cai.

În general se consideră că animalele, fie ca atare, din curte, fie ca furnizoare de surse alimentare sunt implicate în transmiterea acestei boli.

Serotipurile cel mai frecvent implicate în Scandinavia şi în general în Europa sunt O3 şi O9. În Canada de asemenea s-au izolat multe cazuri cu serotipul O3 dar cu alte serotipuri, în S.U.A. a fost identificat în cele mai multe cazuri serotipul O8.

Tablou clinic. Au fost descrise câteva sindroame clinice determinate de Yersinia şi acestea variază în funcţie de vârsta pacientului şi de starea bolii de bază.

Enterocolita este manifestarea clinică cea mai obişnuită, reprezentând 2/3 din toate cazurile raportate. Aceasta survine mai frecvent la copiii sub vârsta de 5 ani. Se prezintă în general fără semne specifice, manifestându-se cu febră, dureri abdominale şi diaree care durează de obicei 1 până la 3 săptămâni. Coprocitograma din scaunul diareic pune în evidenţă în majoritatea cazurilor prezenţa leucocitelor PMN şi a eritrocitelor. Poate să determine şi diaree apoasă profuză, preluată ca urmare a acţiunii enterotoxinei. Sindromul diareic poate persista mai multe săptămâni, de unde şi posibilitatea apariţiei bolii inflamatorii a intestinului. Modificările radiografice, în special în cazurile prelungite, sunt mult mai evidente în ileonul terminal, şi pot fi similare cu cele din boala Crohn. Totuşi, majoritatea pacienţilor au un aspect normal endoscopic ca şi al biopsiei intestinale şi al examenului radiologic.

La copiii în vârstă de peste 5 ani a fost descrisă asocierea între adenita mezenterică şi ileită. Alte semne clinice însoţitoare sunt greaţa, vărsăturile şi stomatita aftoasă ulcerată. Aceşti copii adeseori suportă o laparotomie, ocazie care evidenţiază mărirea ganglionilor mezenterici, precum şi ileită ulcerată.

Un asemenea tablou clinic poate fi confundat cu apendicita acută, examenul echografic abdominal fiind util pentru diagnosticul diferenţial.

Adulţii, ca şi adolescenţii prezintă cel mai frecvent diaree acută urmată la 2-3 săptămâni de manifestări articulare, rash cutanat, eritem nodos sau eritem multiform, care amintesc de sindromul Reiter.

Poliartrita reactivă survine la 2% din pacienţii infectaţi cu Yersinia (yersinioza), de obicei la cei care au asociat antigenul de histocompatibilitate HLA-B27.

Antigenele de Yersinia pot fi detectate în celulele lichidului sinovial şi în special în biopsia mucoasei intestinale, alături de anticorpii circulanţi specifici ce aparţin clasei IgA.

Bacteriemia cu Yersinia este rară şi se întâlneşte la pacienţii ce au la bază o boală severă, cum ar fi malignităţile, diabetul, anemia şi hepatopatiile. În asemenea cazuri pot surveni focare metastatice infecţioase cu interesare osoasă şi pulmonară (tabelul 10.XXIV). Diagnosticul etiologic de infecţie cu Yersinia este stabilit prin coprocultură şi alte culturi bacteriene efectuate din fluidele organismului (hemocultură etc.). Deoarece germenul poate fi uşor confundat sau omis pe plăcile de cultură, laboratorul trebuie să fie avizat asupra faptului că se suspectează această infecţie.

TABELUL 10.XXIV

COMPLICAŢIILE DIAREILOR INFECŢIOASE (după Davidson H. Hamer, Sherwood and Furtrant L. Garbach: Sleisenger Gastrointestinal and Liver Diseases, 1998, p. 15-95)

Complicaţii	*Agent patogen*
Deshidratare acută	Holeră, ETEC, rotavirus, Salmonella (rar)
Vărsături severe	Toxiinfecţie alimentară stafilococică, rotavirus, virusul Norwalk
Colită hemoragică	EHEC 0157: H7, Shigella, Vibrio parahaemolyticus, Campylobacter, Salmonella
Megacolon toxic Perforaţie intestinală	Shigella, EHEC, Clostridium difficile (rar), Campylobacter (rar), Yersinia (rar), Salmonella
Sindrom hemolitic uremic Trombocitopenie trombotică	EHEC, Shigella, Campylobacter (rar)
Artrită reactivă	Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter
Infecţie metastatică la distanţă	Salmonella, Yersinia (rar), Campylobacter (rar)
Malnutriţie Sindrom Guillain-Barré	După episoade diareice acute repetate şi/sau diete necorespunzătoare indiferent de etiologie Campylobacter jejuni (rar)

Testele serologice au dat rezultate mai bune în Europa şi Canada decât în S.U.A.

Tratament. Y. enterocolitica este sensibilă la câţiva agenţi antimicrobieni (vezi tabelul 10.XVIII), dar este rezistentă la penicilină şi cefalosporină. Nu există dovezi clare că antibioticele modifică evoluţia episoadelor diareice. Este de asemenea adevărat că, în general, diagnosticul este stabilit cu întârziere, când pacientul este deja într-o fază de ameliorare spontană. Totuşi antibioticele sunt indicate la pacienţii cu formă severă de infecţie intestinală, în special la cei care se prezintă sub „masca unei apendicite".

În formele cronice de diaree, cu evoluţie recurentă, antibioticele nu şi-au dovedit utilitatea.

Septicemia întâlnită la pacienţii imunocompromişi asociază o mortalitate ridicată, tratamentul antibacterian fiind cu eficienţă parţială, deşi este evident recomandat în asemenea cazuri.

• Diarei virale

Reprezintă cauza celor mai frecvente gastroenterite din întreaga lume, fiind considerate cauza direct responsabilă în 30 până la 40% din toate episoadele diareice acute.

Virusurile implicate în producerea diareilor acute la om sunt grupate în 4 categorii: rotavirus, adenovirus enteric, calicivirus (inclusiv virusul Norwalk) şi astrovirus (vezi tabelul 10.XII).

Cel mai important agent etiologic al diareilor virale este, indiscutabil, rotavirusul, motiv pentru care vom descrie mai pe larg diareea determinată de acesta, fiind cel mai reprezentativ agent viral al diareilor acute la copil.

Acest grup de virusuri a fost descoperit în 1973 în urma cercetării etiologiei diareei la copiii din Australia, particulele virale fiind vizualizate pe specimenul de biopsie duodenală la microscopul electronic. Astăzi, se ştie că infecţia cu rotavirus are o distribuţie universală, fiind găsit virtual în orice parte a lumii în care a fost cercetat.

Într-un studiu personal efectuat în Clinica II Pediatrie din IOMC „Prof. Dr. A. Rusescu", Bucureşti, pe un lot de 130 sugari şi copii mici internaţi cu diaree acută, s-a dovedit că rotavirusul a fost prezent în 39% din cazurile studiate, ceea ce se suprapune cu datele oferite de alte cercetări din întreaga lume (inclusiv OMS).

Etiologie. Rotavirusurile măsoară 70-75 nm în diametru şi prezintă un inveliş dublu segmentat în afara capsidei; ARN posedă gena cu funcţii specifice. Virusul are o structură icosaedrică semănând cu spiţele de roată (de unde şi numele de „rotavirus"). Are o stabilitate ridicată în mediul de cultură reprezentat de eter şi acizi biliari, unde poate fi menţinut timp îndelungat. La om, 3 grupe de rotavirusuri pot determina boala:

a) grupul A este format din 4 serotipuri comune ce reprezintă de departe agenţii patogeni cei mai importanţi, care determină gastroenterite severe la copiii mici, în întreaga lume;

b) grupul B poate declanşa mari epidemii de diaree la copiii şi adulţii din China şi din alte zone, fiind rareori izolat;

c) grupul C poate determina boala în diferite părţi ale lumii, însă este mult mai rar.

Patogenie. Specimenul de biopsie duodenală recoltat de la copiii mici care au infecţie cu rotavirus a arătat anomalii în placarde, cu afectarea în special a celulelor epiteliale ale intestinului superior. În forma sa severă, infecţia poate produce denudarea vilozităţilor şi „nivelarea" suprafeţei epiteliale. Aceste schimbări morfologice se datorează invadării de către rotavirus a celulelor epiteliale ale mucoasei intestinului subţire, ce apare după o incubaţie de 48-72 ore.

Invazia virală are ca rezultat scăderea numărului enterocitelor vilozitare mature şi o reacţie proliferativă la nivelul criptelor, zonă de unde se regenerează epiteliul mucoasei intestinale începând cu celulele criptice nediferenţiate ce vor înlocui celulele vilozitare distruse de rotavirus. Aceste schimbări structurale durează între 3 şi 5 săptămâni. Schimbările morfologice determină şi anumite anomalii fiziopatologice, respectiv scăderea absorbţiei D-xilozei şi reducerea nivelului enzimelor marginei în perie (în special a dizaharidazelor). Efectul imediat este incapacitatea intestinului de a hidroliza dizaharidele (în special lactoza), determinând instalarea intoleranţei dobândite la lactoză şi afectarea funcţiei de absorbţie a enterocitelor vilozitare. Infecţia cu rotavirus are ca organ ţintă jejunul, uneori extinzându-se şi determinând tulburări grave de funcţionalitate a intestinului (forme severe de diarei).

Incidenţa maximă a infecţiei cu rotavirus se întâlneşte la grupa de vârstă 4-24 luni; nou-născutul nu are manifestări clinice de boală, chiar dacă excretă virusul (opinia unor autori, neîmpărtăşită de toţi!)

De îndată ce s-a realizat maturizarea celulelor criptice care le-au înlocuit pe cele distruse de virus, vor înceta şi tulburările fiziopatologice şi manifestările clinice ale bolii, care în acest fel au devenit autolimitate.

Epidemiologie. Rotavirusul determină diaree la copii într-un procent de 30% din cazurile spitalizate şi până la 10% din cele comunitare. Virusul este răspândit pe cale fecal-orală. Boala are o incidenţă sezonieră predominantă în sezonul rece iar la tropice evoluează endemic în tot timpul anului. Într-un grup familiar, sugarii şi copiii mici prezintă cel mai frecvent manifestări clinice ale bolii, în timp ce fraţii mai mari şi adulţii pot excreta virusul fără să prezinte forme de boală.

Tablou clinic. Rotavirusul determină o diversitate de manifestări clinice, de la purtător asimptomatic până la diareea apoasă cu sindrom sever de deshidratare acută şi evoluţie fatală.

Adulţii pot prezenta infecţie uşoară cu acelaşi rotavirus din aceeaşi grupă A, pe care de obicei l-au dobândit de la un copil bolnav din aceeaşi colectivitate. Adeseori, vărsăturile pot marca debutul bolii, fiind urmate la un scurt timp (1-3 zile) de diaree apoasă, ce poate evolua în anumite condiţii spre cronicizare (durata medie a bolii fiind de 5-7 zile). Pierderea de apă şi electroliţi reprezintă principalul eveniment fiziopatologic al bolii.

Diagnostic. Se poate face un diagnostic rapid prin detectarea antigenului rotaviral din scaun, practicându-se mai multe tehnici imunologice, bazate pe reacţia specifică antigen-anticorp (testul ELISA etc.).

Pot exista reacţii fals pozitive sau fals negative. Pentru ca agentul rotaviral găsit în scaun să aibă legatură cauzală cu un anumit episod diareic acut, trebuie căutat fie în scaunele diareice, fie într-un interval de 5 zile înainte de debut, respectiv după încheierea unui atac acut diareic. În acest fel se diferenţiază de starea de „purtător". Tot în scop diagnostic pot fi utilizate tehnici de vârf, cum sunt PCR şi examinarea ADN pentru a detecta direct virusul şi a identifica serogrupul căruia îi aparţine. Aceste tehnici de diagnostic sunt (deocamdată) încă rezervate doar cercetării.

Imunitate. După infecţia cu rotavirus, se dezvoltă anticorpi protectori specifici în ser şi în secreţiile intestinale. Anticorpii nu sunt strict specifici

mpotriva serotipului respectiv, ci pot da şi reacţii ncrucişate cu alte serotipuri.

Infecţia cu rotavirus s-a dovedit că poate determina o protecţie naturală, eficientă, până la 93% lin cazuri. Deoarece s-a constatat că nivelul seric l anticorpilor specifici, precum şi cei ai secreţiilor ntestinale nu este precis corelat cu gradul protecţiei, cercetătorii au emis ipoteza unei posibile proecţii active şi pe calea imunităţii celulare.

Existenţa imunităţii naturale dobândite în urma nfecţiei cu rotavirus (în special în primii doi ani le viaţă) a determinat o serie de cercetări intense n scopul obţinerii unui vaccin eficient, având ca scop liminarea infecţiei şi reducerea morbidităţii şi moralităţii ridicate prin această boală.

Vaccinurile actuale sunt obţinute din rotaviruurile care determină boala la animale sau sunt realizate prin inginerie genetică.

Tipurile umane atenuate de rotavirus ar trebui eevaluate pentru eficienţa lor în vaccinare.

S-a obţinut un rotavirus tetravalent uman – rhesus – rezultat al ingineriei genetice, care s-a dovelit că realizează o protecţie moderată împortiva tuuror gastroenteritelor severe determinate de rotairus şi o excelentă protecţie împotriva bolii severe, :are evoluează cu sindrom acut de deshidratare.

Tratament. Reechilibrarea hidroelectrolitică reprezintă tratamentul principal în aceste infecţii. Nuneroase studii au stabilit că soluţiile pentru rehiIratare orală care au în compoziţia de bază glucoza i electroliţii sunt eficiente în refacerea balanţei idroelectrolitice.

• Diarei parazitare

Infestaţiile parazitare au o prevalenţă crescută în rezent şi ca urmare a creşterii turismului şi în geeral a călătoriilor transfrontaniere.

Giardiaza reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale diareei cronice, dar ea poate fi de asemenea implicată în forme epidemice de diaree subacută sau acută. Răspunsul clinic la infestaţia cu Giardia lamblia este variabil, copiii prezentând mai frecvent diaree acută decât adulţii (vezi şi capitolul 24, „Boli parazitare").

Entamoeba histolytica poate determina un spectru clinic complet al bolii, începând de la forme uşoare până la forme fulminante de diaree.

Criptosporidiaza a fost pentru prima dată diagnosticată la pacienţii imunocompromişi, dar astăzi se ştie că poate determina diaree cu evolutie autolimitată şi la pacienţii cu imunitate normală.

Isospora belli este cauza de diaree aproape exclusiv la persoanele imunocompromise.

Blastocystis hominis este frecvent găsit în scaunele copiilor cu diaree acută însă rolul sau patogenic nu este încă demonstrat.

Mecanismul diareei parazitare nu este încă pe deplin elucidat. Sunt presupuse mai multe mecanisme:

1. Paraziţii, prin numărul lor (Giardia lamblia poate ajunge până la 15 000 indivizi/m^2), formează un baraj mecanic care se opune procesului de absorbţie.
2. Lezarea directă a mucoasei.
3. Eliberarea de exotoxine parazitare.
4. Declanşarea de către paraziţi a unei reacţii imunologice împotriva gazdei.

• Diareea determinată de fungi

Fungii se găsesc în mod normal în intestinul subţire al omului. Înmulţirea excesivă a acestora este determinată de o serie de factori, cum ar fi: boli cronice debilitante, tratamente prelungite cu antibiotice cu spectru larg, corticoterapie în cure prelungite şi tratamentul cu imunosupresive.

Fungii determină rareori îmbolnăviri semnificative din punct de vedere clinic la nivelul tubului digestiv, dar produc mult mai frecvent boli sistemice în condiţii de imunodeficienţă. Totuşi, sporadic, candidiaza intestinală devine extensivă, provocând diaree acută la pacienţii care au fost trataţi cu antibiotice şi care nu sunt imunosupresaţi. Legătura cauzală este indiscutabilă, întrucât diagnosticul se bazează pe evidenţierea candidei în scaunele pacienţilor, precum şi pe răspunsul prompt la tratamentul cu antimicotice.

• Diareea asociată cu infecţii extraintestinale (diareea „parenterală")

Asocierea dintre diaree şi infecţii ale tractului urinar şi respirator sunt de mult timp cunoscute. Încă nu este cunoscut mecanismul responsabil de

prezenţa diareei cu evoluţie trenantă la sugarii şi copiii mici ce prezintă infecţie a tractului urinar. În aceste cazuri, diareea este deseori asociată cu deficit ponderal, atribuit atât infecţiei, cât şi anorexiei.

Datele epidemiologice despre asocierea infecţiilor căilor respiratorii superioare şi puseele acute de diaree indică faptul că o infecţie concomitentă gastrointestinală şi respiratorie este responsabilă de aceste manifestări de boală, dar acest lucru nu este încă dovedit. Un studiu prospectiv pe un lot de 152 copii cu gastroenterită acută a arătat că 66% din cei 74 copii cu rotavirus în scaun au avut şi o infecţie respiratorie ce a precedat de regulă simptomele gastrointestinale.

Manifestările clinice de infecţie a căilor respiratorii au fost prezente la 26% din copiii cu enterite bacteriene şi în 31% din numărul mic al copiilor la care au fost izolate şi alte virusuri din scaunul diareic. De notat observaţia că otitele au fost prezente în 27% din cazurile cu gastroenterită cu rotavirus. Asocierea dintre infecţiile căilor respiratorii superioare cu alte cauze de diaree virală a fost observată şi la alte virusuri cu tropism intestinal şi respirator, cum ar fi adenovirusurile.

• Malnutriţia şi diareea

Sărăcia, condiţiile inadecvate de locuit, igiena personală precară şi aportul inadecvat de macro- şi micronutrimente contribuie la identificarea expunerii şi la creşterea „dozelor" de agenţi infecţioşi responsabili de producerea diareei. Depresia factorilor de apărare a organismului gazdă, atât a celor nespecifici (aciditatea gastrică, sărurile biliare, bariera intestinală etc.), cât şi a celor specifici (imunitatea umorală şi celulară, chemotaxia etc.) este răspunzătoare de realizarea cercului vicios: diaree → malnutriţie → diaree, descris de Lifsbitz. Intestinul copiilor malnutriţi este mult mai susceptibil de a fi lezat de agenţii infecţioşi, fiind în acelaşi timp şi mult mai permeabil pentru moleculele mari, acestea contribuind la rândul lor la realizarea unor infecţii mai frecvente şi mai severe, pe de o parte, precum şi la sensibilitatea la proteine, pe de altă parte. Malnutriţia poate duce la perturbări intestinale caracterizate printr-o alterare a structurii mucoasei, afectarea activităţii dizaharidazelor, scăderea absorbţiei monozaharidelor, motilitate anormală şi modificarea florei bacteriene intestinale. În ţările în care există malnutriţie proteică (kwashiorkor) sau malnutriţie protein-calorică (marasm nutriţional) în rândul populaţiei există o frecvenţă crescută a episoadelor diareice ca şi parte componentă a acestor sindroame.

La un sugar cu o bună stare de nutriţie care prezintă un episod acut, sever de gastroenterită, supravieţuirea depinde în mai mare măsură de reechilibrarea hidroelectrolitică promptă decât de acoperirea nevoilor calorice.

Este mai puţin riscant pentru un sugar cu diaree acută şi cu o stare de nutriţie bună un regim dietetic restrictiv din punct de vedere caloric pe o perioadă limitată de timp, dar cu acoperirea nevoilor hidroelectrolitice, decât la un sugar cu malnutriţie ce asociază concomitent diaree acută, al cărei prognostic imediat este periclitat nu numai de dezechilibrul hidroelectrolitic ci şi de deficitul caloric.

Este recunoscut astăzi că agravarea unei diarei acute poate fi precipitată de recomandarea imprudentă a unei diete restrictive prelungite copiilor cu diaree la care statusul nutriţional este la limită şi la care se poate presupune că integritatea mucoasei intestinale a fost alterată. S-a arătat că absorbţia nutrimentelor şi a electroliţilor poate fi crescută când sugarul cu diaree este alimentat. Concomitent, scaunele pot fi mai voluminoase şi mai frecvente, dar s-a observat că în cele mai multe cazuri durata diareei nu este prelungită. Se recomandă ca sugarul malnutrit ce prezintă diaree să fie alimentat cu o formulă dietetică care să nu conţină lactoză.

Pe lângă modificările morfologice ale „marginii în perie" a enterocitului, cercetările au arătat şi o scădere a secreţiei enzimelor pancreatice a acizilor biliari, precum şi alterări ale altor funcţii intestinale. O scădere importantă a motilităţii intestinale este asociată cu malnutriţia protein-calorică. Toate acestea favorizează înmulţirea excesivă a bacteriilor în porţiunea superioară a intestinului, împiedicând solubilizarea în micelii a grăsimilor sub acţiunea acizilor biliari, existând concomitent şi o scădere a dizaharidazelor la nivelul peretelui intestinal. De-a lungul anilor s-a observat că o parte din sugarii mici ce prezentau gastroenterită trenantă sau recidivantă aveau concomitent la internare şi malnutriţie iatrogenă. Se admite că alterările funcţiilor digestive manifestate clinic sub formă de diaree şi malnutriţie duc la multiple deficienţe nutriţionale.

Totuşi, deficientele nutriţionale în minerale, vitamine, proteine şi calorii la sugarii cu diaree sunt adeseori secundare dietelor de înfometare şi contribuie semnificativ la morbiditatea şi mortalitatea prin boli diareice. Tratamentul unui sugar cu malnutriţie severă care prezintă diaree este de regulă o problemă dificil de rezolvat. Calea orală este de obicei imposibil de utilizat pentru acoperirea în nutrimente şi calorii a acestuia. Toleranţa digestivă creşte semnificativ dacă se recurge la alimentaţie continuă pe sonda nazogastrică cu anumite produse, cum ar fi Progestimil într-o diluţie care să aducă un aport de 10 kcal/30 ml, pentru că intestinul malnutritului este foarte sensibil la încărcătura osmotică. Suplimentarea caloriilor se va face prin nutriţie parenterală periferică. Mulţi sugari cu malnutriţie severă şi diaree pot realiza aşa-numita „diaree intractabilă" („intractabile diarrhea" – denumire dată de Avery si colab., 1968) şi care în prezent se consideră mai corect că este o diaree „trenantă" sau „prelungită" („protracted diarrhea").

Prevalenţa „diareei prelungite" a scăzut semnificativ în ultimele două decade în ţările dezvoltate, ceea ce fost, în general, atribuit atenţiei ce s-a acordat prevenirii precoce a malnutriţiei şi a sensibilizării la antigene „alimentare" („dietary antigens") ca urmare a unor gastroenterite acute severe de etiologie virală sau bacteriană. Cercetările clinice concentrate pe etiopatogenia şi tratamentul formelor ameninţătoare de viaţă ale „diareei prelungite" au dus la înlăturarea formelor cu etiologie specifică din această categorie de boli diareice, urmată de creşterea ponderii „diareei prelungite" datorită unor enterocolite cu etiologie nedeterminată. Din cauza uşurinţei cu care se realizează cercul vicios diaree → malnutriţie → diaree, la sugarul mic, este de importanţă capitală ca medicul să realizeze precoce corectarea deficitului de proteine şi calorii pentru a permite refacerea cât mai rapid reversibilă a alterărilor gastrointestinale asociate cu malnutriţia.

• Diareea prin greşeli alimentare

Cauzele „dietetice" sau de „natură alimentară" ale diareei („dietary diarrhea") sunt atât de ordin cantitativ, cât şi de ordin calitativ.

Greşeli de ordin cantitativ

Probabil faptul cel mai frecvent invocat drept cauză a diareei prin greşeli alimentare la sugar este reprezentat de factorul cantitativ (supraalimentaţia). În cele mai multe cazuri, acest tip de diaree apare la sugari în primele 3 luni de viaţă, aceştia fiind agitaţi şi prezentând colici abdominale, agitaţia psihomotorie a acestora fiind interpretată de familie ca „manifestare a foamei", ceea ce va duce la suplimentarea cu cantităţi excesive de lapte. Se va realiza distensia stomacului, care va stimula reflexul gastrocolic, având ca rezultantă scurtarea timpului de tranzit al laptelui ingerat. Aceasta va duce la o digestie şi absorbţie incompletă a soluţiilor osmotic active, ceea ce va provoca secundar o diaree de tip osmotic.

Greşeli de ordin calitativ

Poate interveni şi factorul calitativ în producerea diareei prin greşeli alimentare. O modificare a compoziţiei alimentaţiei sugarului de ordin calitativ, cum ar fi: modificarea formulei de lapte, adaosul de hidrocarbonaţi, trecerea bruscă de la alimentaţia la sân la alimentaţia cu un preparat de lapte de vacă sau mai ales cu lapte de vacă nemodificat, introducerea de noi alimente, cum sunt suc de fructe, cereale, gălbenuş de ou, legume etc., poate determina diaree. De regulă, sugarul arată bine; cel mai adesea el continuă să crească în greutate în ciuda scaunelor nelegate, verzui, care conţin mucus şi particule alimentare nedigerate. Un istoric atent este de obicei suficient pentru a descoperi agentul responsabil de provocarea diareei, care trebuie să fie exclus. La copilul mai mare, ingestia de alimente iritante pentru intestin, cum ar fi condimentele şi produsele cu un înalt grad de fermentaţie, poate duce la apariţia unui episod diareic.

O altă greşeală de ordin calitativ o reprezintă administrarea în faza acută a unei gastroenterite de sucuri de fructe ce conţin o cantitate crescută de fructoză în raport cu glucoza, în loc de administrarea unor soluţii pentru rehidratarea orală. Aceste sucuri, în special cele de mere şi pere pot antrena o diaree de tip osmotic. Sorbitolul, un zahăr polialcool nereducător, cu gust dulce, este de asemenea prezent în unele sucuri şi folosit ca vehicul pentru

medicaţia orală, ca supliment al zahărului în bomboane şi gume de mestecat, ca ingredient în pasta de dinţi etc. Dacă este consumat în cantităţi mari, sorbitolul poate provoca flatulenţă, distensie abdominală şi diaree de tip osmotic.

• Diareea alergică

Alergia la proteinele din alimentaţie reprezintă un diagnostic frecvent formulat dar puţin documentat ca entitate clinică. Anafilaxia este o reacţie sistemică mediată imunologic (de tip reaginic), adeseori de mare severitate şi cu un potenţial pericol vital. Manifestările cutanate, respiratorii, cardiovasculare şi gastrointestinale pot surveni la câteva minute după expunere (ingestie). Diareea poate fi o manifestare a anafilaxiei la o serie de alimente, cum ar fi: ouă, produse de soia, lapte, nuci, peşte şi scoici. Pentru că în prezent nu există o bază imunologică pentru majoritatea reacţiilor adverse la alimente şi la aditivii alimentari, termenul de „alergie alimentară" a fost abandonat în favoarea celui de „sensibilitate alimentară". Pentru că laboratorul este rareori de folos, o evaluare clinică raţională este necesară şi aceasta include:

– o anamneză atentă şi un examen clinic corect;

– reproducerea reacţiei adverse prin eliminarea şi apoi reintroducerea alimentului suspectat;

– confirmarea obiectivă printr-o provocare dublu-orb cu alimente încapsulate.

Pentru diagnosticul de alergie la lapte sunt utile: istoricul familiar pozitiv, prezenţa eczemei, prezenţa rinitei sau astmului şi sensibilitatea şi la alte alimente în afară de lapte. Remiterea promptă a diareei după eliminarea laptelui din alimentaţie şi reapariţia simptomelor după reintroducerea acestuia sunt observaţii clinice care susţin diagnosticul. Eozinofilia periferică, prezenţa hemoragiei oculte în scaun şi aspectul endoscopic şi histologic de colită sunt argumente care pot confirma diagnosticul. Este important să se elimine alte cauze de diaree, mai ales dacă datele clinice şi de laborator nu orientează diagnosticul spre alergie. Dacă există un înalt grad de suspiciune, se justifică o probă terapeutică cu o formulă de lapte care să înlocuiască proteinele laptelui de vacă. Este important de subliniat că proteinele de soia determină diaree la un număr redus dintre sugarii normali, dar la un număr mai mare la sugarii care au alergie la lapte. Din acest motiv nu se poate exclude alergia la proteinele din lapte dacă diareea continuă la un sugar alimentat cu o formulă cu proteine din soia. Pe de altă parte, un răspuns satisfăcător după introducerea în alimentaţie a formulelor cu soia trebuie justificat nu numai prin eliminarea proteinelor bovine, ci şi prin eliminarea lactozei. Dificultatea interpretării se menţine şi dacă se utilizează alte formule fără lactoză, ca substituenţi ai laptelui de vacă (vezi subcapitolul „Alergia alimentară", capitolul 10).

• Diareea călătorilor

Mai mult de 300 milioane de persoane traversează graniţele internaţionale în fiecare an. Diareea afectează 20-50% dintre călătorii din zonele tropicale sau subtropicale ale Americii Latine, din insulele Caraibe, din Asia de Sud şi din nordul, estul şi vestul Africii.

Călătorii din ţările industrializate în ţările în curs de dezvoltare sau în zonele tropicale şi subtropicale sunt expuşi la infecţia cu germeni patogeni enterici ce contaminează alimentele şi apa.

Etiologie. Bacteriile enteropatogene determină cel puţin 80% din diareea călătorilor. Infecţia cu rotavirus şi virusurile Norwalk-like determină circa 10% din cazuri în Mexic. Giardia lamblia poate determina diaree pretutindeni în lume dar în special în Rusia. Criptosporidiaza reprezintă un risc de a determina diareea călătorilor mai ales în restul Europei. Infestaţia cu Entamoeba histolytica şi Dientameoba fragilis a fost de asemenea raportată cu o frecvenţă asemănătoare în timpul călătoriilor pe termen scurt (tabelul 10.XXV).

Tablou clinic. În cele mai multe cazuri, simptomele survin în timpul primei săptămâni de călătorie, dar ele pot începe şi în prima săptămână după ce călătorul s-a întors şi se află la domiciliul său stabil. Scaunele diareice sunt adeseori asociate cu greaţă, vărsături, dureri abdominale şi tenesme. Febra este de obicei prezentă de la început şi durează 1-2 zile. În caz de colită provocată de bacterii sau protozoare scaunele pot fi sanguinolente. Boala rareori durează mai mult de o săptămână.

Profilaxie şi tratament. Având în vedere efectul distrofiant al „diareei călătorilor" pentru sugarii

TABELUL 10.XXV

AGENŢI ETIOLOGICI IMPLICAŢI ÎN DIAREEA CĂLĂTORILOR
(după Gentile D.A., Kennedy B.C.: Pediatrics 1991; 88: 967-981)

Agenţi bacterieni	
E. coli (enterotoxigen)	> 50%
Shigella	5-15%
Salmonella	5-10%
Campylobacter jejuni	10%
Vibrio parahaemolyticus	2%
Vibrio cholerae	?
Aeromonas hydrophila	?
Plesiomonas	?
Yersinia enterocolitica	?
Agenţi virali	
Rotavirus	20%
Norwalk	10%
Adenovirus	?
Alte virusuri enterice	?
Agenţi paraziţari	
Giardia lamblia	2%
Cryptosporidium	?
Entamoeba histolytica	2%
Dientamoeba fragilis	?
Isospora belli	?
Blautidium coli	?

şi copii mici, măsurile preventive sunt deosebit de importante. Medicul trebuie să facă următoarele recomandări părinţilor care călătoresc cu copiii lor:

– alimentaţia la sân este cea mai bună; în caz de folosire a derivatelor de lapte de vacă (lapte praf) acestea trebuie preparate numai cu apă fiartă (este bine să se evite laptele de vacă pe tot timpul călătoriei);

– fructele şi legumele crude ca şi produsele pescăreşti prezintă un risc foarte mare de infecţie, motiv pentru care trebuie evitate;

– fructele decojite, pâinea prăjită şi alimentele conservate industrial (cutii metalice etc.) oferă siguranţă şi pot fi utilizate;

– băuturile carbogazoase şi alte băuturi preparate cu apă fiartă (ceai şi cafea) oferă siguranţă şi pot fi consumate;

– pregătirea de către părinţi a mâncării este o recomandare care oferă securitate celor care călătoresc cu copii mici;

– spălarea mâinilor înainte şi după pregătirea hranei are importanţă particulară;

– în trusa de medicamente (pe care orice călător trebuie să o poarte cu el) trebuie să existe obligatoriu pliculeţe cu săruri pentru rehidratare orală şi instrucţiunile pentru folosirea acestora, pe lângă alte medicamente cu efect antidiareic.

Beneficiul profilaxiei cu antibiotice, cum ar fi doxiciclina, trimetoprimul sau fluoroquinolonele nu este unanim acceptat, germenii implicaţi în producerea diareei putând fi rezistenţi la acestea. În plus există riscul selecţiei microbiene şi suprapopulării intestinului cu Clostridium difficile, Shigella sau Salmonella. Dacă copilul are o problemă severă de sănătate, ca boală de bază, atunci se va evalua dacă beneficiul este mai mare decât riscul. În asemenea cazuri se poate recomanda trimetoprim (TMP) în doză de 4 mg/kg/zi profilactic. Bismutul subsalicilic (Pepto-Bismol) sub formă lichidă sau solidă, în doză corespunzătoare vârstei nu este atât de eficace ca un antibiotic, dar este lipsit de efecte secundare, exceptând aspectul închis al scaunelor. Dacă survine un episod diareic, trebuie imediat să se înceapă rehidratarea pe cale orală cu sărurile pentru rehidratare.

Loperamidul asociat cu TMP are efect favorabil la adulţi, eficienţa loperamidului nefiind demonstrată la copiii mici.

Cercetările preliminare cu zaldaride maleat, un inhibitor al calmodulinei, care reduce secreţia de apă şi electroliţi în intestin fără să afecteze motilitatea acestuia, sunt foarte promiţătoare.

Recomandările obişnuite pentru copiii cu diaree aflaţi în călătorie, în afară de sărurile pentru rehidratare orală, sunt următoarele:

– TMP în doză de 4 mg/kg/doză la 12 ore timp de 3 zile.

– Furazolidon în doză de 7,5 mg/kg/zi divizat în 4 doze la 6 ore timp de 5 zile.

– Eritromicină 25-50 mg/kg divizată în 4 doze la 6 ore timp de 5 zile (pentru posibilitatea diareei determinate de Campylobacter).

Gastroenterocolita acută forma severă şi sindromul de deshidratare acută (SDA)

Severitatea diareei în această formă clinică este dată de intensitatea SDA, care este echivalentă cu > 10% pierdere din greutatea corporală, pe cale digestivă. Etiologia acestei forme grave de diaree acută este identică cu cea prezentată la capitolul gastroenteritelor acute. De subliniat rolul infecţiilor

enterale cu germeni gramnegativi, care dau o notă de gravitate în plus acestor forme severe de boală prin tendinţa de diseminare sistemică a infecţiei şi apariţia cu o frecvenţă mai mare a unor complicaţii redutabile (exemplu: CID etc.). La fel de importanţi sunt şi factorii favorizanţi reprezentaţi de vârsta mică, prematuritate, statusul nutriţional etc. care, aşa cum am arătat, pot, uneori, să joace un rol mai important decât factorii determinanţi în evoluţia spre forme severe a gastroenteritelor acute.

Nota de gravitate pe care o prezintă în general SDA este determinată de rapiditatea instalării acestuia ca urmare a pierderilor brutale de apă şi electroliţi pe cale digestivă, ce au loc în câteva ore până la 1-2 zile şi care depăşesc 10% din greutatea corporală.

În cazul gastroenteritelor, SDA se realizează ca urmare a pierderilor de apă şi electroliţi pe cale digestivă, respectiv, prin diaree şi vărsături la care se poate adăuga şi reducerea sau suprimarea aportului oral. SDA odată instalat realizează mari dezechilibre fiziopatologice care sunt de fapt cele care aduc noi elemente de gravitate în evoluţia bolii diareice, şi anume: dezechilibrul electrolitic şi acidobazic. Acesta determină instalarea deshidratării hipertone sau hipotone (cea mai frecvent întâlnită în gastroenteritele severe), a acidozei metabolice şi colapsului anhidremic (hipovolemic) şi suferinţei central nervoase.

Se înţelege că intrarea „în scenă" a acestor noi sindroame clinicobiologice necesită şi o altă abordare diagnostică şi mai ales terapeutică, care este mult mai complexă în aceste forme grave de gastroenterită acută asociate cu SDA ≥ 10% din greutatea corporală. Aceste forme erau denumite până de curând de pediatrii din ţara noastră drept „toxicoza de exicaţie", care de fapt nu există ca boală de sine stătătoare, ci reprezintă o complicaţie a acestor forme clinicoetiologice de gastroenterite, în special infecţioase.

Lipsa unui tratament prompt şi adecvat al acestor forme severe de gastroenterită duce de regulă la deces. În general, decesul în aceste situaţii se realizează prin 3 mecanisme: SDA sever, şoc toxicoseptic determinat în special de germenii enteroinvazivi şi prin intermediul malnutriţiei severe complicate infecţios.

Având în vedere că peste 85% din cazurile ce evoluează cu diaree sunt forme uşoare şi medii din care în general nu se moare, rezultă că profilaxia deceselor prin boli diareice se face cel mai bine prin tratamentul corect al acestor forme, care să prevină instalarea unui sindrom sever de deshidratare acută. Aceasta este şi mai importantă la sugarul de vârstă mică (sub 3 luni), unde SDA se instalează cu relativă uşurinţă din cauza hidrolabilităţii fiziologice pe care o prezintă la această vârstă.

Pentru a înţelege mai bine diagnosticul şi tratamentul bolilor diareice severe complicate cu SDA, este necesară cunoaşterea particularităţilor metabolismului apei şi electroliţilor la sugar şi copilul mic, pe de o parte, iar, pe de altă parte, etiopatogenia manifestărilor clinicobiologice, tratamentul şi evoluţia SDA.

Particularităţile metabolismului apei, electroliţilor şi ale echilibrului acidobazic la sugarul şi copilul mic

Sindromul de deshidratare acută este mai frecvent asociat diareilor acute la nou-născut şi sugar în raport cu copilul mare şi adultul, datorită unor particularităţi ale balanţei hidroelectrolitice la această vârstă.

Particularităţile metabolismului hidroelectrolitic şi acidobazic la nou-născut şi sugar ne permit să înţelegem mai bine mecanismul patogenic şi tulburările fiziopatologice ce au loc în formele severe de deshidratare acută şi, implicit, ne ajută să înţelegem bazele terapiei de reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică.

Fiziologia lichidelor corporale include trei subiecte principale:

– cantitatea totală de apă şi săruri ca rezultat al echilibrului dintre ingestie şi excreţie;

– distribuţia apei şi electroliţilor în diferite compartimente ale organismului;

– reglarea compartimentelor lichidiene.

Apa totală din corp (ATC). Reprezintă rezultatul sumei apei intracelulare (AIC) şi apei extracelulare (AEC) (fig. 10.15).

ATC reprezintă un procent din greutatea corporală ce se modifică cu vârsta, scăzând rapid în primele luni de viaţă. Astfel, la naştere, ATC reprezintă 78% din greutate (la prematur 80%) pentru ca ulterior să scadă dramatic în primele luni şi la 1 an să atingă un nivel similar cu al adultului, de 55-60%.

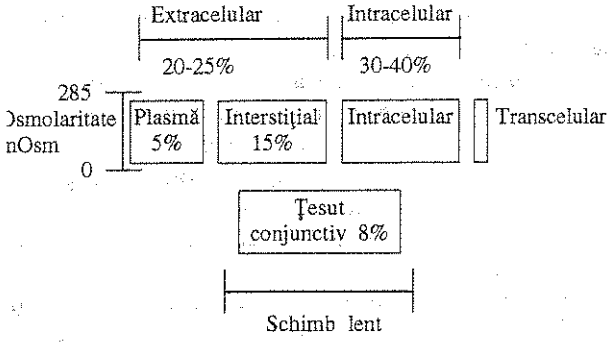


Fig. 10.15 – Distribuţia apei totale corporale în procente faţă de greutatea corporală la copil (după Edelman I.S., Leidman J.: Am. J. Med. 1959; 27:256).

La copilul eutrofic există o relaţie liniară strânsă între ATC şi greutatea corporală, ATC putând fi calculată după formula:

$$ATC(L) = 0{,}61 \times G(kg) + 0{,}251$$

Faptul că grăsimea corporală are un conţinut mai scăzut de apă decât ţesutul muscular face ca ATC să fie mai redusă, în raport cu greutatea, indiferent de vârstă.

Aceasta explică de ce copilul obez ca şi sugarul „paratrofic" sunt mai vulnerabili la deshidratare decât copiii eutrofici.

Compartimentele lichidiene. Apa este repartizată în organism în două sectoare majore, şi anume: apa extracelulară (AEC) şi apa intracelulară (AIC). În afară de aceste două compartimente mai există compartimentul transcelular şi compartimentul modificat lent.

A) *Apa extracelulară (AEC)* scade cu vârsta. La născut AEC este mai mare decât AIC. După naştere AEC scade rapid în special datorită diurezei postnatale dar şi a creşterii masei celulare. Astfel, dacă la prematur AEC este de 40-50%, la nou-născutul la termen va scădea la 35-40%, iar la copilul mare şi adult AEC reprezintă 20-25% (5% plasmă şi 15% lichid interstiţial).

1. Compartimentul intravascular este reprezentat de volumul plasmatic ce este estimat la circa 5-6% din greutate (80 ml/kg la sugar).

2. Compartimentul interstiţial reprezintă lichidul ce scaldă celulele şi este estimat la aproximativ 15% din greutate.

B) *Apa intracelulară (AIC)* creşte proporţional cu vârsta datorită creşterii celulare. AIC reprezintă diferenţa între ATC şi AEC şi este aproximativ 30-40% din greutatea corpului (33% la adult şi 35-40% la sugar). Deşi este considerată omogenă, AIC reprezintă suma lichidelor intracelulare cu diferite localizări şi care au compoziţie şi funcţie diferită de la ţesut la ţesut.

C) *Apa transcelulară:* compartimentele de apă transcelulară în condiţii normale sunt mai puţin importante decât AEC şi AIC. Totuşi, anumite situaţii clinice, în special ale tractului gastrointestinal, fac din compartimentele transcelulare un important depozit al apei corporale.

Compartimentele de apă transcelulară sunt influenţate de transportul transepitelial, fiind descrise în general ca extracorporale, ele reprezentând un rezervor esenţial pentru apa extracelulară. Cele mai importante componente constitutive ale lichidului transcelular sunt la nivelul secreţiilor digestive, urina din rinichi şi tractul urinar inferior, lichidele cerebrospinale, intraoculare, pleurale, peritoneale, pericardice şi sinoviale.

Volumul compartimentului transcelular variază mult şi depinde de absorbţia şi secreţia individului, în special la nivelul tractului gastrointestinal (în timpul postului reprezintă 1-3% din greutate).

D) *Compartimentul lichidian lent modificat* reprezintă 8-10% din greutatea corpului şi este conţinut în oase, ţesut conjunctiv dens şi cartilaje. Datorită faptului că se modifică lent, acest compartiment nu este accesibil mecanismelor de reglare a fluidelor. Totuşi, lichidul infuzat în compartimentul osos poate intra în plasmă, situaţie ce permite resuscitarea lichidiană intraosoasă.

În timp ce apa circulă liber între aceste compartimente prin traversarea peretelui capilar şi a membranelor celulare, respectând legile osmozei, electroliţii nu circulă liber, ei fiind dependenţi de pompele cationice.

Reglarea apei corporale şi a electroliţilor. Osmolaritatea plasmei datorată concentraţiei sărurilor plasmatice rămâne aproape constantă şi anume 285-295 mOsm, graţie unui control precis al cantităţii de apă printr-un sistem feed-back foarte sensibil.

Balanţa hidrică este controlată prin reglarea ingestiei şi excreţiei, aceasta din urmă reprezentând cel mai important sistem de reglare.

Ingestia apei este menţinută în mod normal prin senzaţia de sete reglată de un centru din hipotalamusul mijlociu. Stimulii majori ai setei sunt repre-

zentaţi de osmolaritatea plasmatică (creşterea cu 1-2% a osmolarităţii) sau depleţia volumului plasmatic, situaţii datorate depleţiei de sodiu sau hipovolemiei. În timp ce modificările osmolarităţii plasmatice sunt monitorizate de osmoreceptorii hipotalamici, mecanismele prin care depleţia de volum stimulează setea nu sunt bine cunoscute (posibil intervenţia baroreceptorilor atriali sau ai patului vascular, ce duce la eliberarea angiotensinei II, ce poate media setea în stările hipovolemice şi hipotensive).

Excreţia: pierderile de apă pot surveni prin rinichi, tractul gastrointestinal, piele şi plămâni. Comparativ cu excreţia apei prin rinichi, concordanţa cu conţinutul de apă şi săruri ale patului vascular, pierderile de apă insensibile sunt reglate de factori independenţi de apa corporală. Astfel, pierderile de apă prin evaporare sunt proporţionale cu suprafaţa corporală şi cu temperatura ridicată a mediului înconjurător. Deşi rata transpiraţiei poate fi redusă prin deficitul sever al volumului de lichide al organismului sau creşterea concentraţiei electroliţilor, aceasta nu reprezintă un mecanism important de reglare a apei corporale. În raport cu nou-născuţii la termen, nou-născuţii prematuri au pierderi lichidiene mult mai mari pe calea evaporarii, datorită suprafeţei corporale mai mari. Aceste pierderi de apă insensibilă trebuie luate în considerare când se formulează schema de hidratare a acestor copii.

Excreţia urinară de apă se adaptează la compoziţia şi volumul spaţiului extracelular. În mod normal acumularea zilnică de uree, săruri minerale şi în special excesul de sodiu sunt excretate într-un volum corespunzător de urină necesar pentru realizarea excreţiei.

O scădere a osmolarităţii plasmatice, indicând un exces relativ de apă este corectată prin excreţia unui volum crescut de urină diluată care are o osmolaritate sub cea plasmatică. Invers, când osmolaritatea plasmei creşte peste normal, volumul urinar scade, eliminându-se o urină cu osmolaritatea mai crescută decât cea plasmatică. Această reglare a volumului şi concentraţiei urinare depinde în principal de axa neurohipofizorenală, al cărei efector este hormonul antidiuretic (ADH).

Există două mecanisme complementare de reglare a excreţiei urinare de apă:

a) Producerea, depozitarea şi eliberarea în circulaţie de ADH.

b) Sensibilitatea epiteliului tubilor renali din ductele colectoare la ADH.

Stimulul pentru secreţia de ADH este reprezentat de creşterea presiunii osmotice (în principal de Na şi Cl) ce stimulează osmoreceptorii hipotalamici foarte sensibili la variaţii ale osmolarităţii, putând să sesizeze variaţii ale osmolarităţii de 1-2%.

În mod normal, pragul de eliminare a ADH este de 280 mOsm/kg apă.

Nivelele de ADH cresc semnificativ în condiţii de deshidratare ≥ 8% şi ulterior nivelele cresc exponenţial cu gradul de deshidratare.

Principala acţiune a ADH este de creştere a permeabilităţii pentru apă la nivelul tubilor colectori renali, nivelul osmolarităţii interstiţiului renal putând creşte până la 1200 mOsm/kg apă. În absenţa ADH-ului aceste segmente ale nefronului sunt impermeabile pentru apă, nu are loc difuzia în mediul hiperton medular şi se formează o urină diluată.

Rezumând, se poate afirma că menţinerea osmolarităţii plasmatice funcţionează ca un sistem cibernetic prin mecanism feed-back.

Stimulul este reprezentat de creşterea osmolarităţii plasmatice (în special de Na^+) care sensibilizează osmoreceptorii hipotalamici ce determină secreţia crescută de ADH (înmagazinat temporar în neurohipofiză), care este agentul reglator ce acţionează la nivelul organului terminal reprezentat de receptorii specifici situaţi în tubii colectori renali, stimulând reabsorbţia apei, ce are ca efect normalizarea presiunii osmotice plasmatice.

Mecanismul distribuţiei lichidelor în organism. Distribuţia apei între compartimentele intra- şi extracelulare este determinată de factori fizici.

Volumul AIC este păstrat relativ constant de forţe osmotice ce operează de-a lungul membranelor celulare permeabile pentru apă. Aceasta depinde de transportul activ de K^+ în interiorul celulei şi de Na^+ în afara celulei prin procese consumatoare de energie.

O creştere a osmolarităţii extracelulare (exemplu, o încărcare cu Na) va duce la o scădere a apei celulare prin migrarea acesteia în spaţiul extracelular. Invers, intoxicaţia cu apă scade osmolaritatea extracelulară şi duce la o creştere a volumului celular prin migrarea apei din spaţiul extracelular către cel intracelular.

Datorită faptului că membranele celulare sunt foarte permeabile pentru apă, o schimbare a osmo-

laritǎţii oricǎrui compartiment lichidian va determina un transport rapid de apǎ pentru a restabili osmolaritatea. Datoritǎ abundenţei sale în plasmǎ şi în lichidele interstiţiale, sodiul este principalul cation ce contribuie la osmolaritatea extracelularǎ. Având în vedere cǎ Na şi anionii care îl acompaniazǎ (Cl^-, bicarbonat) reprezintǎ peste 90% din osmolaritatea plasmei, dublând concentraţia de Na putem sǎ obţinem o estimare a osmolaritǎţii fluidelor extracelulare. De exemplu, dacǎ concentraţia plasmaticǎ a sodiului este de 140 mEq/l, osmolaritatea plasmaticǎ este de 250 mOsm.

Existǎ douǎ excepţii importante de la aceastǎ regulǎ: hiperglicemia şi hiperlipemia. În hiperglicemie asociatǎ cu cetoacidozǎ se realizeazǎ o creştere a osmolaritǎţii spaţiului extracelular, ce va antrena o deshidratare intracelularǎ, prin fuga apei spre spaţiul extracelular şi o hiponatremie de diluţie. Tratamentul unei astfel de pseudohiponatremii nu este în beneficiul bolnavului.

În concluzie, reglarea apei şi electroliţilor care au ca scop principal menţinerea constantǎ a osmolaritǎţii plasmei se realizeazǎ prin:

– migrarea apei fie intra-, fie extracelular, graţie permeabilitǎţii acesteia pentru membranele celulare guvernate de forţe osmotice;

– mecanismul setei ce stimuleazǎ osmoreceptorii hipotalamusului mijlociu sau baroreceptorii atriali, carotida internǎ, patul vascular ce conduce la creşterea nivelului angiotensinei II;

– intervenţia ADH la nivelul rinichiului reglează excreţia unei urine mai concentrate sau mai diluate în funcţie de osmolaritatea plasmaticǎ.

Anomaliile balanţei hidroelectrolitice în perioada neonatalǎ şi de sugar ce predispun la SDA rezultǎ din:

– imaturitatea funcţiei renale şi controlului sǎu hormonal, rezultând o scǎdere atât a capacitǎţii de concentrare (700-800 mOsm faţǎ de 1 500 mOsm la adult), dar şi a eliminǎrii excesului de apǎ;

– conţinutul crescut al apei totale a organismului în raport cu adultul (70-80% faţǎ de 60%);

– turnover-ul apei este de 3-4 ori mai rapid la sugar faţǎ de adult, existând un risc de 3-4 ori mai mare de epuizare a apei extracelulare şi, în consecinţǎ, de instalare a deshidratǎrii.

Particularitǎţi ale electroliţilor. *Sodiul* (Na^+) este ionul predominant în spaţiul extracelular. Valorile normale sunt între 137 şi 145 mEq/l. Se realizează hipernatremie când se depǎşesc 150 mEq/l; când natremia scade sub 135 mEq/l este hiponatremie, respectiv „intoxicaţie cu apǎ".

Hipernatremia se complicǎ mai frecvent cu hematom subdural, convulsii. Hiponatremia evoluează cu edem cerebral acut care se poate exprima clinic prin convulsii recurente.

Clorul (Cl^-) are valorile normale între 103 şi 110 mEq/l.

Potasiul (K^+) este principalul ion al spaţiului celular. În ser, este o fracţiune din potasiul total, valorile normale fiind între 4,5 şi 5,3 mEq/l, care are însǎ un rol esenţial pentru activitatea neuromuscularǎ în general şi pentru activitatea inimii în mod special.

În SDA sever, scade „capitalul total" al potasiului din organism; în ser se înregistrează trei etape din punct de vedere al compartimentului potasiului extracelular:

– într-o etapǎ iniţialǎ potasiul seric scade; aceastǎ etapǎ nu este surprinsǎ de medic, de regulǎ, copilul fiind practic neinvestigat, aflându-se aproape de debutul bolii diareice severe;

– într-o a doua etapǎ, se realizează o hiperpotasemie tranzitorie, ca urmare a ieşirii potasiului din celulǎ datoritǎ acidozei metabolice care alterează echilibrul de membranǎ al ionilor în condiţiile unei insuficienţe renale funcţionale, determinatǎ la rândul ei de colapsul hipovolemic şi exprimatǎ clinic prin oligoanurie;

– hiperpotasemia tranzitorie se poate manifesta clinic prin fibrilaţii sau paralizii ale muşchilor scheletici şi modificǎri ale bǎtǎilor cardiace;

– începând de la nivelul seric al potasiului de 5,4 mEq/l, tulburǎrile sunt grave. Potasiul în ser, cu valori de nivelul 7-8 mEq/l, se poate complica cu stop cardiac. Modificǎrile ECG care exprimǎ hiperpotasemia sunt: creşterea amplitudinii undei T, care este simetricǎ şi ascuţitǎ, alungirea intervalului P-R, turtirea undei P; lǎrgirea şi deformarea complexului QRS precedǎ fibrilaţia ventricularǎ;

– într-o a III-a etapa se realizează din nou hipopotasemie, ca urmare a reintrǎrii potasiului din spaţiul extracelular în celule, datoritǎ, pe de o parte, tratamentului şi în special a combaterii acidozei prin terapia alcalinǎ, iar pe de altǎ parte, datoritǎ reluǎrii funcţiei renale, inclusiv a diurezei, datoritǎ tratamentului eficient al hipovolemiei.

Hipopotasemia se manifestǎ clinic prin hipotonie muscularǎ, paralizii, hipo/areflexie, care se exprimǎ

şi prin ileus paralitic, respectiv meteorism abdominal, glob vezical şi mărirea de volum a inimii. Modificările ECG care exprimă hipopotasemia sunt: alungirea şi subdenivelarea intervalului Q-T, aplatizarea undei T, apariţia undei U în DI, V3 şi V4 (încorporată în unda T).

Există risc de moarte subită prin sincopă cardiacă.

Calciul (Ca^{++}) seric normal este de 9-11 mg/dl (5 mEq/l).

În SDA sever, poate exista hipocalcemie care a precedat declanşarea bolii diareice severe la rahitici, fie că a apărut ca urmare a tratamentului şi în special după terapia alcalină, realizându-se ceea ce Kerpel-Fronius a numit „hipocalcemia postacidotică". Aceasta se poate exprima clinic fie lent, fie ca tetanie manifestă, respectiv convulsii recurente; poate duce la moarte subită prin stop cardiac.

Magneziul (Mg^{++}): în SDA se înregistrează hipomagnezemie, în special la sugarii cu malnutriţie preexistentă.

Indiferent de cauză, anomaliile balanţei dihidroelectrolitice au drept consecinţă instalarea sindromului de deshidratare acută prin pierderea de apă şi electroliţi, concomitent se adaugă şi un dezechilibru acidobazic.

Echilibrul acidobazic. Echilibrul acidobazic a fost considerat un subiect complicat datorită confuziei în ceea ce priveşte terminologia. Abordarea actuală a echilibrului acidobazic scoate în evidenţă ionul de hidrogen (protonul), pH-ul reprezentând logaritmul concentraţiei de ioni de hidrogen liber.

A) *Reglarea echilibrului acidobazic.* Deşi numărul ionilor de hidrogen în organism este imens, majoritatea sunt tamponaţi şi, deci, nu sunt sub formă liberă. La pH-ul normal de 7,4 concentraţia ionilor liberi de hidrogen din sânge este de numai $3,98 \times 10^{-8}$ mEq/l, concentraţiile ionilor de hidrogen ale lichidelor din organism fiind menţinute în limite foarte strânse graţie sistemelor tampon. Deşi aceste sisteme tampon reprezintă prima linie de apărare împotriva modificărilor pH-ului, ele nu pot menţine balanţa acidobazică în condiţii de boală pe o perioadă mai lungă de timp. Acţiunea lor trebuie suplimentată de modificările adaptative compensatorii datorate intervenţiei rinichiului şi plămânului, care, deşi se derulează mult mai lent decât sistemele tampon, sunt mult mai eficiente pentru menţinerea pH-ului. Rinichii corectează o tulburare metabolică, iar plămânii corectează o tulburare respiratorie. Deşi sunt discutate separat, sistemele tampon, mecanismele pulmonare şi cele renale sunt interdependente şi acţionează în corelaţie unele cu celelalte.

Sistemele tampon ale lichidelor extracelulare sunt reprezentate în primul rând de sistemul bicarbonat – acid carbonic, alături de diferite proteine, fosfaţi organici etc.

Ionii de hidrogen, adăugaţi în plasmă sunt tamponaţi în mare parte de bicarbonat, cu generarea unei sări neutre şi de acid carbonic $[H^+] - [HCO_3^-] \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$. Adaosul de ioni de H^+ conduce această ecuaţie spre dreapta, generând CO_2 şi H_2O.

Totuşi, tamponarea este realizată pe seama scăderii concentraţiei de bicarbonat, care a fost definită ca reprezentând deficitul de baze, şi a creşterii pCO_2.

Pentru că şi acidul carbonic este în echilibru cu CO_2 dizolvat, măsurarea presiunii parţiale a CO_2 (pCO_2) poate fi folosită pentru estimarea clinică a concentraţiei de acid carbonic.

Prin adaosul de ioni de hidrogen în plasmă se produce o scădere a pH-ului, în ciuda intervenţiei sistemului tampon, ce se soldează cu scăderea concentraţiei de bicarbonat şi prin creşterea presiunii CO_2, însă amploarea manifestărilor pH-ului este mult mai mică decât dacă aceste sisteme tampon n-ar exista.

Cele trei componente clinice majore ale balanţei acidobazice sunt:

– pH-ul, reprezentat de concentraţia ionilor de hidrogen;

– presiunea parţială a CO_2 reglată de ventilaţia pulmonară;

– concentraţia plasmatică a bicarbonatului reglat iniţial în sistem tampon apoi la nivel renal.

Aceasta este redată de ecuaţia Henderson-Hasselbach:

$$pH = Pk + \log [A^-] / [HA]$$

Această ecuaţie rearanjată de Kasier şi Bleich este mai utilă din punct de vedere paraclinic în ceea ce priveşte cele 3 componente: $[H+] = 24 + pCO_2/HCO_3$.

Concentraţia ionilor de H^+ şi astfel pH-ul sunt definite de raportul între presiunea CO_2 şi bicarbonatul plasmatic şi nu de valorile absolute ale componentelor luate separat. Aceasta permite medicului

ă înţeleagă cum operează balanţa acidobazică în ontext clinic.

Interdependenţa dintre cei 3 factori majori ai echiibrului acidobazic – pH, CO_2 şi HCO_3 – este vială pentru întelegerea efectului individual asupra tatusului acidobazic în tulburările primare ale pCO_2 au HCO_3^- cauzate de diferite afecţiuni clinice şi entru înţelegerea mecanismelor de compensare.

În acest context, o scădere sau o creştere a conentraţiei de bicarbonat nu modifică pH-ul dacă CO_2 este scăzut sau crescut sau scăzut proporţioal prin intervenţia plămânului, care poate regla CO_2 şi modifica pH-ul.

Rinichiul reprezintă un organ important ce interine în menţinerea echilibrului acidobazic atât prin conomisirea bicarbonatului, cât şi prin creşterea liminării prin urină de echivalenţi acizi egală cu roducţia de acizi nonvolatili.

Tulburările echilibrului acidobazic sunt reflectate le modificările pH-ului cel puţin tranzitorii. Aciloza (pH < 7,40) se datorează fie creşterii pCO_2, ie scăderii primare a HCO_3^- plasmatic. Alcaloza pare atunci când tulburarea primară duce la o reştere a bicarbonatului plasmatic sau la o scădere presiunii CO_2, ce determină o creştere a pH-ului anguin > 7,40.

Figura 10.16 ne arată mecanismul de compenare expectat pentru fiecare din tulburările primare le echilibrului acidobazic. Tulburările metabolice rimare necesită compensare respiratorie, iar tulburările respiratorii primare necesită compensare metaolică. De exemplu, o scădere primară a bicarbonaului seric determină o scădere a pH-ului, rezultând cidoza metabolică. Aceasta va stimula centrul resirator, având ca efect creşterea ventilaţiei pulmoare cu eliberare crescută de CO_2, ce va duce la căderea pCO_2 şi reduce pH-ul sanguin la nivel ormal.

Evaluarea clinică a tulburărilor acidobazice se face rin intermediul pH-ului, pCO_2 şi nivelelor HCO_3^- ăsurate prin micrometoda Astrup.

Valorile normale ale pH-ului sunt de 7,35-7,45, ar ale pCO_2 sunt de 40 mmHg. Concentraţia plasatică a ionilor de bicarbonat se determină măsurând concentraţia totală serică a CO_2.

Înţelegând că pH-ul sanguin este menţinut de raortul dintre pCO_2 şi HCO_3, echilibrul acidobazic oate fi prompt evaluat. În interpretarea echilibruui acidobazic este necesar să parcurgem următoarele etape:

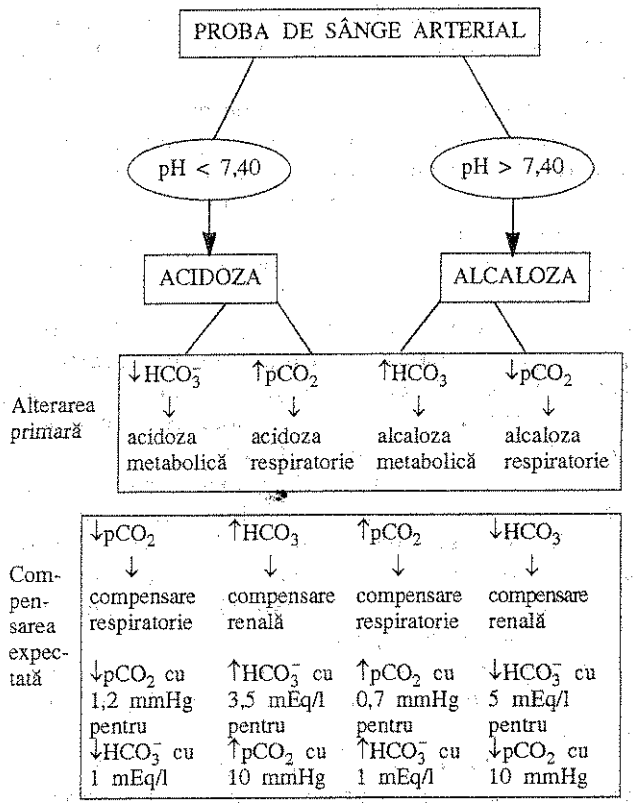


Fig. 10.16 – Analiza tulburărilor simple ale echilibrului acidobazic (după Koeppen B.M., Stanton B.A.: Renal Physiology. Mosby, Year Book, St. Louis, 1992).

1. Să apreciem dacă este vorba de o acidoză sau o alcaloză.

2. Să evaluăm cauza primară metabolică sau respiratorie.

3. Dacă este vorba de o acidoză metabolică să apreciem dacă fereastra anionică este mică sau mare.

4. Să apreciem dacă procesul compensator (respirator sau metabolic) este eficient sau nu.

5. Să apreciem dacă este vorba de o tulburare simplă (când pCO_2 şi HCO_3 se modifică în acelaşi sens pentru a menţine raportul pCO_2/HCO_3) sau este vorba de o tulburare mixtă, când nu se mai respectă această interrelaţie.

Sindromul de deshidratare acută (SDA)

Definiţie. SDA este manifestarea clinicobiologică severă apărută ca urmare a pierderii în scurt timp (1-2 zile) a unei mari cantităţi de apă şi electroliţi,

care este echivalentă cu pierderea greutăţii corporale, care depăşeşte 10% din valoarea iniţială a acesteia.

Etiologie. Cauzele determinante care duc la SDA sunt două: creşterea excesivă a pierderilor apei şi electroliţilor pe una din cele patru căi fiziologice şi reducerea sau suprimarea aportului.

Creşterea excesivă a pierderilor pe cele patru căi fiziologice se realizează în următoarele împrejurări:

1. Cale digestivă: prin vărsături şi diaree – respectiv gastroenterocolită acută (infecţie digestivă); aspiraţie gastrică repetată – sunt eliminate în mod normal prin scaun 25-40 ml apă/zi, ceea ce reprezintă 5-12% din eliminările totale.

2. Cale urinară: în caz de diabet zaharat şi diabet insipid sau diabet renal; administrarea prelungită de diuretice; insuficienţa renală cronică; insuficienţa corticosuprarenală cu sindrom de pierdere de sare (deficit de 21-hidroxilază) (vezi capitolul 20, „Endocrinologie pediatrică").

3. Cale cutanată: în caz de transpiraţie abundentă, în fibroză chistică, şoc caloric, hipertermie, arsuri.

4. Cale pulmonară: în caz de polipnee; în unele pneumonii acute interstiţiale se instalează sindromul de hiperventilaţie care poate realiza SDA echivalent cu pierderea a 20% din greutate în 24 ore, de unde numele de „toxicoză de hiperventilaţie". Pierderile prin perspiraţie insensibilă, respectiv pierderile pe cale cutanată şi pulmonară, la copil sunt de 1 ml/ kg/oră faţă de adult, care pierde 0,5 ml/ kg/oră şi reprezintă 30-40% din pierderile totale fiziologice.

În caz de febră, pierderea de apă pe această cale creşte cu 0,1 ml/kg/oră pentru fiecare grad în plus peste 37°C.

Suprimarea aportului de apă şi electroliţi se realizează în: anorexie, intoleranţa gastrică la alimentaţie, stenoză hipertrofică de pilor, malformaţii bucofaringiene şi esogastrice etc., abolirea deglutiţiei, ignoranţa părinţilor, recomandări eronate din partea personalului medico-sanitar, intervenţie criminală sau neglijenţă.

Economisirea apei, care are multiple căi de ieşire din organism, se poate realiza numai pe cale renală. Calea renală este însă limitată de puterea de concentrare scăzută la sugar, 70-80 mOsm – faţă de 1500 la adult; hormonul antidiuretic hipofizar nu acţionează suficient de eficient în primele 3 luni de viaţă; una din explicaţii se referă la ansa Henle, care este una scurtă.

Consecinţe fiziopatologice. Pierderile hidronatremice prin vărsături şi diaree sunt pierderi izotone cu plasmă. În tabelul 10.XXVI prezentăm conţinutul în electroliţi la 100 ml lichid pierdut pe cale digestivă şi prin perspiraţie insensibilă.

TABELUL 10.XXVI

PIERDERI ELECTROLITICE ÎN mEq LA 100 ml LICHID PIERDUT

Calea de eliminare	*Na*	*K*	*Cl*
Vărsături	10	2	10
Diaree	6	6	6
Perspiraţie insensibilă	2	2	2

SDA poate fi cu pierdere predominant apoasă sau predominant salină, ceea ce este important de cunoscut pentru măsurile terapeutice imediate. Din punct de vedere fiziopatologic, după raportul pierderilor de apă şi electroliţi, SDA se împarte teoretic în 3 categorii:

1. Deshidratare hipertonă cu Na seric >150 mEq/l.
2. Deshidratare izotonă cu Na seric = 130-150 mEq/l.
3. Deshidratare hipotonă cu Na seric ≤ 130 mEq/l.

În mod practic, în clinică întâlnim două categorii de deshidratări: hipertone şi hipotone, după osmolaritatea compartimentului vascular – respectiv a spaţiului extracelular (tabelul 10.XXVII).

I. *SDA hiperton* se realizează prin pierdere predominant apoasă, evoluează cu hipertonie plasmatică şi apare în următoarele împrejurări etiologice:

– aport insuficient: anorexie, comă incorect tratată, sugar neglijat, disfagie;

– pierderi excesive de apă aproape pură: polipnee, perspiraţie cutanată (cu excepţia fibrozei chistice), hipertermie, diabet insipid, administrarea de soluţii hipertone (supradozarea sărurilor pentru rehidratare orală recomandate de OMS etc.), unele diarei acute. În cazurile noastre am întâlnit acest tip de SDA, în caz de gastroenterocolită acută, dar rar.

Consecinţele sunt următoarele:

– pierderea predominantă a apei din spaţiul extracelular cu hipernatremie şi deci hipertonie extracelulară; pentru menţinerea cât mai mult timp posibil a compartimentului circulant, respectiv volemic, se va apela la apa celulară; ca urmare a acţiunii de

TABELUL 10.XXVI

SEMNE CLINICE ŞI BIOLOGICE DISTINCTIVE ÎN RAPORT CU TIPUL DE DESHIDRATARE

Deshidratare hipertonă	*Deshidratare hipotonă*
Deshidratare predominant intracelulară	Deshidratare predominant extracelulară
Sete „vie"	Absenţa setei (refuzul lichidelor)
Consistenţa „de coacă" a tegumentelor	Pliu cutanat persistent, ochi înfundaţi în orbite, fontanela anterioară deprimată
Colaps tardiv (ADH crescut şi migrarea apei dinspre AIC spre AEC)	Colaps rapid (ADH scăzut)
Manifestări neurologice precoce: iritabilitate, convulsii	Hipotonie, apatie, comă ce apare tardiv
Hipertermie	Normo- sau hipotermie
Oligurie precoce (ADH crescut)	Oligurie tardivă (ADH scăzut)
Hipernatremie	Hiponatremie şi acidoză metabolică prin scăderea marcată a bicarbonatului
Moarte prin „stop" respirator	Moarte prin colaps vascular

reglare osmotică, apa va ieşi din celulă, trecând în spaţiul extracelular; consecinţele imediate sunt *deshidratarea celulară,* alterarea echilibrului de membrană şi ieşirea K^+ din celulă; acţiunea ADH de a economisi apa la nivelul tubului renal este mai puţin eficientă din cauza capacităţii de concentrare redusă a rinichiului la sugarul în primele 3 luni de viaţă; se produc totuşi oligurie consecutivă şi creşterea retenţiei azotate; colapsul hipovolemic în deshidratarea hipertonă survine mai tardiv; decesul se poate realiza prin stop respirator; tabloul clinic este dominat de sete vie şi manifestări neurologice, agitaţie, febră, convulsii. O corectare prea rapidă a spaţiului intracelular poate duce la edem cerebral acut (convulsii) şi chiar edem pulmonar.

II. *SDA hipoton* se realizează prin pierdere predominant salină, evoluează cu hipotonie plasmatică şi apare în următoarele împrejurări etiologice:

– gastroenterocolită acută prin diaree şi vărsături; este forma cea mai frecvent întâlnită în practică;

– fibroză chistică, diabet salin (tubulopatii), sindromul pierderii de sare în urină, diuretice incorect administrate, rehidratări hidroelectrolitice incorecte (intoxicaţii cu apă).

Consecinţa hipotoniei extracelulare (hiponatremie) este fuga apei în celule pe baza legilor osmotice; această mişcare a apei conduce la hiperhidratare celulară; rezultă că apa se pierde şi în afara organismului şi în propriile celule, ceea ce agravează deshidratarea extracelulară, inclusiv în sectorul circulant, ce va duce rapid la hipovolemie, cu hemoconcentraţie şi prăbuşirea rapidă a tensiunii arteriale şi instalarea precoce a colapsului cardiovascular, care poate duce la deces. Hipotonia extracelulară inhibă secreţia de ADH, ceea ce, paradoxal, într-o primă fază va favoriza pierderea apei şi pe cale renală, agravând SDA; ulterior apare oliguria, ca urmare a colapsului cardiovascular. Hiperhidratarea extracelulară va determina apariţia unor manifestări neurologice – respectiv comă, convulsii, ca urmare a edemului cerebral acut.

Reducerea filtrării glomerulare ca urmare a colapsului cardiovascular va duce la insuficienţă renală funcţională, manifestată prin oligoanurie şi retenţie azotată. Consecinţa metabolică a colapsului cardiovascular şi a insuficienţei renale funcţionale o reprezintă acidoza metabolică şi retenţia azotată.

Tablou clinic. Există simptome comune tuturor formelor de SDA, indiferent de cauză şi mecanismul de producere.

În pediatrie, cele mai frecvente cazuri de SDA le întâlnim la sugarul cu gastroenterocolită acută, la care pierderile hidrosaline s-au realizat pe cale digestivă, respectiv prin vărsături şi diaree. Din acest motiv, vom lua ca model de descriere al manifestărilor clinice gastroenterocolita severă cu SDA echivalent cu pierderea a peste 10% din greutatea corporală în timp scurt.

Este vorba, în cele mai multe cazuri, de un sugar în primele 3 luni de viaţă, dar SDA poate apărea la orice vârstă, în primul an de viaţă mai ales, şi chiar peste vârsta de 1 an.

Debutul poate fi brusc sau cu prodroame care durează de câteva ore sau uneori de câteva zile: scaune modificate, vărsături (maldigestie), anorexie, febră, sete, agitaţie, facies „indispus", uşor suferind, stagnare sau mai ales scădere ponderală.

În perioada de stare, toate manifestările clinice exprimă gravitatea bolii. Starea generală este întotdeauna profund alterată şi cu alterare rapidă.

Febra este ridicată, fiind provocată de sete şi de infecţie; sunt şi forme care evoluează în afebrilitate sau chiar cu hipotermie.

Tegumentele şi mucoasele sunt palid-cenuşii, cu cianoză a extremităţilor în special; elasticitatea tegumentelor este practic dispărută, ceea ce face ca pliul cutanat lateroabdominal să fie persistent; turgorul este flasc sau cu aspect de „cocă" sau scleredem, mai ales la nou-născuţii şi la sugarii „păstoşi"; tegumentele şi mucoasele sunt „uscate".

Fontanela anterioară este întotdeauna evident deprimată; la nou-născut şi sugarul în primele 2-3 luni, se poate observa „încălecarea" oaselor parietale, ceea ce exprimă deshidratarea accentuată a creierului.

Faciesul este suferind, cu aspect „toxic" – cuvânt care exprimă existenţa unei boli grave care ameninţă viaţa; globii oculari sunt înfundaţi în orbite, privirea este stinsă, clipitul este rar („ochi de păpuşă"), corneea este opacifiată.

Caracteristice sunt manifestările cardiovasculare şi ale suferinţei cerebral-nervoase.

Examenul aparatului cardiovascular evidenţiază tahicardie: 180-200 bătăi/minut; în multe forme clinice tahicardia poate depăşi 200-220 bătăi/minut, ceea ce se poate complica cu un sindrom de insuficienţă coronariană acută.

Suferinţa central nervoasă poate fi descrisă astfel: torpoare, somnolenţă, care poate merge până la comă, caracteristice în special în SDA hipotone sau agitaţie, care poate merge până la convulsii, mai frecvent în SDA hipertone. Formele hipertone se pot complica cu hipernatremie, care la rândul ei se poate complica cu hematom subdural, care va determina convulsii şi/sau semne de hipertensiune intracraniană.

De remarcat semnele respiratorii, care pot varia de la respiraţie superficială până la dispnee intensă, care se dovedeşte a fi „sine materia", pentru că la examenul clinic şi radiologic plămânul este normal în majoritatea cazurilor; respiraţia este de tip „acidotic".

Oligoanuria este întotdeauna prezentă în perioada de stare a bolii; dacă există diureză prezentă la un sugar sau copil mic cu SDA severă, trebuie să ne gândim la altă etiologie, respectiv diabet zaharat, diabet insipid etc.; un sugar cu SDA severă ca urmare a pierderilor hidroelectrolitice pe cale digestivă este întotdeauna oligoanuric.

Setea vie este prezentă la cei cu SDA hipertonă; refuzul lichidelor pe cale orală este o manifestare a celor cu SDA hipotonă.

Hepatomegalia este de regulă prezentă şi ea se datorează steatozei hepatice evidenţiate prin PBH (puncţie biopsie hepatică) sau necropsie.

Abdomenul poate fi „excavat" sau, dimpotrivă, meteorizat, situaţie în care trebuie făcut diagnosticul diferenţial cu abdomenul acut chirurgical; acesta poate complica evoluţia unei gastroenterocolite cu ulceraţii ale intestinului care s-au putut perfora.

Scăderea dramatică în greutate, în timp scurt, cu pierdere ponderală echivalentă cu peste 10% din greutatea anterioară îmbolnăvirii, este un argument clinic puternic în favoarea diagnosticului.

Examene de laborator. Scopul imediat urmărit este de a confirma şi evalua gravitatea principalelor verigi fiziopatologice care trebuie să fie „ţinta" măsurilor terapeutice care au caracter de urgenţă.

– dezechilibrul hidroelectrolitic şi acidoza metabolică se evidenţiază prin ionograma serică, datele Astrup (pH, EB, pCO_2), bicarbonat standard;

– colapsul cardiovascular: modifică hemoleucograma, hematocritul, proteinemia etc., care pot exprima hemoconcentraţie;

– insuficienţa renală funcţională, consecinţa colapsului cardiovascular, o evaluăm prin uree, acid uric, rezervă alcalină, examinând urina.

Precizarea etiologică a bolii are în vedere în cazul gastroenterocolitelor severe evidenţierea cauzei bacteriene sau virale (cel mai frecvent implicată) prin:

– coproculturi, coprocitogramă, hemocultură, uroculturi, examene virusologice, cu testarea sensibilităţii la antibiotice unde este cazul;

– reactanţi de fază acută, care pot susţine o infecţie sistemică: VSH, proteina C reactivă, fibrinogen;

– radiografie pulmonară;

– efectuarea PL (puncţie lombară); examenul LCR este indicat în toate formele grave de boală ale sugarului.

Dacă SDA apare în alt context clinic, nelegat de evoluţia nefavorabilă a unei gastroenterocolite acute, evident că investigaţiile etiologice vor fi efectuate în funcţie de acest context clinic şi ţinând cont de cazurile diverse ce pot determina SDA.

Odată diagnosticul pozitiv fiind precizat, diagnosticul diferenţial realizat are cel puţin 3 componente: diagnosticul diferenţial etiologic, al tipului de SDA – hiper- sau hipoton, şi al complicaţiilor (hematom subdural sau edem cerebral acut, CID sau insuficienţă hepatică acută, insuficienţă renală func-

ţională sau organică, meteorism abdominal toxic sau abdomen acut chirurgical).

Tratament. Un tratament eficient al unui sugar care prezintă o gastroenterocolită severă cu SDA > 10% din greutatea corporală nu se poate realiza decât într-un spital care dispune de un compartiment/secţie de terapie intensivă şi o minimă dotare în aparatură pentru tratament şi investigaţii. Deci internarea în spital este obligatorie.

Tratamentul recomandat are întotdeauna un caracter de urgenţă, care trebuie să înceapă chiar din momentul prezentării la camera de gardă. Acest tratament are următoarele obiective:

I. Tratamentul patogenic, care are ca scop combaterea marilor sindroame fiziopatologice: combaterea colapsului cardiovascular şi a dezechilibrului acidobazic, reechilibrarea hidroelectrolitică, suferinţa cerebrală nervoasă şi insuficienţa renală acută funcţională.

II. Tratamentul etiologic, care în asemenea cazuri se referă la administrarea antibioticelor şi a altor preparate pe cale i.v., pentru combaterea eventualităţii că un agent microbian patogen care a determinat gastroenterocolită acută a diseminat şi a provocat şi o infecţie sistemică cu germeni gramnegativi (cel mai frecvent).

III. Tratamentul dietetic, respectiv realimentarea cu preparate dietetice.

IV. Tratamentul complicaţiilor cu mijloacele adecvate (CID, hipocalcemie postacidotică etc.).

V. Tratamentul unor simptome nocive (meteorism abdominal, hipertermie etc.).

VI. Tratamentul „terenului", respectiv al unor „handicapuri biologice" anterioare îmbolnăvirii: anemie, malnutriţie, imunodeficienţă etc.

Fără a mai prezenta în detaliu acest plan terapeutic, care, de fapt, cu excepţia tratamentului patogenic se regăseşte şi la alte capitole, vom prezenta în continuare numai tratamentul patogenic şi unele recomandări dietetice specifice, făcând precizarea că reechilibrarea hidroelectrolitică şi acidobazică corectează principalele dezechilibre fiziopatologice din această boală.

Reechilibrarea hidroelectrolitică şi acidobazică pe cale endovenoasă. Reechilibrarea hidroelectrolitică pe cale endovenoasă (PEV) este obligatorie pentru formele medii de diaree acută cu intoleranţă gastrică, respectiv vărsături, ca şi pentru formele severe de diaree acută, complicate cu un sindrom de deshidratare acută peste 10% sau care se manifestă ca un debaclu diareic, ce va duce rapid la o deshidratare acută cu pierdere de peste 10% din greutatea corporală.

Prezentăm doar principiile după care formulăm recomandările pentru reechilibrarea hidroelectrolitică şi acidobazică prin PEV, în cazul sindromului de deshidratare acută hipotonă survenit la sugar şi copilul mic, ca urmare a unei diarei acute severe (pierderi hidrosaline pe cale digestivă!).

– *În primele 24 ore:* în primele 15-30 minute, se combate de urgenţă colapsul cardiovascular iminent sau existent. Primul gest este umplerea patului vascular, care se face cu soluţii cristaloide, respectiv soluţie Ringer lactat sau ser fiziologic în cantitate de 10-20 ml/kg, în funcţie de gravitatea sindromului de deshidratare acută, fie cu seringă, fie în perfuzie endovenoasă rapidă, astfel încât cantitatea de soluţie cristaloidă să poată fi perfuzată în acest interval de 15-30 minute. Cantitatea de soluţie care trebuie perfuzată se poate calcula mai corect după formula: G × (%) procentul scăderii în greutate, în care G = greutatea copilului în kg, cu condiţia să se cunoască greutatea dinaintea debutului bolii digestive acute – ceea ce practic nu se poate realiza în toate cazurile. Nu se recomandă utilizarea soluţiilor coloidale de tip dextran, reomacrodex sau plasmă etc., deoarece soluţiile pierdute prin scaunele diareice şi vărsături sunt cristaloide şi izotone; totodată s-a constatat posibilitatea declanşării sindromului de CID în aceste cazuri, mai frecvent după utilizarea soluţiilor coloidale.

Al doilea gest în acest interval de timp este terapia alcalină, respectiv administrarea i.v. de soluţie izotonă de bicarbonat de sodiu, în perfuzie scurtă cu ritm rapid sau cu seringă direct i.v., însă lent. Se foloseşte de regulă soluţie echimoleculară de bicarbonat de sodiu 8,4% în doză de 3-6 mEq/kg, care este izotonizată cu soluţie glucozată 5% în părţi egale (noi preferăm o parte bicarbonat şi 2 părţi soluţie de glucoză 5%).

Între timp s-au recoltat, de asemenea de urgenţă, analizele necesare pentru diagnosticul sindromului de deshidratare acută şi al dezechilibrului acidobazic. Dacă rezultatele le avem la dispoziţie în timp util, ca urmare a unor metode rapide de laborator, atunci acestea vor sta la baza formulării în continuare a tratamentului de reechilibrare hidroelectrică

şi acidobazică. Dacă nu, atunci vom recomanda, după metoda de rehidratare standard, după cum urmează: se înlocuiesc pierderile hidrosaline pe cale intravenoasă în perfuzie continuă. Soluţia utilizată pentru a înlocui apa pierdută este soluţia de glucoză 5%.

Cantitatea de glucoză 5% necesară se calculează după următoarele criterii: necesarul bazal de apă la sugar este de 80-120 ml/kg/24 ore (este practic pentru calcul să optăm pentru 100 ml/kg/24 ore, ceea ce la un sugar cu greutatea de 5 kg înseamnă 500 ml), cantitatea de apă pierdută care este de regulă peste 10% din greutatea sugarului, ceea ce înseamnă alte 500 ml lichide sau mai mult pentru sugarul de 5 kg. Rezultă un total de cel puţin 1000 ml sau mai mult, pe care dacă îl perfuzăm endovenos s-ar putea, în unele cazuri, să determine supraîncărcare volemică şi să ducă relativ frecvent la fenomene de edem cerebral acut.

În urma unei experienţe de aproape 3 decenii, considerăm că se poate realiza o rehidratare mai adecvată a unui sugar cu sindrom de deshidratare acută severă dacă se înlocuieşte în primele 24 ore doar 1/2 din pierderi, urmând ca restul de jumătate din pierderi să fie perfuzat în următoarele 24 ore. Rezultă, pentru un sugar cu greutate de 5 kg cu sindrom de deshidratare acută severă, că se introduce în primele 24 ore prin PEV continuă o cantitate de lichide de 750 ml, rezultată din suma: 500 ml nevoile bazale + 250 ml, care reprezintă jumătate din pierderi. Nu recomandăm să se introducă prin PEV la un sugar cantităţi mai mari de 800-1000 ml/24 ore; un volum perfuzat de 800 ml/24 ore este de obicei suficient pentru copilul sub 1 an.

Excepţiile fac parte din categoria sugarilor care continuă să aibă pierderi importante prin diaree profuză şi/sau vărsături, după începerea tratamentului de reechilibrare prin PEV; la aceştia, trebuie să intre obligatoriu în calculul cantităţii de glucoză 5% care urmează să fie perfuzată şi al treilea criteriu, respectiv pierderile actuale. Evident, la această categorie, cantitatea de lichide perfuzate (soluţie glucoză 5%) va fi mai mare.

Dacă am stabilit pentru sugarul cu greutate de 5 kg, luat ca exemplu, că se perfuzează 750 ml glucoză 5%, observăm că nu am asigurat necesarul global de lichide pe 24 ore la nivel maxim, respectiv 200 ml/kg/24 ore, ceea ce înseamnă 1000 ml/24 ore. Restul de 250 ml se administrează fracţionat, în porţiuni mici, de câte 20-50 ml, pe cale orală, la 2-4 ore, cu care ocazie se tatonează şi toleranţa digestivă.

Cantitatea de 750 ml soluţie glucozată se repartizează în 3 flacoane de 250 ml. Ritmul de perfuzie este diferit. Primele 250 ml, respectiv primul flacon, în cazul luat ca exemplu, se perfuzează mai rapid, în primele 4 ore, pentru a înlocui 1/2 din pierderi; restul de 500 ml se perfuzează ceva mai lent în 20 ore – respectiv 250 ml în câte 10 ore sau în câte 8 ore. Alegem varianta de 8 ore pentru ultimele 2 flacoane; în acele cazuri care necesită şi un aport parenteral de hidrolizat de aminoacizi 5% în doză de 20 ml/kg, ceea ce înseamnă 100 ml, şi care se vor perfuza lent în cele 4 ore rămase (nu ţinem cont în calcul de primele 15-30 de minute iniţiale, timp în care s-a făcut tratamentul de urgenţă, respectiv combaterea colapsului).

Recomandăm hidrolizate de aminoacizi în special pentru distrofici sau pentru acei sugari care au suferit diete restrictive în special de proteine înainte de începerea tratamentului de reechilibrare hidroelectrolitică.

Electroliţii pe care îi recomandăm în primele 24 ore sunt: Na^+, K^+ şi Ca^{++}, sub formă de NaCl, KCl (soluţii molare) şi gluconat de calciu. În absenţa ionogramei, doza este de 3-6 mEq/kg/24 ore pentru Na^+ şi K^+ şi de 1-2 mEq/kg/24 ore pentru Ca^{++}.

În cazul Na^+, se ia în calcul şi Na^+ administrat iniţial sub formă de bicarbonat de natriu. Aceşti electroliţi se repartizează egal în flacoanele cu soluţie glucozată, cu prudenţa cunoscută pentru K^+. Clorura de potasiu nu se introduce în primul flacon, dacă sugarul deshidratat este oligoanuric, ci doar în următoarele flacoane. Dacă diureza este prezentă, clorura de potasiu se repartizează egal în toate flacoanele recomandate pe 24 ore.

Pe cale orală, se recomandă lichide hipotone de tip ceai +5% zahăr sau glucoză, soluţie glucoză 5%, mucilagiu de orez, supă de morcov mixată, zaharate sau cu glucoză 5%. Dacă toleranţa digestivă permite, după 4-6 ore se pot înlocui acestea cu un preparat dietetic, de regulă lapte delactozat.

Exemplu: 6 mese de câte 40 ml, din care primele 2 sunt reprezentate de soluţie glucoză 5% sau supă de morcovi mixată + 5% glucoză şi celelalte 3 mese de lapte delactozat (tabelul 10.XXVIII).

TABELUL 10.XXVIII

REECHILIBRAREA HIDROELECTROLITICĂ ŞI ACIDOBAZICĂ INTRAVENOASĂ (PEV), COMPARATIV CU CALEA ORALĂ

PEV	*Calea orală*
Aplicabilă în toate circumstanţele care necesită rehidratare	Aplicabilă în toate circumstanţele, cu câteva excepţii: şocul anhidremic, vărsăturile severe
Utilizarea preventivă nu este posibilă	Poate preveni deshidratarea acută
Este necesară o dotare standardizată	Preparare şi administrare acasă în mediul urban şi rural
Dificil de realizat în mediul rural	Plicurile cu soluţie de rehidratare orală trebuie să fie prezente la domiciliul tuturor familiilor cu sugari
Toleranţă limitată a organismului pentru variaţii ale compoziţiilor soluţiilor de administrare prin PEV	Toleranţă bună
Necesită o supraveghere strictă, calificată pentru prevenirea hiperhidratării	Riscuri minime, dacă se respectă orarul
Necesită utilizarea unui echipament steril	Soluţiile orale pot fi preparate acasă
Este scumpă	Convenabilă
Traumatică şi cu risc de infecţie	Risc posibil de infecţie prin utilizarea apei; contaminarea este nulă dacă se fierbe apa
Mama nu participă activ	Mama participă activ

– *Tratamentul în următoarele 24 ore (ziua a doua):* dacă a fost o formă medie de diaree acută cu vărsături şi – între timp – toleranţa digestivă s-a restabilit, se poate renunţa la PEV şi se continuă reechilibrarea hidroelectrolitică şi alimentaţia cu preparate dietetice pe cale orală. Se recomandă mesele în număr, cantitate şi calitate corespunzătoare vârstei şi stadiului bolii; în plus, vom recomanda 50 ml gesol sub vârsta de 2 ani pentru fiecare scaun diareic emis în continuare. Dacă sugarul solicită în plus lichide, acestea vor fi hipotone, de regulă ceai 5% zaharat sau glucozat.

Pentru celelalte cazuri, este prudent să se continue reechilibrarea hidroelectrolitică prin PEV.

Cantitatea de lichide care urmează să fie perfuzată în ziua a 2-a se calculează astfel: nevoile bazale + cealaltă jumătate din pierderi, respectiv soluţie glucozată 5%. Exemplu: 500 ml glucoză + 250 ml = 750 ml soluţie glucozată 5% pentru un sugar cu greutate de 5 kg.

Această cantitate se repartizează egal în 3 flacoane, care, de asemenea, se perfuzează în mod egal, câte 8 ore pentru fiecare din cele 3 flacoane.

Aceiaşi electroliţi, Na^+, K^+, Ca^{++}, sunt recomandaţi în doză corespunzătoare raţiei de întreţinere, respectiv 1-2 mEq/kg/24 ore şi repartizaţi egal în flacoanele cu soluţie glucozată care urmează să fie perfuzată. Pe cale orală, se administrează la toate mesele preparatul dietetic ales, în cantitate care să nu depăşească de regulă cantitatea totală de lichide de 200 ml/kg/zi sau aproximativ 1 000 ml/24 ore pentru un sugar.

– *În ziua a 3-a,* se asigură prin PEV doar nevoile bazale, respectiv 100 ml/kg, ceea ce înseamnă în exemplul ales 500 ml soluţie glucozată 5%.

Electroliţii, respectiv Na^+, K^+, Ca^{++}, se calculează tot la nevoile de întreţinere, respectiv 1-2 mEq/kg/24 ore.

Dacă există posibilităţi pentru ionogramă şi investigaţia echilibrului acidobazic, atunci atât recomandarea electroliţilor, cât şi terapia alcalină cu bicarbonat de sodiu vor ţine seama de rezultatele obţinute de aceste investigaţii.

Pe cale orală, cantitatea recomandată de aliment dietetic se dublează practic, respectiv 500 ml/24 ore la sugarul cu greutate de 5 kg, repartizată într-un număr de mese adecvat cu vârsta şi toleranţa digestivă.

Dacă sugarul necesită lichide în plus, acestea vor fi sub formă de ceai sau soluţie glucozată 5%.

– *În ziua a 4-a,* se renunţă la rehidratarea parenterală urmărind ca întreaga cantitate de lichide să fie administrată pe cale orală sub forma alimentelor, ceaiului sau soluţiei de glucoză 5%.

Se continuă tratamentul dietetic, conform protocolului recomandat în diareile acute.

Bibliografie selectivă

ADELMAN D. RAYMOND, SOLHANG J. MICHAEL: Pathophysiology of Body Fluids and Fluid Therapy. In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co., 1996, p. 185-215.

AVERY M.E., SNYDER I.D.: Oral therapy for acute diarrhea: the underused simple solution. New Engl. J. Med. 1990; 323: 891-894.

BARTHELT J.G.: Antibiotic-associated diarrhea. Clin. Infect. Dis. 1992; 15:573-581.

BERHAVE RAHEL: Acute and Chronic Diarrhea Syndromes. In: Gellis and Kogan's Current Pediatric Therapy, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co., 1996, p. 236-238.
BLACKLOW N.R., GREENBERG H.B.: Viral Gastroenteritis. New Engl. J. Med. 1991; 325; 252-264.
BOUMGART S., CASTARINO T., ANDREW Jr.: Fluid and electrolyte therapeutics. In: Gellis and Kogans's Current Pediatric Therapy, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co., 1996, p. 785-790.
CIOFU E., CIOFU CARMEN: Esenţialul în Pediatrie. Edit. Medicală Amaltea, 1997, p. 303-323.
CLAESON M., MERSON M.H.: Global progress in the control of diarrhea disease. Pediatr. Infect. Dis. J. 1990; 9:345-355.
DuPAUT M.L., ERICSSON C.D.: Prevention and treatment of travelers diarrhea. New Engl. J. Med. 1993; 328: 1821-1827.
EIDUS L.B., GUINDI M., DROVIN J. şi colab.: Colitis caused by E. coli 0157:H7: a study of six cases. Can. J. Gastroenterol. 1990; 4:141-146.
ERICSON C.D. DuPAUT C.D., MATHEWSON J.J. şi colab.: Treatment of travelers diarrhea with sulfamethoxazole and trimethoprim and loperamide. JAMA 1990; 263:257-261.
GALSS R.I., LEW J.F., GOUGAROSA R.E.: Estimates of morbidity and mortality rates for diarrheal diseases in American children. J. Pediatrics 1991; 118:S 27.
GEORMĂNEANU M.: Boli diareice. In M. Geormăneanu şi colab. (red.): Pediatrie. Edit. Didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1983, p. 265-280.
GHERGHINA I., IAGĂRU N., MATEI D., MOLDOVAN ZOICA: Tratamentul în diareile acute la sugar şi copilul mic. Med. Modernă 1998; V(7): 336-344.
GRYBOSKI J.D., PELLEROW R., YOUNG N. şi colab.: Positive role of Clostridium difficile infection in diarrhea in infants and children. Am. J. Gastroenterol. 1991; 86: 685-689.
HAMER H. DAVIDSON, GORBACH L. SHERWOOD: Infectious Diarhea and Bacterial Food Poisoning. In Mark Feldman, Bruce F. Scharschmidd, Malmin M. Sleisenger: Gastrointestinal and Liver Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 1998, p. 1594-1622.
HAMILTON J.R.: The pathophysiological basis for viral diarrhea: a progress report. J. Ped. Gastroenterol. Nutr. Ed. 1990: 150-154.
HERMAN J.E., TAYLOR D.N., ECHEVERRIA P. şi colab.: Astrovirus as a cause of gastroenteritis in children. New Engl. J. Med. 1991; 324: 1757-1760.
KLIEGMAN R.: Necrotizing Enterocolitis. In: Gellis and Kogan's Current Pediatric Therapy, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co., 1996, p. 217-220.
MEGEVOUD A.: Dialoques thérapeutiques: Diarrhees aigues et chroniques du nourrisson. Médecine et Hygiene. Vol. 45, 28 oct. 1987.
PICKERING K., LARRY, SNEYDER D. JOHN: Gastroenteritis. In: Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Co., ed. a 15-a, 1996, p. 721-724.
PROULX F., URGEON J., LAFLEUR L. şi colab.: E. coli 0157: H7: Controlled trial of antibiotherapy for E. coli 0157: H7: J. Pediatr. 1992; 121: 299-303.
ROSENSWEIG J.N., GOURLEY G.R.: Verotoxic E. coli in human disease. J. Pediatr. Gastroenterol. 1991; 12: 295-304.
ROY C. CLAUDE, SILVERMAN A., ALAGILLE D.: Diarhreal Disorders. In: Pediatric Clinical Gastroenterology, ed. a 4-a. Mosby, 1995, p. 216-249.
SAUTOSHAM M., GREENUOGH, W.B.: Oral rehydration therapy; a global perspective. J. Pediatr. 1991; 118 (part. 2): 44-51.
VELAZQUEZ F. RAUL, MATSON O., DAVID D., JUAN J. CALVA şi colab.: Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infectious. New Engl. J. Med. 1996; 335: 1022-1028
ZNYDER J.: Can bismuth improve the simple solution for diarrhea? New Engl. J. Med. 1993; 328: 1705-1706.
***: American Academy of Pediatrics: Report of the Committee on Infectious Disease, 1991, p. 152-206.
***: Cholera Working Group: Large epidemic of cholera – like disease in Bangladesh caused by vibrio cholerae 0139 synonym Bengal. Lancet 1993; 342:387.
***: Redrawn from the Centers for Disease Control Salmonella Surveillance. Annual Summary 1976. Washington DC US Department of Health. Education and Welfare. Public Health Service, 1977.

ENTEROPATII CRONICE

Nicolae Miu

Diareile cronice se caracterizează atât printr-o creştere a volumului excreţiei apei în fecale (>200 ml/m^2 suprafaţă corporală), cu o durată de peste 15 zile, cât şi prin răsunetul nutriţional cu evoluţie rapidă.

Clasic, pe plan fiziopatologic, diareile cronice erau împărţite în două grupe: diareile prin malabsorbţie şi diareile prin maldigestie. Ţinând seama de datele recente care permit o dezmembrare a unor cadre nosologice, trebuie să acceptăm în practică altă împărţire a lor, şi anume în: diarei severe prelungite (denumite anterior diarei grave rebele sau *„intractable diarrhoea"*) la care nu se poate găsi o etiologie anume (precisă) şi a cărei evoluţie este adeseori dependentă de tehnicile de nutriţie parenterală şi, apoi, enterală şi enteropatiile cronice specifice, care se caracterizează printr-o etiologie clară, ceea ce conduce la un tratament dietetic şi medicamentos exact, cu toată gravitatea unor entităţi.

Diarei severe prelungite (DSP)

DSP se caracterizează printr-un ansamblu de condiţii fiziopatologice comune care conduc la perturbaţii funcţionale şi anatomice ale proceselor de digestie-absorbţie, responsabile de o intoleranţă digestivă mai mult sau mai puţin completă, dar prelungită.

Etiologie: mai mulţi factori pot fi consideraţi favorizanţi în declanşarea şi prelungirea unei diarei severe şi prelungite.

Vârsta este în mod obişnuit mică (sub 3 luni). Malnutriţia este frecvent asociată, dar întotdeauna este efectul diareei severe prelungite, fiind un element extrem de important în închiderea cercului vicios. Înţărcatul precoce, dietele repetate „de flămânzire" din cursul enterocolitelor acute, nivelul scăzut socio-economic pot sta la originea debutului malnutriţiei proteino-energetice (fig. 10.17).

Fiziopatologie: existenţa sau persistenţa unei greutăţi inferioare celei de la naştere la vârsta de 6 săptămâni constituie întotdeauna un criteriu de gravitate, aceşti sugari nemaiputând fi trataţi şi menţinuţi doar cu o alimentaţie orală simplă, fracţionată. Evaluarea nutriţională în aceste circumstanţe este indispensabilă pentru a evita trecerea la forme majore de malnutriţie procedând la precizarea criteriilor antropometrice şi la căutarea leziunilor cutanate carenţiale. Căutarea unui deficit imunitar şi a carenţelor specifice (vitaminele A, E, „retinol binding protein", zinc, cupru, acizi graşi esenţiali) permite adaptarea procedurilor nutriţionale.

Malnutriţia protein-calorică (MPC). MPC poate induce atrofie a mucoaselor gastrică şi jejunală prin încetinirea reînnoirii celulare. Atrofia vilozitară se însoţeşte de o reducere a activităţii enzimatice a „marginii în perie". Reducerea disponibilităţii de proteine duce, de asemenea, la o diminuare a secreţiilor enzimatice pancreatice şi biliare. Aceste alterări structurale şi funcţionale vor determina o alterare a proceselor de digestie-absorbţie.

Malabsorbţia hidraţilor de carbon. Cel mai frecvent se instalează deficitul de lactază, scăderea activităţii lactazice fiind legată, în principiu, de severitatea atrofiei vilozitare. Intoleranţa la lactoză se traduce prin diaree apoasă, iritantă, cu scăderea pH-ului materiilor fecale sub 5 şi cu prezenţa de lactoză nescindată în scaun, eventual, evidenţierea creşterii concentraţiei acidului lactic în scaune. Zaharaza şi cu deosebire maltaza sunt mai puţin interesate, ceea ce permite utilizarea maltozei în alimentaţie. Toleranţa la monozaharide (glucoză, fructoză) şi la polimerii de glucoză (dextrin-maltoză, amidon) este

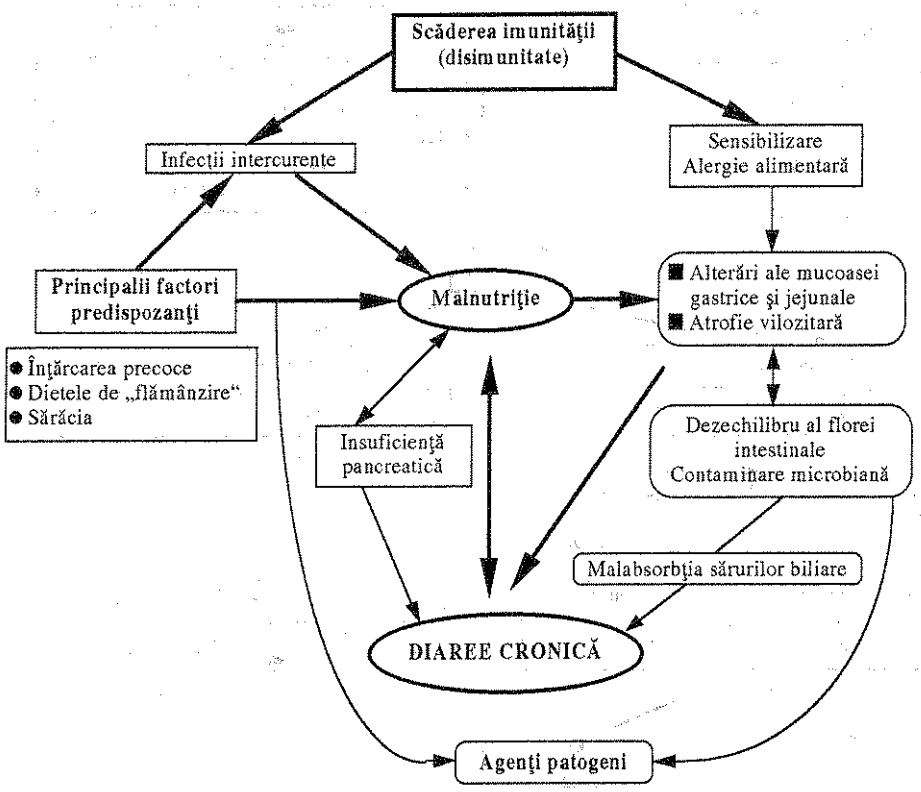


Fig. 10.17 – Verigile fiziopatologice ale diareilor severe prelungite.

în general bună, cu excepţia formelor severe de malnutriţie.

Malnutriţia şi malabsorbţia proteinelor. Atrofia vilozitară şi leziunile polului apical al enterocitelor alterează activitatea aminopeptidazică, cu o insuficientă scindare a proteinelor, fapt agravat şi de contaminarea bacteriană a jejunului şi ileonului care împiedică absorbţia proteică. Se poate asocia şi o componentă de „pierdere de proteine", respectiv o enteropatie exsudativă. Se produce, în plus, epuizarea activităţii proteazelor pancreatice, în special a tripsinei. Activarea tripsinogenului în tripsină activă (atât cât se produce!) poate fi împiedicată de deficitul de enterokinază, enzimă care se găseşte la nivelul „marginii în perie".

Malabsorbţia grăsimilor. Defectul de solubilizare a sărurilor biliare şi a miceliilor, la care se adaugă tulburările motricităţii care induc o lipoliză insuficientă şi o malabsorbţie sunt principalii factori răspunzători de malabsorbţia grăsimilor; ei se asociază fenomenului de contaminare bacteriană care constituie un factor agravant.

Sensibilizarea la proteinele alimentare. Posibilitatea unei sensibilizări primare la proteinele alimentare, în special la proteinele laptelui de vacă, ca unul dintre factorii declanşatori ai unei diarei severe şi prelungite a fost subliniată de mulţi autori, dar sensibilizarea se poate produce şi secundar (!), date fiind leziunile intestinale anterior descrise, permiţând trecerea moleculelor antigenice, explicându-se astfel proasta toleranţă a unei formule de lapte pentru prima vârstă, inclusiv la formulele de lapte delactozat. Sensibilizarea se poate produce, de asemenea, la orez şi, uneori, chiar la hidrolizatele de proteine.

Terapia diareilor severe prelungite: problema esenţială terapeutică este cea a *nutriţiei.* După J. P. Olives, atitudinea terapeutică este diferenţiată după gravitatea cazului, aceasta fiind sintetizată în figura 10.18.

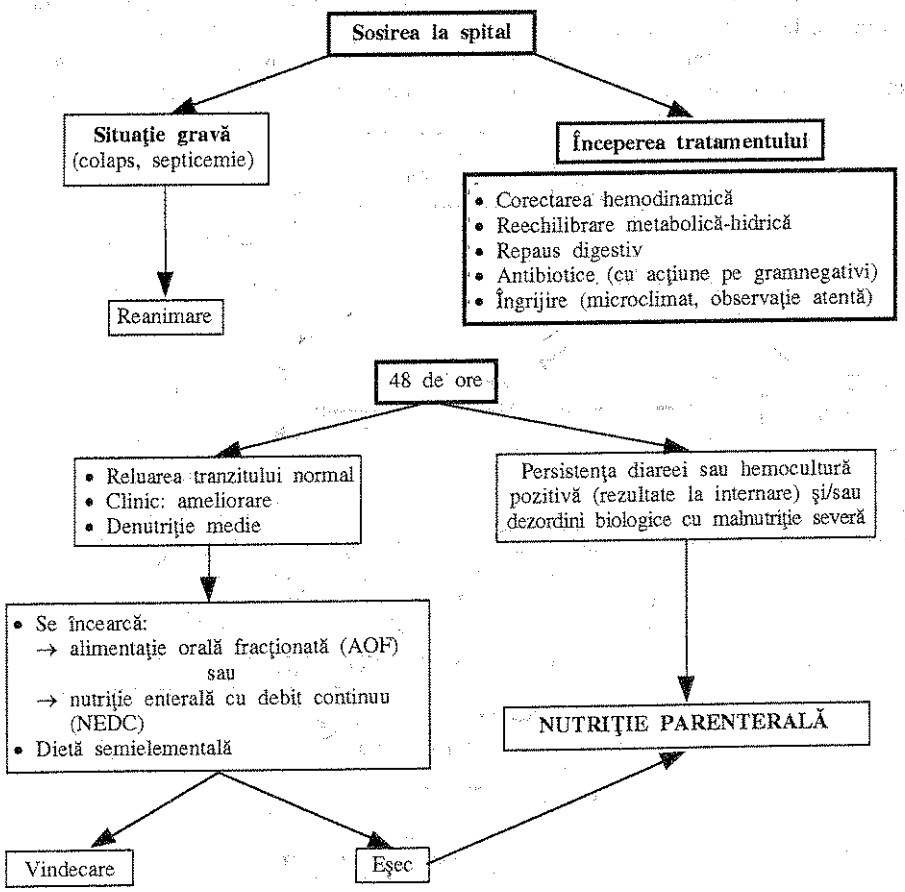


Fig. 10.18 – Conduita terapeutică la bolnavii cu diaree severă prelungită.

În funcţie de gravitate se discută alegerea între o alimentaţie orală fracţionată şi nutriţia enterală în debit constant. În formele mai puţin grave, o strategie în etape este de recomandat, începând cu alimentaţia per os, apoi nutriţie enterală, dacă toleranţa nu este bună şi, în sfârşit, nutriţie parenterală, în caz de eşec.

Alegerea substanţelor nutritive variază în funcţie de caracterul diareei, vârsta copilului şi, bineînţeles, conform condiţiilor economice şi tehnice ale spitalului respectiv. Anumite reguli sunt, în acelaşi timp, universal admise: menţinerea unei osmolarităţi a „amestecului" între *300-340 mOsm/l*, excluzând proteinele antigenice din laptele de vacă şi glutenul (pentru evitarea unei sensibilizări secundare, dacă nu cumva a fost o sensibilizare primară) şi aport preferenţial, la începutul realimentării al trigliceridelor cu lanţ mediu (MCT).

Glucidele cel mai frecvent utilizate sunt glucoza şi polimerii săi: maltoza, maltodextrinele şi amidonul. Vâscozitatea amestecurilor poate fi crescută prin introducerea făinii de porumb sau de manioc. În ceea ce priveşte aportul azotat, amestecurile nutriţionale de di- sau tripeptide sau de hidrolizate de proteine din lapte, soia, „colagen" bovin sau de pui sunt cele mai folosite, acestea din urmă fiind foarte bine tolerate şi trebuie preferate proteinelor din soia sau orez (la care copiii se pot alergiza). Administrarea parenterală a vitaminelor liposolubile este necesară în această perioadă.

În practică, dietele semielementale actualmente disponibile permit realizarea unor amestecuri nutritive echilibrate, a căror osmolaritate este redusă (vezi capitolul 4, „Nutriţia şi alimentaţia").

Nutriţia parenterală este indicată de *primă intenţie* în cazuri de diaree foarte severă, în faţa unui meteorism cu tulburări de motricitate şi dacă malnutriţia protein-calorică este extremă, cu dezordini hidroelectrolitice şi metabolice asociate. Ea permite o reducere a volumului scaunelor, a acizilor organici şi lactic din fecale, o diminuare a meteorismului abdominal şi un control progresiv al aporturilor nutriţionale. În formele majore de diaree prelungită, perioada nutriţiei parenterale exclusive este, în mod obişnuit, de 3-4 săptămâni, pentru a obţine un bun control al tulburărilor digestive şi o amorsare a recuperării nutriţionale.

Enteropatii cronice specifice

Numeroase diarei cronice asociate unui răsunet nutriţional sunt legate de etiologii specifice. Entităţile responsabile de diaree cronică sunt prezentate în tabelul 10.XXIX.

TABELUL 10.XXIX

ENTITĂŢI RESPONSABILE DE DIAREE CRONICĂ

1. **Anatomic**
   - Boala Hirschprung
   - Sindromul intestinului scurt
   - Stenozele congenitale sau dobândite
   - Malrotaţia
   - Sindromul megacistic, microcolon, hipoperistaltică
   - Limfangiectazia intestinală
2. **Infecţii enterice persistente**
   - Virusuri
   - Bacterii
   - Infestaţii
   - Giardia
   - Cryptosporidium
3. **Infecţii extraintestinale**
   - Infecţia urinară
   - Otita supurată cronică (otomastoidita)
   - Sepsisul
4. **Intoleranţa dobândită la glucide**
   - Intoleranţa la lactoză
   - Intoleranţa la glucoză-galactoză-fructoză
5. **Intoleranţa dobândită la proteine**
   - Intoleranţa la proteinele laptelui de vacă
   - Intoleranţa la proteinele din soia şi orez
6. **Fibroza chistică**
7. **Sindromul Shwachman**
8. **Erori înnăscute de absorbţie (selective)**
   - Deficitul de sucrază-izomaltază
   - Malabsorbţia glucozei-galactozei
   - Diareea clorată congenitală
   - Defectul congenital al absorbţiei sodiului
   - Malabsorbţia primară a acizilor biliari
   - Deficitul congenital de lactază (este trecut ultimul în această enumerare, deoarece mulţi autori îl contestă)
9. **Boala inflamatorie a intestinului**
   - Enterocolita ulceronecrotică
   - Colita ulcerativă
   - Boala Crohn
   - Enterocolita pseudomembranoasă
   - Gastroenterita cu eozinofile
10. **Diareea indusă de hormoni şi peptide intestinale**
    - Neuroblastomul, ganglioneurinomul
    - Sindromul Zollinger-Ellison
    - Tumori secretante de VIP
    - Sindromul MEN
    - Mastocitoza
11. **Dezordini endocrine**
    - Insuficienţa suprarenală
    - Sindromul adrenogenital
    - Tireotoxicoza

TABELUL 10.XXIX (continuare)

12. **Deficite şi dezordini imune**
    - Imunodeficienţa combinată severă
    - Deficitul în IgA
    - Boală granulomatoasă cronică
    - Candidiaza cronică mucocutanată
    - SIDA
    - Enterocolita autoimună cu sau fără manifestări autoimune extraintestinale
13. **Variate**
    - Boala celiacă (evoluează mai frecvent cu malabsorbţie globală, predominând steatoreea)
    - Histiocitoza X
    - A-β-lipoproteinemia
    - Boala retenţiei chilomicronilor
    - Acrodermatitis enteropathica
    - Deficitul de enterokinază
    - Boala Wolman
    - Atrofia congenitală a microvililor
    - Enterocolita chistică superficială cu fibroză hepatică congenitală
    - Enterocolitele de etiologie nedeterminată

Unele dintre entităţile amintite în clasificarea enteropatiilor, evoluând cu diaree cronică, fac parte din *sindromul de malabsorbţie*, noţiune mult mai largă, mai ales dacă avem în vedere clasificarea fiziopatologică a acestuia (care poate evolua cu scaune de malabsorbţie, steatoreice, alteori cu diaree cronică sau cu scaune aparent normale) (tabelul 10.XXX).

TABELUL 10.XXX

CLASIFICAREA FIZIOPATOLOGICĂ A SINDROMULUI DE MALABSORBŢIE

1. **Anomalii ale fazei intraluminale**
   - Hipersecreţia acidă – sindromul Zollinger-Ellison
   - Rezecţia gastrică
   - Lipoliza şi proteoliza inadecvate
   - Fibroza chistică
   - Pancreatita cronică
   - Pseudochisturile pancreatice
   - Sindromul Shwachman
   - Deficitul în enterokinază
   - Deficitul în lipază
   - Malnutriţia
   - Scăderea acizilor biliari
     - Producţia şi excreţia hepatică
       - Hepatita neonatală
       - Atrezia biliară (intra- şi extrahepatică)
       - Hepatita virală acută şi cea cronică
       - Boală a tractului biliar
       - Ciroza
       - Malabsorbţia lipidelor la prematur
     - Factori intestinali
       - Sindromul intestinului scurt
       - Contaminare intestinală

   Cauzele contaminării bacteriene:
   - *Hipo- şi aclorhidria*
   - *Staza în intestinul subţire:*
     - Cauze anatomice
       - Malrotaţia
       - Volvulusul
       - Duplicaţii
       - Stenoze, stricturi, fistule
       - Boala Crohn
       - Enterocolita necrotizantă
     - Cauze motorii
       - Pseudoobstrucţia intestinală cronică
       - Boli ale ţesutului conjunctiv
       - Boala Hirschprung
   - *Sindromul de imunodeficienţă*
   - *Malnutriţia:*
     - Marasm sau kwashiorkor
     - Sprue tropical
     - Diaree intractabilă
   - *Cirozele*
   - *Pancreatitele cronice*
2. **Anomalii ale fazei intestinale**
   - 2.1. *Boli ale mucoasei*
     - Infecţii bacteriene sau virale
     - Infestaţii (cea mai importantă: Giardia lamblia)
     - Malnutriţia (marasm, kwashiorkor)
     - Dermatitis herpetiformis
     - Deficitul în acid folic
     - Medicamente (ex. metotrexat, antibiotice)
     - Boala Crohn
     - Colita ulcerativă
     - Intoleranţa la proteinele laptelui de vacă şi la proteinele din soia
     - Deficitul secundar în dizaharidaze
     - Boala Hirschprung cu enterocolită
     - Sprue tropical
     - Boala celiacă
     - Enterita de iradiere
     - Limfomul
     - Gastroenterita cu eozinofile
   - 2.2. *Tulburări circulatorii*
     - Ciroza
     - Insuficienţa cardiacă congestivă
   - 2.3. *Anomalii structurale ale tractului gastrointestinal*
     - Sindromul „dumping" după gastrectomie
     - Malrotaţia
     - Stenoza jejunului sau ileonului
     - Rezecţia intestinului subţire – sindromul intestinului scurt
     - Polipozele
   - 2.4. *Defecte înnăscute selective de absorbţie*
     - Malabsorbţia congenitală a acidului folic
     - Malabsorbţia selectivă a vitaminei B_{12}
     - Cistinuria, malabsorbţia metioninei
     - Boala Hartnup, sindromul scutecelor albastre
     - Malabsorbţia glucozei-galactozei
     - Deficitul primar în dizaharidaze
     - Acrodermatitis enteropathica
     - A-β-lipoproteinemia
     - Diareea clorată congenitală

Hipomagneziemia primară, deficitul absorbţiei fierului, malabsorbţia cuprului (boala Menkes)
Intoleranţa ereditară la fructoză
Rahitismul hipofosfatemic familial
Malabsorbţia congenitală a acizilor biliari
2.5. *Boli endocrine*
Diabetul zaharat
Boala Addison
Hipertiroidismul
Hipoparatiroidismul, pseudohipoparatiroidismul
Neuroblastomul, ganglioneurinomul
3. **Defecte ale fazei de „eliberare"**
3.1. *Boala Whipple*
3.2. *Limfangiectazia intestinală*
3.3. *Insuficienţa cardiacă congestivă*
3.4. *Boala Crohn cu limfangiectazie*
3.5. *Limfomul*
3.6. *A-β-lipoproteinemia*
3.7. *Boala retenţiei chilomicronilor*
4. **Diverse**
4.1. *Insuficienţa renală*
4.2. *Carcinoidul, mastocitoza*
4.3. *Dezordini imune*
4.4. *Boala Wolman*
4.5. *Histiocitoza X*
4.6. *Diareea intractabilă a copilului mare*

Clinică: este vorba în unele cazuri de emiterea unor scaune caracteristice, aşa cum se întâlneşte în intoleranţa digestivă la proteinele laptelui de vacă, amintind uneori scaunele mari, steatoreice din boala celiacă. Alteori, este vorba de o diaree cronică şi se poate reţine din anamneză relaţia cu alimentul maltolerat, aşa cum se întâmplă în diareile cronice acide prin deficit de dizaharidaze sau malabsorbţia glucozei-galactozei (eventual şi a fructozei, în formele câştigate), efectuând şi un diagnostic diferenţial cu diareea clorată congenitală. În aceste cazuri există semnele cunoscute de distrofie sau hipotrofie; oricum, deficitul ponderal este prezent şi uneori extrem de grav la orice vârstă, cu balonare (meteorism abdominal), uneori vărsături, semne de deshidratare, pe fondul unui sindrom pluricarenţial. În alte situaţii, scaunele sunt aparent normale, predominând simptomatologia dată de malabsorbţia specifică, aşa cum ar fi hipomagneziemia primară sau malabsorbţia congenitală a acidului folic.

Dată fiind multitudinea cauzelor precizabile de diaree cronică sau malabsorbţie, examenul obiectiv se va face cu foarte mare atenţie. Se va emite, apoi, după anamneza şi examenul obiectiv, un prim diagnostic de etapă, după care se va întocmi un plan de investigaţii.

Examene paraclinice: în general, pentru început se recomandă următoarea conduită:

– *Examinări ale scaunelor (frecvent, este necesară repetarea lor):* culturi, microscopie pentru ouă, chisturi, paraziţi, examinări microscopice pentru grăsimi neutre şi acizi graşi, teste pentru evidenţierea sângerării oculte, determinarea pH-ului scaunelor şi a prezenţei substanţelor reducătoare, cuantificarea grăsimilor în scaun în 3 zile consecutive după administrarea de markeri neabsorbabili (metoda bilanţului).

– *Analiza urinei + urocultură.*

– *Evaluare hematologică:* hemoleucogramă completă, reticulocitoză, număr de trombocite, VSH, timp de protrombină.

– *Evaluare biochimică:* proteinogramă, dozarea imunoglobulinelor, determinarea electroliţilor şi a pH-ului sanguin, determinarea fierului, a calciului, fosforului, magneziului şi a fosfatazei alcaline. În caz de anemie macrocitară, dozarea acidului folic şi a vitaminei B_{12}, testul absorbţiei D-xilozei sau, mai bine, testul hidrogenului expirat, testul sudorii.

– *Imagistică:* precizarea vârstei osoase (radiografie de pumn stâng), radiografie abdominală pe gol şi echografie abdominală, examinări cu bariu sau gastrografin.

Din clasificarea fiziopatologică s-a observat că există o multitudine de cauze, respectiv de mecanisme, ale malabsorbţiei sau diareei cronice, ceea ce impune, uneori, căutarea sistematică a unor parametri alteraţi şi care pot constitui cheia diagnosticului:

• *Absorbţia grăsimilor:* stabilirea coeficientului de absorbţie prin metoda bilanţului; se administrează o cantitate bine determinată de grăsimi neutre timp de 3 zile; se strânge scaunul zilnic, pe o perioadă tot de 3 zile; dacă testul steatoreei cantitative arată o eliminare per total (media!) de peste 10% din totalul grăsimilor ingerate, se consideră dovedită steatoreea.

• *Absorbţia proteinelor şi pierderea:* electroforeza preoteinelor serice, α_1-antitripsina fecală, eventual, dozarea azotului fecal tot prin metoda bilanţului.

• *Absorbţia hidraţilor de carbon:* determinarea pH-ului scaunului proaspăt emis şi a substanţelor reducătoare, excreţia hidrogenului expirat după administrare de lactoză, D-xiloză sau lactuloză, testul absorbţiei D-xilozei (nu este obligatoriu, dacă se efectuează testul precedent).

• *Absorbţia vitaminelor liposolubile:* determinarea timpului de protrombină înainte şi după 24 ore de la administrarea vitaminei K, parenteral, determinarea calciului, fosforului şi fosfatazei alcaline (suficiente pentru aprecierea unei eventuale hipovitaminoze D).

• *Absorbţia acidului folic şi a vitaminei B_{12}:* testul Schilling, determinarea nivelului seric al acidului folic şi al vitaminei B_{12}.

• *Absorbţia fierului:* determinarea sideremiei, capacitatea totală de transport a fierului şi feritina.

• *Infecţii bacteriene şi parazitare:* culturi din scaun şi din sucul jejunal, examinarea sucului duodenal pentru Giardia lamblia, testul hidrogenului expirat după administrare de lactuloză sau glucoză.

• *Studii radiologice şi imagistice:* radiografie abdominală simplă şi cu bariu (pentru tranzitul şi relieful intestinal), radiografie de pumn stâng pentru vârsta osoasă. Alte mijloace imagistice necesare diagnosticului diferenţial: echografia aduce un aport important în diagnosticul diferenţial al malabsorbţiei (ficat: ciroza cu hipertensiune portală, anomalii ale tractului biliar; pancreas: fibroza chistică, sindromul Shwachman, pancreatita cronică, pseudochistul; intestin subţire: malrotaţia, obstrucţia sau dilataţia, duplicaţia, boala Crohn, abcesul apendicular; colon: boala Crohn şi colita ulcerativă; cavitate abdominală: ascită, chistul mezenteric).

• *Funcţia pancreasului exocrin:* testul sudorii (iontoforeză), determinarea chemotripsinei în scaunul recoltat în 72 ore, examinarea aspiratului duodenal pentru volum şi vâscozitate, pH, bicarbonat, tripsină, lipază şi activitate amilazică înainte şi după administrarea intravenoasă de secretină şi pancreozimină.

• *Funcţiile hepatice:* bilirubinemia (dacă este cazul), γ-GT şi fosfataza alcalină, transaminazele (AST, ALT), acizii biliari în ser.

• *Integritatea structurală şi enzimatică a mucoasei intestinului subţire:* biopsia de mucoasă jejunală (sau duodenală distală) cu ajutorul capsulelor Wattson şi Crosby (modern, prin endoscopie digestivă superioară, cu endoscoape adaptate vârstei, de la nivelul genunchiului inferior duodenal). Rezultatul este extrem de util în sindromul atrofiei vilozitare (care se va corobora cu datele clinicobiologice) şi în cazul unor leziuni specifice caracteristice. Dar, relativ frecvent, o singură biopsie nu este edificatoare, astfel încât azi se vorbeşte despre „relativa valoare a biopsiei mucoasei intestinului subţire", motiv pentru care se indică repetarea sa.

Clasic, sindromul atrofiei vilozitare caracterizează următoarele entităţi: *boala celiacă, sprue colagenic, enteropatia la proteinele laptelui de vacă, intoleranţa la proteinele din soia şi alte proteine, gastroenterita acută şi sindromul postenteritic, giardiază (în special la sugar), diareea intractabilă de cauză necunoscută, enteropatia autoimună, sprue tropical, hipogamaglobulinemia dobândită, malnutriţia proteincalorică.*

– *Biopsia cu aport diagnostic cert:* boala celiacă, sprue colagenic, atrofia congenitală microvilară, boala imunodeficienţei combinate variabile, gastroenterita cu eozinofile, boala Crohn cu celule gigante sau granuloame, α,β-lipoproteinemia, boala reţenţiei de chilomicroni, limfangiectazia intestinală („mucosal type").

– *Situaţii în care biopsia poate aduce sau nu aport diagnostic (eventual se repetă):* enteropatia autoimună (în mod obişnuit, o diaree secretorie severă de tip enterocolită, cu anticorpi circulanţi anti-enterocitari, atrofie vilozitară şi reacţie inflamatorie severă), boala Crohn, sprue tropical, deficitul izolat în IgA, limfangiectazia intestinală, giardiaza.

– *Modificări nespecifice:* intoleranţa la proteinele laptelui de vacă sau soia (deşi frecvent există atrofie vilozitară parţială sau subtotală), diareea intractabilă (deşi în malnutriţie sau după infecţia cu rotavirus poate exista atrofie vilozitară), SIDA, malnutriţie, leziuni medicamentoase sau induse de radiaţii, sindromul intestinului subţire contaminat.

Concomitent cu biopsia se pot face: studii microbiologice, studii enzimatice (activitatea dizaharidazică), studii imunologice: numărul limfocitelor (+ plasmocitele, eventual) în epiteliul intestinului subţire, metabolice (in vitro, pentru transportul glucozei-galactozei), culturi de celule (4-12 ore, utile la cei cu tulburări de sinteză a chilomicronilor şi în bolile secretorii).

Principii de tratament

Intoleranţa la lactoză. Regimul fără lactoză este recomandat copiilor care prezintă o intoleranţă primară sau secundară la lactoză.

Principiile regimului alimentar:

• Intoleranţa primară la lactoză, legată de un deficit congenital în lactază este excepţională şi impune respectarea pe viaţă a regimului fără lactoză.

• Intoleranţa primară de tip adult, legată de un deficit „dobândit" în lactază se tratează printr-un regim restrictiv în lactoză. Intoleranţa la acest dizaharid este variabilă de la un individ la altul. „Regimul de inducţie" constă într-un regim strict, apoi introducerea progresivă a laptelui în momentul ameliorării simptomelor, cu scopul de a evalua gradul de toleranţă al pacientului.

• Intoleranţa secundară la lactoză, temporară, incomparabil mai frecventă în condiţiile noastre, se tratează prin regim fără lactoză. După enterocolite acute, experienţa noastră arată o asociere frecventă a deficitului de lactază, cu sau fără intoleranţă la proteinele laptelui de vacă, uneori sensibilizare trecătoare la gluten sau chiar la proteinele din soia (sau orez), ceea ce impune în regim şi excluderea acestor proteine maltolerate.

Realizarea în practică a regimului fără lactoză:

• Intoleranţa la lactoză legată de o alactazie congenitală:

Alimente excluse:

– Laptele de mamă.

– Laptele de vacă sau orice preparat clasic, semiadaptat sau adaptat de lapte praf şi derivatele lor.

– Toate preparatele pentru sugari pe bază de lapte praf (vacă), preparate cu reziduuri de lactoză.

– Toate medicamentele care au ca excipient lactoza.

Alimente permise:

– Preparatele dietetice infantile pe bază de proteine de soia.

– Preparatele fără lactoză, cum ar fi: Al 110 (Nestlé), Humana H cu MCT, Morinaga NL_{33}.

– Printre alte preparate, alimentele autorizate în regimul fără proteinele laptelui de vacă sunt de asemenea permise în caz de intoleranţă primară la lactoză, inclusiv formulele hipoalergenice (de exemplu, Nidal H.A. 1 până la 4 luni, Nidal H.A. 2 după 4 luni).

• Intoleranţa primară la lactoză de tip adult: schema alimentară de început trebuie să respecte recomandările regimului preconizat la alactazia congenitală.

După dispariţia simptomelor, următoarele alimente pot fi introduse progresiv:

– Brânzeturi „dure" şi „moi".

– Iaurturi: prezenţa bacteriilor lactice producătoare de lactază ameliorează intoleranţa la lactoză.

– Alimente „compuse" în care, între ingrediente, se găseşte şi laptele de vacă sau lactoza, cum sunt: untul, margarinele, biscuiţii etc.

Limita toleranţei cantitative a acestor alimente este apreciată prin reapariţia simptomelor imediat ce toleranţa a fost depăşită. Această toleranţă poate fi ameliorată prin fracţionarea aportului.

Intoleranţa primară de tip adult poate avea consecinţe nutriţionale. De fapt, cel mai des părinţii îşi îndepărtează spontan alimentele de origine lactată din regimul lor alimentar. Această schemă alimentară poate induce carenţe în proteine, în calciu, în riboflavină. Chiar anamneza dietetică permite de a pune în evidenţă deficitul de aport în aceste elemente nutritive.

• Intoleranţa secundară la lactoză:

Alimente şi alte surse excluse:

– Laptele de vacă şi derivaţii.

– Alimentele preparate din comerţ conţinând lapte de vacă.

– Medicamentele al căror excipient este lactoza.

– După episoade de diaree este necesară uneori şi evitarea temporară a proteinelor din gluten, lapte şi soia.

Alimente permise:

– Intoleranţa secundară la lactoză nu implică, în general, suspendarea laptelui de mamă, care trebuie administrat însă fracţionat.

– Se va permite la început un lapte fără lactoză de tip Al 110, care va fi înlocuit cu un preparat cu conţinut scăzut de lactoză de tip Milupa HN 25, după care se trece la introducerea progresivă a laptelui normal.

– Dacă vârsta permite, lactoza se va introduce progresiv, ca şi în cazul intoleranţei primare de tip adult.

Normalizarea regimului cu reintroducerea laptelui de vacă se face în mod obişnuit în 3 luni.

Intoleranţa digestivă la proteinele laptelui de vacă:

Principii generale: suspendarea din regim a proteinelor laptelui de vacă.

Tratamentul intoleranţei digestive la proteinele laptelui de vacă se bazează în mod esenţial pe suspendarea din alimentaţie a laptelui de vacă, pentru mai multe luni, acesta fiind înlocuit fie prin produşi de substituţie derivaţi din lapte, care au suferit o hidroliză enzimatică, nelăsând, în principiu, să existe peptide cu greutate moleculară mai mare de 3 000 daltoni, fie, dacă este posibil, cu lapte de mamă.

Există mai multe forme hidrolizate de proteine aducând mici peptide:

– Hidrolizate de cazeină: Nutramigen, Prégestimil.

– Hidrolizate de proteine din lactoser: Alfare, Gallieva, Peptijunior.

– Preparate din soia: Pregomine, Al-soy, Enfamil-Soya.

Care este definiţia sau limita hipoalergenicităţii? Formula este considerată ca hipoalergenică dacă ea induce un procentaj foarte mic de reacţii alergice la subiecţii sensibili sau cu risc faţă de proteina pe care o conţine.

De aici apar alte dificultăţi. Ce înţelegem printr-un procentaj foarte mic, ce este un procentaj cu risc? Grupele sau seriile discutate în literatură nu sunt totdeauna comparabile. Astfel, la unii autori, există tendinţa de a indica laptele de soia, deşi se ştie că proteina din soia induce ca orice proteină străină 7-50% sensibilizare. A schimba o proteină cu alta nu este soluţia cea mai logică.

Dispunem azi de două mari categorii de lapte puţin alergenice:

– Prima este reprezentată de preparate de lapte denumite H.A. sau starter, a căror proteină a suferit hidroliză parţială. Ele sunt toate, cu excepţia uneia, derivate din laptele de vacă.

– A doua categorie este cea în care proteina a suferit o hidroliză foarte importantă şi care corespunde formulelor care ar putea fi calificate ca „analergice". Din punct de vedere ştiinţific, această etichetare este oarecum abuzivă, deoarece la nici un produs nu se poate „pretinde" că s-a redus la zero riscul antigenic al unei proteine străine. Rămâne în plus de clarificat termenul de „hidroliză foarte importantă" care nu este suficient de clar.

Cele mai eficiente formule sunt: Alfare, Galiagenne, Nutramigen, Peptijunior, Prégestimil, Nidal H.A. 1, Nidal H.A. 2.

Cu toate acestea, numeroşi autori au raportat cazuri de accidente alergice la copii, prezentând o intoleranţă la proteinele laptelui de vacă, hrăniţi cu astfel de proteine. Alergia se poate instala şi la laptele de capră sau la proteinele din soia.

În momentul diversificării, este necesar să se prescrie un supliment de calciu.

Reintroducerea simplă a laptelui de vacă (LV): prima tentativă de reintroducere se poate face între 9 luni şi 1 an. Modalităţile de reintroducere a laptelui de vacă diferă de la autor la autor. Tehica pe care noi o recomandăm este următoarea:

– în I zi = 1 ml LV la 8 ore;
– în a II-a zi = 10 ml LV la 8 ore;
– în a III-a zi = 100 ml LV la 8 ore.

Această reintroducere trebuie realizată în mediu de spital, deoarece există posibilitatea ca după o excludere prelungită a alergenului să se producă o „desaturare" a receptorilor mastocitelor, acestea putând fi responsabile de un şoc grav în momentul reintroducerii laptelui, chiar dacă copilul nu a mai prezentat manifestări anafilactice.

Copilul poate părăsi clinica sau spitalul după 3 zile.

Dacă totul evoluează favorabil, regimul se reintroduce la normalul pentru vârsta de 8-9 luni.

Uneori se poate întâmpla ca după mai multe zile sau săptămâni să reapară manifestările intoleranţei: anorexie, vărsături, diaree, stagnare sau scădere ponderală. În acest caz se supune din nou pacientul la un regim de excludere pentru încă aproximativ 6 luni.

În rare cazuri, şi după acest interval apare recidiva, din aceste cazuri recrutându-se gastroenterocolopatiile alergice (cu eozinofile) de mai târziu.

Desensibilizarea pe cale orală: este vorba despre o imunoterapie pe cale orală, practicată teoretic după 3 eşuări de reintroducere simplă a LV sau de la bun început, dacă este vorba de o formă clinică gravisimă, cu risc de şoc anafilactic. Principiul său se bazează pe asocierea reintroducerii alergenului pe cale orală foarte lent, progresiv, concomitent cu administrarea unui antidegranulant intestinal administrat pe cale orală, şi anume cromoglicatul de sodiu.

Acesta din urmă este prescris şi el în posologie progresivă pentru a atinge după 3 săptămâni doza adecvată. După o săptămână de tratament eficace, reintroducerea LV se începe cu o picătură în prima zi, crescând cu o picătură/zi timp de 3 săptămâni, pentru a atinge 1 ml. Creşterea este apoi de 1 ml/săptămână timp de 2 luni, până la cantitatea de 10 ml/zi, apoi 10 ml/săptămână, până la o cantitate de 50 ml/zi, dacă copilul este trecut la regimul liber. Atenţie însă, cromoglicatul de sodiu se întrerupe progresiv în jur de 12 luni după reintroducere.

Realizarea practică a regimului în intoleranţa digestivă la proteinele LV:

– Alimente recomandate: la sugarul alimentat cu lapte de mamă, dar cu risc (antecedente familiale şi personale alergice), se va da o perioadă cât mai lungă lapte de mamă, iar mamei i se va recomanda să nu

se alimenteze cu lapte de vacă, existând şi în acest mod riscul de sensibilizare.

Se vor utiliza preparatele hipoalergenice amintite anterior, adaptându-ne concret toleranţei bolnavului.

Se vor recomanda în momentul diversificării carnea, peştele, ouăle, cu condiţia evitării laptelui şi a derivatelor în timpul preparării lor.

Dintre cereale se vor recomanda mai ales făina de orez, porumb, cartof, mai puţin făina de grâu. În cazuistica noastră am avut sensibilizări duble sau triple (la proteinele din lapte, grâu, soia, chiar orez).

Dintre grăsimi, se recomandă: uleiurile, margarina (fără conţinut de lapte).

Se vor folosi legumele şi fructele ca în orice diversificare, fără restricţii, la fel sucurile de fructe şi glucidele obişnuite.

– Alimente excluse: produsele lactate şi derivaţii lor: laptele de vacă integral, semiecremat sau total ecremat, orice preparat de lapte praf, iaurt, brânzeturi, deserturi lactate. (Unii suportă brânza de vacă preparată în casă, preparatele cu calciu lactic spălate de 3 ori în jet de apă, resuspendate în mucilagiu sau decoct de orez); cărnurile, peştele şi ouăle preparate cu lapte, formulele industriale, consèrvele, care conţin lapte.

Nu se vor da preparate de legume, cereale, dulciuri care să conţină lapte.

Indicaţiile regimului fără proteinele laptelui de vacă: schematic, indicaţiile regimului din intoleranţa la proteinele laptelui de vacă se aplică în următoarele situaţii:

– Intoleranţă la proteinele laptelui de vacă de tip I (reaginic), observată în general la sugari la introducerea laptelui de vacă.

– Intoleranţă la proteinele laptelui de vacă în formele sale semiîntârziată şi întârziată (retardată). Prescripţia dietetică trebuie să se facă strict ca în tipul I.

– Toate afecţiunile care antrenează o suferinţă funcţională sau organică a mucoasei intestinale în: diareile acute prelungite severe din cadrul enterocolitelor (se pot asocia cu o sensibilizare tranzitorie la proteinele LV), diareile cronice grave, sindromul de stază, intestinul subţire contaminat.

Mijloacele medicamentoase:

– Cromoglicatul de sodiu: acesta acţionează diminuând permeabilitatea mucoasei la macromolecule şi stabilizează membrana mastocitelor din mucoasa intestinală cu care acestea vin în contact. Medicamentul este eficace cu deosebire în manifestările reaginice ale intoleranţei digestive la proteinele LV şi este utilizat fie în caz de eşec la restricţia alimentară singură, fie pentru a preveni riscul unei ingestii accidentale în cazul unei sensibilizări importante, fie pentru „a ajuta" la introducerea laptelui în desensibilizarea pe cale orală.

– Ketotifenul (Zaditen): acesta este un medicament atât antihistaminic H_1, cât şi antidegranulant mastocitar. El este cu deosebire eficient în urticarie, dermatită atopică şi în falsa alergie alimentară izolată sau asociată unei alergii adevărate. Acţiunea sa este complementară cromoglicatului de sodiu, iar ambele medicamente se scriu asociat în special în polisensibilizări.

– Medicamente citoprotectoare: drogurile citoprotectoare au fost utilizate pentru a potenţa efectul anti-H_1, crescând eficacitatea barierei mucoasei şi stimulând secreţia de mucus.

Studiul lui G.W. Canonica şi colab. arată eficacitatea asocierii terfenadinului (antihistaminic H_1) cu un antialergic – Pirenzepinul, şi cu un medicament apropiat prostaglandinelor – Rosaprostol. Aceste combinaţii vor fi mult mai eficiente decât asocierea de mai multe antihistaminice atât pentru adevărata alergie alimentară, cât şi pentru falsa alergie alimentară.

Prevenirea alergiei alimentare: se admite actualmente că patologia alergică rezultă din asocierea factorilor genetici şi de mediu. Dacă nu este posibil (sau este extrem de dificil) de a modifica terenul, se pot identifica totuşi factorii predictivi, care sunt următorii:

– antecedentele alergice ale părinţilor; riscul statistic de a dezvolta o alergie este de 5-15% la un copil fără antecedente ale părinţilor, de 20-40% dacă unul din părinţi posedă antecedente de atopie, de 40-60% dacă alergia este prezentă la ambii părinţi, dar diferite, de 50-80%, dacă ambii părinţi prezintă aceeaşi simptomatologie alergică (acest fapt a fost publicat de către N.I.M. Kijellmann şi S.G.D. Johansson încă din 1979);

– nivelul IgE din sângele cordonului la naştere, deşi acest criteriu a fost apoi contestat.

Riscul atopic după aceiaşi autori poate să atingă 100%, dacă cei 2 factori sunt reuniţi.

G. Hattevig şi colab. au arătat că sugarii mamelor care evită laptele de vacă, ouăle şi peştele în primele 3 luni de alăptare dezvoltă de 2 ori mai

puţin eczemă până la vârsta de 6 luni, comparativ cu copiii alimentaţi la sân de mame cu un regim alimentar normal.

Zeiger şi colab. au demonstrat că utilizarea de hidrolizate de cazeină asociată excluderii diferitelor antigene de către mamă, apoi de către copil, reduce semnificativ manifestările de atopie la 1 an.

Formulele lactate-hipoalergenice: studiul prospectiv al lui R.K. Chandra şi Hamed s-a făcut pe 4 grupe de 72 copii cu risc alimentar pentru primele 6 luni de viaţă fie cu lapte de mamă, fie cu lapte praf adaptat pentru prima vârstă, fie cu lapte praf hipoalergenic, fie cu lapte la sân. Rezultatele arată o reducere a manifestărilor de atopie în favoarea grupei care a fost hrănită cu lapte praf hipoalergenic. Aceste rezultate sunt în curs de reevaluare, în viitor fiind necesar să se confirme cert dacă formulele hipoalergenice au efect preventiv.

Diversificarea alimentaţiei: la sugarii cu risc alergic, în primul rând la proteinele LV, înţărcarea trebuie să se facă cât mai tardiv, diversificarea începând din luna a 5-a, alimentele nou introduse distanţându-se la interval de 15 zile. Apariţia unei gastroenterite virale sau bacteriene contraindică introducerea unor noi alimente în următoarele 2-3 săptămâni, din cauza hiperpermeabilităţii intestinale pe care o induce infecţia (inflamaţia) şi din cauza riscului de trecere transepitelială a moleculelor alergizante. Fructele şi legumele trebuie date la început fierte, apoi crude. La începutul diversificării se vor introduce alimentele cel mai puţin alergizante. Peştele şi albuşul de ou se vor administra către vârsta de 1 an.

Bibliografie selectivă

OLIVES J.P.: Traité de nutrition et pathologie digestive. In Ricour C., Ghisolfi J., Putet G., Goulet O.: Traité de Nutrition pédiatrique. Maloine, Paris, 1993, p. 559-588.

GHISOLFI J.: Diarrhées aigues et diarrhées graves prolongées. In Navaro J., Schmitz J.: Gastroentérologie pédiatrique, Flammarion Méd. Sc., 1986, p. 189-199.

RICOUR C., NAVVARO J., FREDERICH A.: La diarrhée grave rebelle du nourisson. À propos de 84 observations. Arch. Fr. Péd. 1997; 34:844-859.

ROY C.C., SILVERMAN A., ALAGUILLE D.: Pediatric Clinical Gastroenterology. C.V. Mosby Company, New York, 1955, p. 265-266.

ALERGIA ALIMENTARĂ

Stela Gotia, Aurica Rugină, George Enache

Definiţie, încadrare nosologică. Alergia alimentară (AA) reprezintă totalitatea efectelor adverse alimentare produse printr-o reacţie imunologică anormală la unul sau la mai multe din componentele constitutive ale alimentelor; manifestările sunt reproductibile, iar originea lor imunologică se poate dovedi sau, cel puţin, suspecta.

American Academy of Allergy and Immunology şi National Institute of Health departajează şi definesc manifestările asociate cu ingestia de alimente astfel: *reacţii adverse alimentare* – răspunsuri clinice anormale ce urmează ingestiei unui aliment, *intoleranţele alimentare* – reacţii adverse alimentare la care mecanismul imunologic nu poate fi dovedit (intoxicaţiile, efectele farmacologice, deficitele enzimatice ale tubului digestiv şi alte reacţii nedefinite), şi *alergiile alimentare (AA)* – reacţii adverse alimentare al căror mecanism este dovedit ca imunologic.

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (1994) defineşte şi clasifică *reacţiile adverse alimentare* ca toxice şi netoxice.

Reacţiile adverse netoxice cuprind: reacţii imunologice (mediate de imunoglobuline sau de alte mecanisme imune) şi neimunologice (intoleranţe alimentare de natură enzimatică, farmacologică etc.), această ultimă categorie de reacţii adverse netoxice şi neimunologice corespunzând categoriei intoleranţelor alimentare.

AA este, astfel, bine delimitată de intoleranţele alimentare, ca şi de reacţiile la aditivi şi contaminanţi alimentari. Alergia digestivă este expresia simptomatologică la nivelul aparatului digestiv a reacţiilor imunologice determinate de diverşi alergeni, de cele mai multe ori alimentari.

Date de epidemiologie. Prevalenţa exactă a AA rămâne necunoscută. Într-o populaţie pediatrică reprezentativă din S.U.A., incidenţa reacţiilor adverse de origine alimentară a fost de 2-8%, din care 2,3% au fost AA. Cifrele de frecvenţă pot fi influenţate de grupa de vârstă, terenul atopic, antecedentele alergice, specificitatea dietei (individuală sau într-un grup populaţional), consumul abuziv şi repetat de alimente alergogene, aditivii alimentari, tulburările endocrine şi digestive coexistente, infecţiile şi infestaţiile parazitare digestive, focarele infecţioase oculte.

Sensibilizarea la proteinele laptelui de vacă a avut o incidenţă de 0,8% într-un lot de sugari (75% fiind simptomatici după primele luni de viaţă). Manifestările cutanate în cadrul AA la copil s-au înregistrat cu o frecvenţă de 2,4-8,3%, sesizându-se o creştere a prevalenţei în ultimii ani.

Etiopatogenie. *1. Alergenii alimentari.* Sunt constituenţi alimentari capabili de a induce reacţii de hipersensibilizare (la indivizii predispuşi genetic), simptomatologia alergică fiind consecutivă ingestiei. Copilul (nou-născut şi sugar) intră precoce în contact cu alergenii alimentari, cel mai important aliment dotat cu potenţialitate alergizantă fiind laptele de vacă, urmat de: făina de grâu, porumbul, oul, peştele, carnea, ţelina, morcovul, cartofii, soia, zmeura, căpşunile, fragii, nucile, crustaceele şi moluştele, ciocolata. Alimentele pot acţiona ca atare sau prin constituenţii rezultaţi din digestie. Componentele antigenice principale sunt glicoproteine sau proteine acide hidrosolubile, cu greutăţi moleculare de 10-40 kd, uşor penetrabile prin mucoasa intestinală imatură sau alterată, termostabile, acidostabile şi rezistente la degradarea enzimatică. Alergenicitatea poate fi şi încrucişată, aşa cum este cazul între latex şi unele fructe (banane, castane, kiwi, avocado), între polenul de mesteacăn şi alte alimente vegetale (morcov, ţelină, cartof, roşii, mere, portocale, alune) sau între soia şi alune sau fasole.

Alergenicitatea constituenţilor alimentari este favorizată de: predispoziţia genetică, modificări ale barierei mucoase intestinale, consumul abuziv şi repetat de alimente reputat alergenice, diete unilaterale restrictive, aditivi chimici alimentari (coloranţi, edulcoranţi, aromatizanţi etc.), factori endocrini, infecţioşi, neuropsihici.

Reacţia alergică alimentară se poate produce precoce după ingestia alimentelor sau după mai multe ore, intervalul fiind influenţat de timpul necesar digestiei, tipul de reacţie imunologică declanşată şi de intervenţia unor mecanisme neimunologice.

2. *Bariera mucoasă digestivă.* Scăderea funcţiei de barieră a mucoasei digestive favorizează procesele de sensibilizare sistemică prin penetrarea unor cantităţi crescute de macromolecule potenţial alergogene. Imaturitatea funcţională şi deficitul de IgA la vârste mici (prematur, sugar mic), imunodeficienţele congenitale (deficitul de IgA), istoricul de atopie şi/sau alergie, afectarea epiteliului intestinal prin procese inflamatorii (în special infecţioase – virale şi bacteriene) şi malnutriţia permeabilizează mucoasa intestinală pentru antigene alimentare.

3. *Mecanisme de boală.* Majoritatea reacţiilor alergice alimentare se produc prin hipersensibilizare de tip I (imediat), mediată de IgE, degranularea mastocitară exprimându-se clinic prin urticarie, astm, anafilaxie. Mecanismul degranulării nu este, încă, bine descifrat; au fost identificate o serie de interleukine (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) care au rol în maturarea / activarea mastocitelor, a eozinofilelor şi în sinteza de IgE. Nivelele serice crescute de IgE şi formarea de cantităţi crescute de IgE specifice este caracteristică persoanelor cu predispoziţie alergică. IgE specifice se leagă de bazofile şi infiltrează ţesuturile, unde vin în contact cu mastocitele; legarea antigenului alimentar de IgE specific este urmată de eliberarea mediatorilor chimici cunoscuţi ai reacţiilor alergice. În alte cazuri, alergia alimentară se realizează prin tipul IV (întârziat) de hipersensibilizare, exprimându-se clinic prin vărsături, dureri abdominale, colită, dermatită atopică. Rolul limfocitului T a fost sugerat de pozitivitatea testului de transformare blastică şi eliberare de mediatori (IL-2, interferon gama) în prezenţa alergenului specific; acest tip de reacţie este, însă, mai puţin documentat şi mai greu de demonstrat în sensibilizările alimentare.

Diagnostic. Diagnosticul AA se bazează pe anamneză, examen clinic, răspunsul la dieta de eliminare, teste alergologice de laborator şi teste de provocare alimentară.

1. Anamneza, punctul-cheie al diagnosticului de AA, trebuie să fie atentă, amănunţită şi cu reluare. Autoanamneza şi jurnalul pacientului sunt alternative utile, ce pot fi folosite în situaţii selectate. În principiu, se va încerca obţinerea de răspunsuri la următoarele întrebări:

- Care este alimentul incriminat de părinţi în producerea simptomelor?
- Cât de mult aliment consumă copilul?
- Care este intervalul dintre ingestia alimentului şi declanşarea simptomelor?
- Care este, exact, simptomatologia?
- Dacă alimentul a mai fost consumat anterior, s-au observat simptome asemănătoare?
- Simptomatologia se dezvoltă numai dacă intervin şi alţi factori (de exemplu, efortul)?
- Cât timp a trecut de la ultima reacţie?
- În antecedentele personale patologice au existat alte manifestări alergice?

• Care a fost efectul dietelor de eliminare şi al tratamentelor anterioare?

Astfel, anamneza orientează asupra tipului de manifestare, a grupului/tipului de alergeni implicaţi şi asupra unor eventuali factori favorizanţi. Versiunile proprii ale pacienţilor/părinţilor nu trebuie neglijate. Trebuie remarcat că există o tendinţă de relatări excesive din partea părinţilor în legătură cu sensibilităţile alimentare ale copiilor lor.

Antecedentele heredocolaterale privitoare la manifestări cu patogenie alergică au o importanţă diagnostică deosebită. Riscul de apariţie a unei manifestări alergice în populaţia generală este de 10-20%; acest risc creşte la 50% când unul dintre părinţi este alergic şi la 75% când ambii părinţi sunt alergici.

Răsunetul afecţiunii asupra laturii psihologice şi sociale a copilului trebuie evaluat, cel puţin prin investigarea eventualelor modificări ale stilului de viaţă, interferenţa bolii în activităţile zilnice şi asupra somnului şi/sau absenteismul şcolar.

2. *Tablou clinic:* AA se poate exprima la nivelul oricărui aparat sau sistem. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt cele cutanate, respiratorii şi gastrointestinale. Severitatea lor este variată, de la forme benigne la formele cele mai grave de angioedem şi şoc anafilactic:.

• Manifestări cutanate: prurit; erupţii morbiliforme; urticarie; angioedem; dermatită atopică.

• Manifestări respiratorii: tuse; rinoconjunctivită; edem laringian; wheezing recurent; astm bronşic.

• Manifestări digestive: prurit orofaringian; tumefiere şi prurit al buzelor; greaţă; vărsături; dureri abdominale; diaree; meteorism abdominal; hematochezie; colită alergică; gastroenterită eozinofilică (?); sindrom de malabsorbţie; colon iritabil.

• Manifestări osteoarticulare: artralgii; artrite.

• Manifestări neuropsihice: migrenă; cefalee; tulburări de comportament; agitaţie psihomotorie.

• Manifestări sistemice: şoc anafilactic; sindrom Heiner.

• Manifestări diverse, imprecis corelate cu AA: hiperactivitate; depresie; sindrom de oboseală - tensiune; enurezis; obezitate; cheilită; afte; pilorospasm; constipaţie spastică; prurit anal; eczemă perianală.

Frecvent, manifestările alergice realizează tablouri clinice complexe. Simptomatologia AA se poate dezvolta rapid, în câteva minute-zeci de minute după ingestia alimentului sensibilizant (prurit orofaringian, edem al mucoasei bucale şi linguale, erupţii urticariene şi morbiliforme, angioedem, diaree, şoc anafilactic) sau în ore-zile după ingestie, uneori persistând sub forma unor sindroame subacute sau cronice (diaree trenantă cu sindrom de malabsorbţie, sindroame obstructive de căi aeriene/ astm bronşic, dermatită atopică). Cele mai frecvente, sunt manifestările clinice tranzitorii, remitive spontan sau după tratament specific sau nespecific, dar reproductibile la contactul cu acelaşi aliment.

Examenul obiectiv al bolnavului cu AA furnizează date variate, în funcţie de momentul examinării şi de forma clinică de boală.

În cazul manifestărilor clinice tranzitorii, declanşate de alimente consumate doar ocazional, examinarea în afara puseului acut poate să nu reţină modificări obiective. În timpul puseului acut, tabloul clinic poate fi foarte sugestiv pentru alergie (urticarie, angioedem, criză de astm bronşic, diaree). Manifestările obiective şi subiective se pot modifica rapid şi evolua în orice modalitate: erupţiile urticariene se pot stinge sau pot căpăta un aspect extins, eritrodermic; angioedemul poate evolua spre obstrucţie severă a căilor respiratorii; şocul anafilactic se poate instala în orice moment; criza de astm bronşic poate ceda spontan sau prin tratament specific.

Manifestările alergice cronice conturează tablouri clinice specifice. Ele pot fi surprinse în stadiul de boală manifestă sau în cel sechelar, când se instalează multiple deficienţe funcţionale şi organice: sindrom de malabsorbţie, obstrucţie bronşică cronică, eczeme cutanate, insuficienţa creşterii, complicaţii ale tratamentelor prelungite. Manifestările cronice pot prezenta recrudescenţe la contacte succesive cu alergenii implicaţi. Cu cât perioada de manifestare a bolii a fost mai prelungită, cu atât mai mult este posibilă persistenţa ei în absenţa expunerii la alergen. Relaţia cantitativă alergen – manifestare clinică este variabilă. Frecvent, simptomatologia se declanşează în urma unui abuz alimentar, dar în cáz de hipersensibilizare la antigene potente se pot dezvolta tablouri clinice severe (urticarie explozivă, angioedem masiv, şoc anafilactic) chiar şi la prezenţa de urme din alergenul respectiv. Uneori, alergenul implicat poate fi tolerat în cantităţi moderate. Nivelul antigenic la care apare simptomatologia alergică depinde de multe ori de prezenţa de factori favorizanţi sau agravanţi. De obicei, la sugar şi

copilul mic, AA mediată prin IgE este favorizată de terenul atopic sau de existenţa alergiei în familie. Cea mai frecventă manifestare este dermatita atopică, asociată sau nu cu simptome digestive. Ulterior, la copilul mare, devin mai frecvente simptomele respiratorii. De altfel, cu creşterea în vârstă, implicarea alergenilor alimentari devine din ce în ce mai redusă, locul lor fiind luat de cei inhalatori.

Battistelli şi Brouard (1984) au incriminat anafilaxia alimentară în sindromul morţii subite a sugarului, în special sensibilizarea la beta-lactoglobulina laptelui de vacă; copiii cu risc crescut au avut nivele serice de IgE specifice superioare faţă de cei cu risc standard.

3. Dieta de eliminare a alergenului alimentar este urmată de dispariţia simptomatologiei clinice şi are o importanţă diagnostică relativă. Testul se bazează pe suspiciunea preliminară a unui alergen alimentar şi pe premisa că alţi factori nu pot produce reacţii asemănătoare. Dieta de eliminare trebuie să dureze câteva săptămâni; alimentul incriminat va fi înlăturat atât în stare nativă, cât şi formele sale disimulate, mixate. Cooperarea familiei este o condiţie esenţială.

4. Testările cutanate: evidenţierea reacţiei de sensibilizare la nivel cutanat este metoda de diagnostic cea mai utilizată pentru diagnosticul AA. Datorită reproductibilităţii uşoare şi a tehnicii relativ simple, atunci când sunt corect efectuate, testările pot furniza informaţii extrem de utile.

a. Testarea epidermică (prick-skin test): se efectuează cu soluţii apoase standardizate de alergeni alimentari, având un martor negativ (diluantul soluţiilor antigenice) şi un martor pozitiv (soluţia de histamină). Reacţia se efectuează pe tegumentul antebraţului, cu 6-8 alimente concomitent (ou, lapte, arahide, peşte, nuci, soia, grâu), depunându-se picături din aceste soluţii, prin care se înţeapă epidermul, pentru fiecare soluţie cu un alt ac sau lanţetă sterile. Rezultatele se citesc după 15 minute. Rezultatul pozitiv este reprezentat de o papulă eritematoasă cu diametru mai mare cu cel puţin 2-3 mm decât cel al papulei rezultate la martorul negativ. Complianţa crescută a pacientului, absenţa durerii, riscul minor de efecte secundare, accesibilitatea, operativitatea reprezintă avantajele testului. Dezavantajele sunt legate de: relativa lipsă a alergenilor alimentari standardizaţi, interpretarea dificilă la pacienţii cu eczemă, influenţarea rezultatelor de către medicaţia antialergică. Rezultatele negative confirmă, în general, absenţa reacţiilor alimentare mediate reaginic. Rezultatele pozitive sugerează posibilitatea sensibilizării la alimentul testat. Reacţiile pozitive intense, eventual însoţite de reacţii anafilactice sistemice, precizează diagnosticul. Testarea epidermică are o valoare predictivă pozitivă de sub 50%, dar valoarea predictivă negativă este de 95%.

b. Testarea intradermică: se inoculează pe cale intradermică o cantitate mică de soluţie de alergen pe faţa anterioară a antebraţului sau în regiunea deltoidiană (la copil). Citirea reacţiei precoce se face la 15-30 minute, pentru reacţii alergice de tip I, şi tardiv, la 24-72 ore, pentru reacţii alergice de tip IV. Spre deosebire de prick-skin test, testarea intradermică presupune un risc mai mare de reacţii sistemice, este mai sensibilă, dar mai puţin specifică. Interpretarea reacţiilor este dificilă în cazul coexistenţei tratamentelor cu impact asupra sistemului imun, când testarea a fost precoce după o reacţie alergică acută, în cazul parazitozelor şi al infecţiilor, precum şi la copii sub vârsta de 4 ani, când există o hiporeactivitate cutanată fiziologică. Testarea intradermică poate urma unor testări prick-skin negative.

Pentru alergenii alimentari, corelaţia dintre un test cutanat pozitiv şi reactivitatea clinică este slabă. Aceasta s-ar putea datora diferenţei de structura dintre extractul alergenic şi forma digerată a alimentului care induce reacţia.

5. Testele serologice: determinările serologice aduc precizări, pot fi efectuate şi la bolnavi cu manifestări cutanate şi nu sunt influenţate de medicamente. Dozarea IgE serice totale şi specifice (radioimunologic şi imunoenzimatic) are o importanţă diagnostică deosebită, dar există posibilitatea unor valori normale neconcordante cu contextul clinico-biologic.

6. Provocarea alimentară, efectuată după o suspiciune etiologică puternică (în condiţii de obiectivitate corespunzătoare) reprezintă o metodă de confirmare a diagnosticului AA şi de înlăturare a dubiilor privind cauza bolii. Se pot utiliza teste deschise, simplu-orb sau dublu-orb. Alimentul de testat va fi eliminat din dietă cu cel puţin o săptămână înainte, iar medicaţia antialergică şi imunosupresivă se exclude cu 5 zile înainte. Existenţa unei sensibilizări multiple trebuie confirmată prin testarea în dublu-orb. Alergenul alimentar, sub formă liofi-

lizată, inclus în capsule gelatinoase opace, este administrat după metode specifice, standardizate.

Absenţa de extracte alimentare standardizate pentru toate grupele de alimente şi consumul relativ mare de timp necesar testării sunt obstacole în realizarea sa. La copiii sub 3 ani, testul de provocare alimentară este foarte util pentru departajarea AA de alte tulburări gastrointestinale nealergice.

Forme clinice:

– Dermatita atopică apare, cel mai frecvent, în primii 5 ani de viaţă şi se manifestă clinic prin eritem, papule, vezicule, exsudaţie, cruste şi prurit intens. Forma sugarului şi a copilului mic apare după vârsta de 2-3 luni, ca o erupţie eritematoasă, intens pruriginoasă la nivelul capului şi gâtului, frunţii, obrajilor şi al şanţului retroauricular. Ulterior, plăcile eruptive pot lua un aspect uscat, descuamativ, cu numeroase fisuri sau pot evolua spre aspectul umed, papuloveziculos, exsudativ şi crustos. Pruritul intens duce la leziuni de grataj şi suprainfecţie secundară, cu limfadenopatie. La copilul mare, se descriu placarde lichenoide, cu zone de exsudaţie dispuse la nivelul pliurilor de flexie mari, al gâtului, mâinii, gleznei şi subfesier. Evoluţia bolii este marcată de exacerbări şi remisiuni, cu posibilă vindecare în cursul micii copilării (vezi capitolul 22, „Boli dermatologice").

– Urticaria apare ca o erupţie manifestată prin eritem, edem, papule şi prurit intens. De obicei, evoluţia sa este tranzitorie, în minute-ore, dispărând fără a lăsa sechele. Pruritul intens poate preceda sau poate fi concomitent cu apariţia de papule eritematoedematoase mici sau mai mari, care, în unele cazuri, pot conflua, rezultând aspectul eritrodermic. Evoluţia este în valuri, cu leziuni ce apar şi dispar după intervale variabile şi cu localizări diverse.

– Astmul bronşic este o tulburare respiratorie obstructivă, cu expresivitate clinică variabilă datorită reversibilităţii marcate, totală sau parţială, spontană sau sub tratament. Alimentele pot induce astm bronşic, mai ales la copilul mic (laptele, oul şi alunele). Tusea recurentă poate fi o manifestare frecventă la copiii mici. Etiologia alimentară poate fi dovedită prin investigaţii alergologice.

– Enteropatia alergică la lapte/soia grupează cel puţin două tablouri clinicopatogenice: colita alergică (adesea la sugarii sub trei luni, alimentaţi cu formule de lapte de vacă/de soia) şi intoleranţa postinfecţioasă la alimente (după enterite bacteriene sau virale).

– Gastroenteropatia eozinofilică, entitate cu patogenie discutată, adesea confundată cu enteropatia alergică, se caracterizează prin infiltrare eozinofilică a peretelui tubului digestiv, frecvent la nivelul antrului, duodenului şi intestinului subţire. Se descriu trei forme: forma predominant mucoasă/submucoasă (cu diaree, dureri abdominale şi enteropatie cu pierdere de proteine şi uşoară steatoree, anemie feriprivă şi hipoalbuminemie), forma predominant musculară (cu simptomatologie obstructivă) şi forma predominant seroasă/subseroasă (cu ascită eozinofilică şi hipoalbuminemie).

– Sindromul Heiner se caracterizează printr-o afectare pulmonară cronică/recurentă, rinită cronică, sângerare gastrointestinală, anemie feriprivă şi insuficienţa creşterii.

– Anafilaxia generalizată cu colaps cardiovascular, frecvent instalată brusc, cu insuficienţă cardiorespiratorie gravă, hipotensiune arterială, şoc anafilactic.

Tratament:

1. Tratamentul curativ:

a. *Tratamentul igienodietetic.* Esenţa tratamentului AA constă în înlăturarea alimentului/alimentelor alergenice din dietă, în funcţie de vârsta bolnavului şi de numărul de alimente implicate prin diete de eliminare, hipoalergenice şi diete rotatorii.

• Dieta de eliminare este cea mai adecvată în cazul sensibilizărilor la un număr mic de alimente şi, în general, la cele neesenţiale. În cazul alimentelor majore, excluderea din dietă impune supravegherea strânsă a creşterii şi dezvoltării, precum şi suplimentări adecvate de principii alimentare esenţiale, minerale şi vitamine. La sugar şi copilul mic, în 10-30% din cazuri se poate produce o sensibilizare mixtă, concomitentă, la proteina laptelui de vacă şi la proteina din soia. În aceste cazuri, înlocuirea laptelui de vacă cu preparate pe bază de soia este inadecvată şi se recomandă formule cu hidrolizate de cazeină. Asistenţa nutriţională include instruirea părinţilor şi a copilului pentru evitarea ingerării alimentului sub toate formele de condiţionare (mixturi, adaosuri). Cunoaşterea tuturor ingredientelor unui aliment industrial administrat copilului cu AA este esenţială datorită posibilităţii existenţei ascunse de fracţiuni sensibilizante (de exemplu: prezenţa de beta-lactoglobulină în margarina „vegetală" înseamnă utilizarea laptelui la fabricarea sa). În plus, se recomandă evitarea unor adi-

tivi alimentari cu rol potenţator (condimente, conservanţi, coloranţi etc.). Interdicţia alimentară poate fi temporară, pe perioade variate, sau permanentă (pe tot parcursul vieţii). Constant, se vor face încercări precaute de reintroducere a alimentelor, mai ales a celor majore; la sugarul şi copilul sub 2 ani se încearcă reintroducerea după 6 luni-1 an, iar la copilul mai mare, după 1-2 ani. Pentru ou, alune, nuci, peşte se recomandă tatonarea reintroducerii la intervale de 4-5 ani.

Persistenţa simptomatologiei dincolo de 2 săptămâni de aplicare a dietei de eliminare impune utilizarea unei diete restrictive. Uneori, polisensibilizările alimentare presupun adoptarea de diete severe. La sugar şi copilul mic se poate proceda astfel: se administrează substituenţi de lapte (Nutramigen, Prégestimil sau Vivonex); la vârste mai mari de 4 luni alimentaţia se va îmbogăţi treptat cu orez, fructe (pere); după 8 luni se adaugă morcov, carne de miel; după 2 ani se admit şi cartof, ulei de floarea soarelui, ceai, adaos de zahăr.

• Dieta hipoalergenică este adecvată sensibilizărilor la alimente esenţiale. Se administrează formule de lapte pe bază de proteină de soia sau lapte de la alte specii animale.

• Dietele rotatorii se recomandă în polisensibilizări şi constau în revenirea consecutivă, la un acelaşi aliment, după un interval de restricţie.

b. *Tratamentul medicamentos.* Se utilizează agenţi specifici şi nespecifici, în funcţie de manifestarea clinică a bolii şi de gravitatea sa.

În reacţiile alergice majore se aplică terapia intensivă, cu utilizarea de simpaticomimetice (adrenalina), antihistaminice anti-H_1 şi corticosteroizi de uz sistemic.

Antihistaminicele anti-H_1 convenţionale – clorfeniramina (0,35 mg/kg pe zi), prometazina (1-5 ani: ½-1 linguriţă de sirop pe zi; 5-10 ani: 1-2 linguriţe sau ½-1 drajeu de 1-2 ori pe zi), clemastina (1-12 ani: ½-1 comprimat de 2 ori pe zi; peste 12 ani: 1 comprimat de 2 ori pe zi) – sunt înlocuite de cele de generaţia a doua – astemizol (6-12 ani: 5 mg pe zi; peste 12 ani: 10 mg pe zi), terfenadina (sub 6 ani: ½ linguriţă de sirop pe zi; 6-12 ani: 1 linguriţă de sirop de 2 ori pe zi; peste 12 ani: 1 tabletă sau 2 linguriţe de sirop pe zi), loratadina (2-12 ani: ½ tabletă sau 1 linguriţă de sirop o dată pe zi; peste 12 ani: 1 tabletă sau 2 linguriţe de sirop o dată pe zi), cetirizina şi dimetinden (1-12 luni: 3-10 picături de 3 ori pe zi; 1-3 ani: 10-15 picături de 3 ori pe zi; 3-12 ani: 15-20 picături de 3 ori pe zi; peste 12 ani: 1 tabletă de 2 ori pe zi) – sunt printre cele mai utilizate în tratamentul manifestărilor alergice la alimente. Este de remarcat faptul că unele dintre acestea prezintă frecvente interacţiuni medicamentoase. Terfenadina şi astemizolul pot avea efecte adverse cardiace, mai ales în prezenţa unei disfuncţii hepatice.

În anumite forme clinice de AA se pot utiliza antihistaminice şi corticosteroizi topici, cu aplicare cutanată sau inhalatorie. Deşi mulţi părinţi au reticenţe faţă de terapia inhalatorie, eforturile trebuie îndreptate spre impunerea acestui tip de tratament, care prezintă numeroase avantaje clinice şi puţine efecte secundare.

Uneori sunt necesare cure scurte-medii de corticoizi sistemici. Utilizarea de doze adecvate simptomatologiei, regimul de administrare alternativ şi limitarea utilizării la intervalul de strictă necesitate evită instalarea de reacţii adverse ireversibile. Deosebit de eficientă, corticoterapia sistemică se foloseşte numai în cazuri selectate, atunci când alte mijloace nu au dat rezultate şi cu evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc. Preparatele de depozit nu sunt indicate la copil.

Cromonele au efecte clinice variabile în AA. Sunt disponibile forme de administrare sistemică sau locală. Acidul cromoglicic şi sarea sa disodică (Intal – peste 5 ani: se inhalează 1 capsulă de 4 ori pe zi; taleum aerosol – peste 5 ani: 2 inhalaţii de 6-8 ori pe zi, apoi de 4 ori pe zi) şi nedocromilul sodic (peste 12 ani: 2 doze de 4 ori pe zi, apoi de 2 ori pe zi) sunt medicamente cu viză preventivă asupra manifestărilor alergice respiratorii. Administrarea orală s-a soldat cu creşterea toleranţei alimentare la 50-60% din cazuri, însă rezultatele sunt controversate.

Antibioticele se utilizează numai în caz de strictă necesitate, având în vedere riscul alergizant al acestora la copiii predispuşi. Piodermitele, rinitele şi sinuzitele infecţioase sunt indicaţii ferme. Se va evita aplicarea locală a unor antibiotice reputat alergogene. Utilizarea excesivă a antibioticelor la copiii astmatici este o eroare.

În funcţie de simptomatologie, în tratament se mai pot utiliza metilxantine, simpaticomimetice de uz local (precauţie la copil) şi inhalatorii, parasimpaticolitice, antiemetice, antidiareice şi alte medicaţii simptomatice.

c. *Tratamentul de hiposensibilizare.* Este o metodă terapeutică adiţională, utilizabilă în cazul sensibilizărilor la alimente esenţiale. Doze mici, progresive, de aliment se administrează la intervale variate, în scopul refacerii toleranţei digestive. Noile metode de administrare orală a alergenului înlocuiesc metodele mai vechi, parenterale. Datorită riscurilor sistemice, metoda se aplică numai în mediul spitalicesc.

2. *Profilaxie:*

Prevenirea AA presupune trei nivele de orientare a măsurilor:

– primul nivel este reprezentat de încercarea de stopare a hipersensibilizării şi producerii de IgE;

– nivelul al doilea constă în prevenirea bolii, în ciuda existenţei sensibilizării;

– al treilea nivel este oprirea simptomelor în cazul bolii instalate.

Prevenirea AA presupune identificarea cât mai precoce a riscului de sensibilizare rezultat din istoricul familial de alergie, din nivelele crescute de IgE în sângele cordonului ombilical sau, ulterior, în sângele nou-născutului. Zeiger (1990) a determinat valori crescute de IgE în sângele cordonal la 94% din nou-născuţii cu anamneză familială pozitivă pentru alergie. Majoritatea acestor copii au dezvoltat alergii alimentare exprimate prin eczemă atopică sau urticarie.

Mai multe studii au precizat că prezenţa de IgE specifice la diverse alimente (ou, arahide, peşte, lapte) în primul an de viaţă, precum şi de IgE specifice pentru alergeni inhalatori (praf, polen) constituie factori predictivi pentru dezvoltarea bolilor alergice.

Dietele care nu conţin lapte de vacă, soia, arahide aplicate gravidelor atopice aflate în al treilea trimestru de sarcină, asociate cu diete restrictive la sugar, au scăzut prevalenţa bolilor atopice de la 27% (lot martor) la 16%. Alimentaţia la sân are rol de protecţie faţă de AA, cel puţin în primul an de viaţă.

Imunoprofilaxia copiilor cu alergie la ou se poate însoţi de accidente după administrarea de vaccinuri preparate pe ou embrionat (antigripal, febră galbenă, rujeolic, urlian). De aceea, vaccinarea va urma un protocol special care să evite instalarea de reacţii sistemice grave.

Afecţiunile asociate şi factorii favorizanţi/agravanţi vor fi abordaţi corespunzător.

Sfatul genetic poate fi utilizat în cazul familiilor cu mare încărcătură antecedentală alergică.

Ingineria genetică, celulară şi moleculară, alături de modificarea factorilor de mediu reprezintă o speranţă în prevenirea AA.

Bibliografie

BOCK S.A.: Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. Pediatrics 1987; 79:683.

BRUETON M.J.: Immunology of the gastrointestinal tract. In Gracey M., Burke V. (eds.): Pediatric gastroenterology and hepatology. Blackwell Scientific Publications, 1993, p. 224-38.

BURKS W.: A step-by-step approach to food allergy. Contemp. Pediatr. 1993; Sep: 32-51.

DOVET M.: Urticaires d'origine alimentaire. Méd. Hyg. 1998: 1912-4.

DUMITRAŞCU D.: Alergia alimentară. In Grigorescu M., Pascu O. (red.): Tratat de gastroenterologie clinică. Vol. I. Edit. Tehnică, Bucureşti, 1996, p. 565-73.

DURAU G., RANCE F., JUCHET A.: Allergies alimentaires de l'enfant. Aspects nouveaux. Rev. Fr. Allergol. 1995; 35: 297-303.

FILIP V.: Îndreptar de alergologie. Edit. Medicală, Bucureşti, 1988.

HIRSCH B.Z., WALKER W.A.: Protein intolerance. In Oski F.A., DeAngelis C.D., Feigin R.D., Warshaw J.B. (eds.): Principles and practice of pediatrics. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1990, p. 1724-7.

ILLING S., SPRANGER S.: Ghid clinic de pediatrie. Edit. Bic All, Bucureşti, 1998, p. 563-73.

KONDO N., FUKITOMI O., AGATA H. şi colab.: The role of T lymphocyte in patients with food sensitive atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 91:658-68.

METCALFE D.D.: Issues in diagnosing food allergy. Asthma Allergy Adv. 1990; Oct-Nov:1-2.

PAUPE I., LABORDE-DUCOUTOURIEUX A.: Les examens biologiques en allergologie. Tempo Med. 1991; 21:427.

PEARLMAN D.S., BIERMAN C.W.: Allergic disorders. In Stiehm E.R. (ed.): Immunologic disorders in infants and children, ed. a 4-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1996. p. 603-43.

ROONEY R.: Food allergies: read more about them. Asthma Allergy Adv. 1990; Oct-Nov:7-11.

RUSZNAK C., DAVIES R.J.: Diagnosticul alergiilor. Br. Med. J. (ediţia în limba română) 1998; 5:169-72.

SAMPSON H.A.: Adverse reactions to food. In Middleton E., Reed C.E., Ellis E.F. şi colab. (eds.): Allergy Principles and Practice. Mosby, St. Louis, 1993, p. 1161-86.

SAMPSON H.A.: Food allergies. In Oski F.A., DeAngelis C.D., Feigin R.D., Warshaw J.B. (eds.): Principles and practice of pediatrics. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1990, p. 212-9.

SIGURS N., HATTEVIG G., KJELLMAN B.: Maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation: effect on allergic manifestations, skin-prick tests and specific IgE antibodies in children at age four years. Pediatrics 1992; 89:735-9.
TOUNIAN P., DELACOURT C., BLIC J. şi colab.: Vaccinations des enfants allergiques a l'oeuf par un vaccin preparé sur oeuf. Arch. Fr. Pédiatr. 1993; 50:191-5.
ZEIGER R.S.: Preventing food allergy in infants: the current state of knowledge. Asthma Allergy Adv. 1990; Oct-Nov:3-6.
ZEIGER R.S., HELLER S., MELLON M.H. şi colab.: Effect of combined maternal and infant food allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 84:72-89.

BOALA CELIACĂ (BC)

Gabriela Leşanu

Boala celiacă (enteropatia prin sensibilizare la gluten, enteropatia glutenică) este o intoleranţă intestinală permanentă la gliadină (şi alte proteine înrudite) care produce leziuni ale mucoasei la individul susceptibil genetic. A fost descrisă pentru prima dată în 1888 de Samuel Gee, fiind treptat din ce în ce mai bine individualizată din ansamblul sindroamelor de malabsorbţie caracterizate prin diaree cronică şi malnutriţie.

Epidemiologie. Incidenţa bolii celiace (BC) nu este bine cunoscută datorită dificultăţilor întâmpinate în stabilirea diagnosticului (bolnavii rămânând adesea cu manifestări subclinice).

Un studiu recent multicentric promovat de Societatea Europeană de Gastroenterologie Pediatrică şi Nutriţie, ce a cuprins 36 centre din 22 ţări, a furnizat informaţii importante referitoare la epidemiologia BC. Incidenţa medie este de 1 caz la 1000 nou-născuţi. O incidenţă comparabilă a fost constatată în Africa de Nord şi în America de Sud. Prin programe de screening pentru grupele cu risc (rude de gradul I sau pacienţi cu boli ce sunt frecvent asociate cu BC) sau chiar pentru populaţia normală, au fost depistate cazuri asimptomatice de sensibilizare la gluten. Toate aceste date sugerează că adevărata prevalenţă a bolii este mult mai crescută decât s-a crezut, probabil se apropie de 1 la 300.

Factori genetici. *Studii familiale:* importanţa factorilor genetici în apariţia BC a fost sugerată în primul rând de frecvenţa sa mai crescută în familiile bolnavilor comparativ cu frecvenţa constatată în populaţia generală. Au fost efectuate biopsii de mucoasă intestinală la rudele de gradul I ale bolnavilor şi s-a constatat o incidenţă de 8,7-10%.

Genele HLA: se remarcă asocierea cu anumite gene ale complexului major de histocompatibilitate localizate pe cromozomul 6. Iniţial a fost observată frecvenţa crescută a moleculelor B8 – clasa I ce apar la 80-90% din bolnavii cu BC comparativ cu 20-25% în populaţia generală.

În ultimii ani a fost studiată asocierea cu moleculele clasa a II-a: DR3, DR7, DQw2. Date provenind din studiul unor populaţii diferite sugerează asocierea BC în primul rând cu heterodimerul αβDQ codificat de genele DQA1.0501 şi DQB1.0201 localizate în cis la indivizii pozitivi DR3DQ2 sau în trans la indivizii heterozigoţi DR5DQ7/DR7DQ2. Mecanismul care explică asocierea antigenelor HLA clasa a II-a se referă la capacitatea moleculelor DQ de a lega un fragment peptidic al antigenului implicat în patogenia BC pentru a fi prezentat celulelor T.

Patogenie. *Secvenţa imunogenică a prolaminelor:* cerealele „toxice" pentru indivizii cu BC sunt: grâul, secara, orzul şi probabil ovăzul. Glutenul, proteina grâului, conţine gliadinele care pot fi împărţite în 4 grupe: α, β, γ şi ω în funcţie de mobilitatea electroforetică. Unul dintre principalii constituenţi ai gliadinei α este gliadina A, care a fost purificată şi secvenţa sa este în prezent cunoscută. Mai multe studii sugerează prezenţa epitopilor imunogenici în portiunea N-terminală a moleculei; s-a demonstrat că peptidul 31-43 al gliadinei A este activ.

S-a făcut o analogie între secvenţa de aminoacizi toxici pentru mucoasa intestinului subţire în BC şi proteina E16 a adenovirusului serotip 12 izolat din intestin. Proteina E16 conţine o secvenţă de 8 aminoacizi identică cu un segment din lanţul peptidic al gliadinei A.

Mecanismele patogenice. Au fost formulate mai multe ipoteze:

1. Ipoteza enzimatică susţine că ar exista un deficit de peptidază enterocitară (enzima fiind absentă sau nefuncţională) care ar conduce la formarea de „peptide anormale". Aceste peptide ar provoca o reacţie imună ce este responsabilă de leziunile de la nivelul mucoasei intestinale. Faptul că activitatea peptidazică nu este diminuată după vindecarea histologică face această ipoteză puţin probabilă.

2. Ipoteza membranară: gliadina ar exercita efectul său toxic direct asupra enterocitului, acţionând ca o lectină pe un receptor specific ce nu există decât la celulele imature. Reacţiile imune locale şi sistemice ar fi consecinţa citolizei declanşate de gliadină şi nu ar fi indispensabile constituirii leziunilor.

3. Ipoteza imună: în prezent se acceptă că BC este o enteropatie mediată imun. Caracterele leziunilor mucoasei sugerează atât răspuns imun mediat celular, cât şi răspuns imun mediat umoral. Modelele in vivo şi in vitro la care a fost indusă hipersensibilitatea tip întârziat sugerează că mecanismele imune mediate celular au rol cheie în inducţia leziunilor mucoasei.

Este necesar să modernizăm conceptele existente având în vedere descoperirile recente (fig. 10.19). Terminologia ar trebui să fie centrată asupra termenului „sensibilizare la gluten" şi nu boala celiacă.

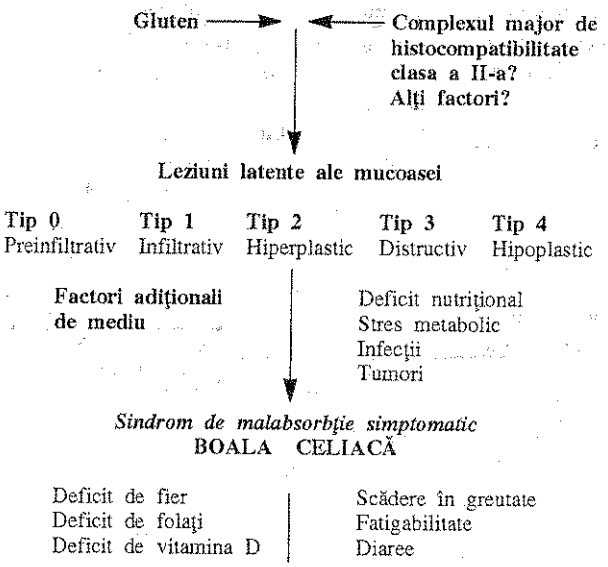


Fig. 10.19 – Spectrul sensibilizării la gluten (după Marsh, 1996).

Sensibilizarea la gluten este definită ca o stare de răspuns imun exagerat al celulelor T şi B faţă de gluten şi se poate manifesta printr-un spectru larg de leziuni ale mucoasei. La indivizii cu formă de boală latentă, sensibilizarea la gluten poate fi „trezită" de factorii de mediu nespecifici.

Fiziopatologie. Se admite că leziunile intestinale sunt secundare distrugerii accelerate a enterocitelor sub efectul glutenului. Creşterea numărului mitozelor şi a indicelui mitotic în cripte ar demonstra o reacţie compensatorie, ce se dovedeşte insuficientă pentru a conserva o arhitectură vilozitară normală.

Datorită diminuării suprafeţei de absorbţie, apare malabsorbţia intestinală generalizată, a cărei intensitate depinde de extinderea leziunilor de-a lungul intestinului subţire. Leziunile enterocitare determină steatoree (perturbarea transportului grăsimilor) şi malabsorbţie a hidrocarbonatelor (legată de diminuarea capacităţii de transport şi reducerea activităţii dizaharidazelor).

Tablou clinic. Diferă considerabil în funcţie de vârsta la care apar primele manifestări clinice, vârsta debutului fiind legată de introducerea glutenului în alimentaţie şi de cantitatea de gluten ingerată. Introducerea tardivă a glutenului în alimentaţie, precum şi alimentaţia naturală întârzie apariţia simptomelor fără să modifice frecvenţa bolii.

Forma clinică cu debut sub vârsta de 2 ani. Cel mai adesea vârsta la care survine debutul este cuprinsă între 6-8 luni şi 2 ani, simptomatologia intestinală dominând tabloul clinic. În câteva săptămâni/luni se constituie un ansamblu clinic – sindromul celiac (tabelul 10.XXXI şi fig. 10.20).

TABELUL 10.XXXI

CARACTERISTICILE SINDROMULUI CELIAC

1. • Diaree cronică cu scaune păstoase, lucioase, decolorate, fetide, omogene, abundente. Uneori devin lichide, frecvente, determinând deshidratare („criza celiacă").
2. • Anorexia este cvasiconstantă şi adesea precedă diareea.
3. • Vărsăturile sunt frecvente.
   • Eşecul creşterii cu afectarea predominant a greutăţii comparativ cu talia, scăderea (sau staţionarea) ponderală fiind constantă; panicului adipos dispare, masele musculare se topesc, membrele sunt subţiri, toracele emaciat contrastează cu abdomenul destins, mărit de volum. Peretele abdominal este subţire hipoton, făcând vizibile ansele intestinale dilatate. Tegumentele sunt uscate, părul este cassant, decolorat.
4. • Tulburările de comportament sunt evidente – pacientul este trist, apatic, uneori agresiv. Retard psihomotor cu pierderea ultimelor achiziţii.
5. • Edemele, consecinţă a hipoproteinemiei, apar la 10-30% bolnavi.
6. • Echimozele, hematoamele (5-10%) sunt legate de malabsorbţia vitaminei K.
7. • Tetanie hipocalcemică.

Forma clinică cu debut tardiv. În formele cu debut tardiv predomină simptomele extraintestinale. Uneori bolnavii prezintă constipaţie, dureri abdominale cu caracter colicativ. Scaunele sunt adesea de-

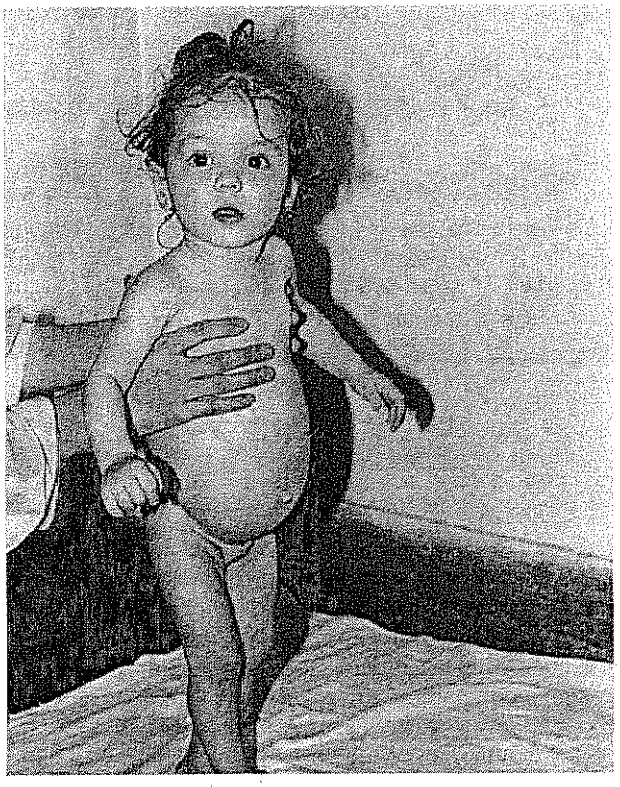


Fig. 10.20 – Copil în vârstă de 1 an cu boală celiacă.

colorate, formate, abundente. Copilul poate fi anorexic şi poate avea un oarecare disconfort abdominal. Prezintă fatigabilitate, paloare; consecinţele nutriţionale ale bolii sunt pe prim plan, dar uneori şi acestea sunt fruste, monosimptomatice. Forma clinică mai frecvent întâlnită se limitează la retardul creşterii izolat, care poate realiza un veritabil nanism. Aproximativ 10% dintre pacienţii cu hipotrofie staturală şi pubertate întârziată la care s-a efectuat biopsie intestinală au avut atrofie vilozitară.

Recent au fost raportate ca manifestări ale BC: artrita, hepatita criptogenetică, asocierea cu epilepsie şi calcificări occipitale bilaterale. La copiii cu BC au fost descrise diverse anomalii dentare; hipoplazia severă a smalţului este remarcată la 30% dintre pacienţii netrataţi.

Forma silenţioasă şi forma latentă. Bolnavii pot fi asimptomatici, deşi au aspect histologic caracteristic (forma silenţioasă). S-a demonstrat că unii bolnavi cu aspect iniţial normal al mucoasei sub regim cu gluten pot dezvolta boala clinic şi histologic după mai mulţi ani, sugerând că evoluţia poate fi latentă.

Riscul de boală malignă. Bolnavii celiaci adulţi au o incidenţă crescută (10%) a adenocarcinomului intestinului subţire şi intestinului gros, carcinomului esofagului, limfomului intestinului subţire. În prezent se consideră că există risc scăzut ca boala malignă să se dezvolte în copilărie. Dovezi recente sugerează că o dietă fără gluten protejează faţă de complicaţia malignă; după 5 ani de regim strict fără gluten nu s-a remarcat risc crescut de malignitate.

Boli asociate. În dermatita herpetiformă se întâlnesc aceleaşi haplotipuri B8, DR3, iar leziunile histologice ale mucoasei jejunale sunt identice cu cele constatate în BC. De asemenea, au fost raportate asocieri cu diabetul zaharat, fibroza chistică, boala Crohn, sindromul Down, sarcoidoza.

Examene paraclinice. *Evaluarea răsunetului nutriţional:* anemia se constată la aproximativ 1/3 dintre copii. De obicei este microcitară, hipocromă, hiposideremică şi excepţional este macrocitară, consecinţă a carenţei de folaţi. Se constată scăderea nivelului plasmatic al factorilor de coagulare (10-40%), a căror sinteză este dependentă de vitamina K (protrombina şi proconvertina).

Hipoproteinemia afectează 1/2 dintre copii, dar de obicei este moderată, fără consecinţe clinice.

Hipocolesterolemia este dovada esenţială a pierderii de lipide în scaun, dar este inconstantă (30%). Se însoţeşte de scăderea nivelului plasmatic al vitaminelor liposolubile (A, E, D). Malabsorbţia vitaminei D şi calciului sunt responsabile de anomaliile metabolismului fosfocalcic. Se constată scăderea nivelului seric al calcemiei, fosfatemiei, nivelul fosfatazelor alcaline fiind normal sau crescut.

Malabsorbţia intestinală este generalizată, afectând toate categoriile de principii nutritive.

2. *Determinările biochimice în scaun.* În BC steatoreea este moderată, 5-10 g/zi, coeficientul de absorbţie al grăsimilor fiind scăzut, 75-85%. Se constată excreţie crescută a azotului, a acizilor volatili, a acidului lactic (demonstrează malabsorbţia hidrocarbonatelor – pH-ul scaunului este acid, <5).

3. *Testul de absorbţie a D-xilozei:* D-xiloza este absorbită în duoden şi porţiunea superioară a jejunului şi excretată în urină fără a fi metabolizată. Se determină xilozemia la interval de o oră de la administrarea unei doze de xiloză (0,5 g/kg, maximum 5 g). Se consideră ca fiind normale valorile >20 mg/dl.

4. *Testul de permeabilitate intestinală cu lactuloză-manitol:* este un test bazat pe glucide inerte, un

monozaharid şi un oligozaharid ce traversează mucoasa intestinală prin modalităţi diferite.

Tranzitul baritat: permite evidenţierea unor semne sugestive: hipertrofia pliurilor jejunale, dilatarea anselor intestinale, diluarea substanţei de contrast ce determină imagini cu aspect flu, gri „murdar", încetinirea tranzitului ce poate dura 4-6 ore. Nici unul dintre aceste semne nu este specific.

Anomaliile imunologice:

– *Anomaliile imunităţii umorale:* în ultimii 10 ani au fost puse la punct teste imunoenzimatice ce permit măsurarea serică a anticorpilor antigliadină (AAG), consideraţi markeri specifici pentru boală. La pacienţii cu BC netratată se remarcă nivele înalte de AAG IgA şi IgG. La cei cu BC tratată, nivelul seric al AAG IgA scade, dar AAG IgG persistă la un nivel intermediar între cel constatat la celiacii netrataţi şi martori.

Anticorpii antireticulină (AAR) ce aparţin clasei IgG au valoare diagnostică limitată, în timp ce anticorpii IgA au înaltă sensibilitate (97%) şi specificitate (98%).

Chorzelski (1984) a evidenţiat pentru prima dată anticorpi antiendomiziali (AEM) al căror nivel seric este crescut atât în BC, cât şi în dermatita herpetiformă. Au aproximativ 100% sensibilitate şi specificitate pentru BC. S-a sugerat că determinarea combinată are avantajul înaltei sensibilităţi a AAG IgA şi specificităţii AEM. Testele serologice sunt utile în evaluarea prevalenţei BC la grupele cu risc crescut. Pozitivitatea AAG la rudele de gradul I fără leziuni histologice evidente dar cu anomalii morfometrice minore ale mucoasei jejunale au fost interpretate ca fiind sugestive pentru BC latentă.

– *Anomaliile imunităţii celulare:* imunitatea celulară este deprimată în faza activă a bolii independent de starea nutriţională a subiectului (TTL[1] în prezenţa PHA[2] şi IDR la tuberculină).

Biopsia mucoasei intestinale: biopsia intestinală este singurul examen complementar, indispensabil în stabilirea diagnosticului, care permite evidenţierea leziunilor histologice de atrofie vilozitară subtotală sau totală foarte sugestive, dar nespecifice (fig. 10.21).

– Modificarea pattern-ului normal al vilozităţilor: vilozităţile sunt absente sau reduse la structuri scurte şi lăţite (înălţimea normală este 300-450 μm, ocupând aproximativ 3/4 din grosimea mucoasei).

[1] TTL = Test de transformare limfoblastică.
[2] PHA = Fitohemaglutinina.

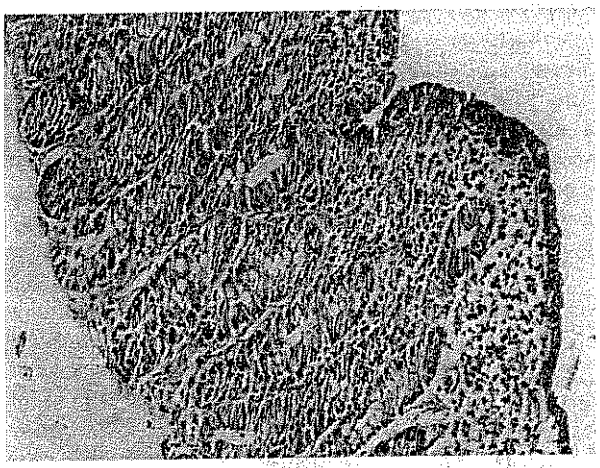


Fig. 10.21 – Mucoasă intestinală în celiachie, aspect histologic (col. HE): aspect de atrofie vilozitară.

– Hipertrofia criptelor: se constată numeroase mitoze şi creşterea în lungime a criptelor, ce pot atinge 200-300 μm (normal 100 μm), astfel încât grosimea totală a mucoasei nu este semnificativ diminuată comparativ cu mucoasa normală. Raportul vilozităţi/cripte este scăzut (normal 3/1, 4/1).

– Leziuni ale celulelor epiteliale ce apar aplatizate, cu citoplasma vacuolizată, nucleu picnotic, cu marginea în perie greu de identificat. Epiteliul este infiltrat cu limfocite intraepiteliale (CD8+).

– Creşterea celularităţii în lamina propria, ce apare infiltrată cu limfocite şi plasmocite.

Diagnostic pozitiv. Criteriile de diagnostic stabilite de ESPGAN în 1970 impuneau efectuarea a 3 biopsii: prima biopsie se efectua în momentul depistării bolii, a doua biopsie se efectua după o perioadă de excludere a glutenului, când se consideră că aspectul mucoasei s-a normalizat, iar biopsia finală după un test de provocare cu gluten, când se presupune că atrofia vilozitară a reapărut.

Douăzeci de ani mai târziu, Grupul de lucru ESPGAN a reconsiderat criteriile de diagnostic. Cele două cerinţe obligatorii pentru diagnostic rămân:

1. Demonstrarea atrofiei vilozitare cu hiperplazia criptelor şi anomalii ale epiteliului de suprafaţă, când pacienţilor li se administrează cantităţi adecvate de gluten.

2. Remisiune clinică completă după excluderea glutenului din alimentaţie:

– Detectarea anticorpilor circulanţi AAG, AAR AEM în momentul stabilirii diagnosticului şi dispariţia lor sub regim fără gluten conferă greutate diagnosticului.

– Biopsia de control ce verifică efectele regimului de excludere este considerată necesară numai la bolnavii cu răspuns clinic echivoc la dietă şi la bolnavii asimptomatici.

– „Provocarea cu gluten" nu este considerată obligatorie, dar este efectuată în anumite circumstanţe:

• dacă există incertitudini în ceea ce priveşte diagnosticul iniţial (nu a fost efectuată biopsia iniţială, fragmentul prelevat prin biopsie a fost insuficient sau aspectul histologic nu a fost tipic pentru BC);

• pentru a exclude alte cauze (intoleranţa la proteinele din laptele de vacă, sindrom postenteritic sau diaree cronică parazitară) responsabile de atrofia vilozitară. Aceste afecţiuni apar în primii 2 ani de viaţă, astfel încât provocarea cu gluten este recomandată la toţi copiii diagnosticaţi sub vârsta de 2 ani.

Tratament. Regimul fără gluten reprezintă tratamentul de bază în BC. Se exclud din alimentaţie grâul, orzul, ovăzul, secara. Orezul şi porumbul sunt permise şi sunt utilizate ca înlocuitori ai grâului. Sunt excluse din hrana zilnică toate alimentele ce conţin făină de grâu: pâine, paste făinoase, produse de patiserie, cofetărie, biscuiţi, griş etc.

Excluderea glutenului produce de obicei un răspuns clinic spectaculos. În primul rând dispar tulburările de comportament, reapare apetitul ce poate părea excesiv uneori. După un interval de câteva săptămâni, câteva luni copilul redobândeşte achiziţiile psihomotorii pierdute. Scaunele se normalizează după câteva zile-săptămâni. Creşterea ponderală este spectaculoasă; atinge greutatea ideală în 6 luni-1an. Comparativ cu creşterea ponderală, creşterea staturală se reia mai târziu cu 2-3 luni.

Se recomandă acid folic 1-2 luni, perioadă considerată suficientă pentru normalizarea absorbţiei. Vitamina D se administrează în doze terapeutice dacă bolnavul are semne de rahitism. Se suplimentează vitaminele A, E, K, vitamine din grupul B, calciu, fier.

Persistenţa anorexiei, starea nutriţională precară, diareea severă justifică nutriţia enterală cu debit constant pe sonda nazogastrică, utilizată timp de câteva zile.

Uneori intensitatea diareei de fermentaţie impune excluderea lactozei 8 -15 zile, interval necesar pentru vindecarea epiteliului intestinal.

În criza celiacă se efectuează reechilibrarea hidroelectrolitică, se administrează plasmă. Alimentaţia orală iniţială constă într-o formulă lichidă ce conţine hidrolizate de proteine sau aminoacizi, trigliceride cu lanţ mediu, glucoză. Corticosteroizii scurtează evoluţia crizei celiace. Se utilizează prednison 2 mg/kg/zi, administrarea fiind de scurtă durată. Excepţional se recurge la nutriţie parenterală totală datorită severităţii malnutriţiei şi diareei.

Bibliografie

BOUDRA A., BOUGUERRA F., BESSAOUD K.: Epidemiology of gluten intolerance in North Africa: analysis of the case reports from West Algeria and North West Tunis. Dyn. Nutr. Res. 1992; 2:64.

CACCIARI E., SALARDI S., LAZZARI R.: Short stature and celiac disease; A relationship to consider even in patients with no gastrointestinal tract symptoms. J. Pediatr. 1983; 103:708.

CORAZZA G.R., VALENTINI R.A., FRISONI M.: Gliadin immune reactivity is associated with overt and latent enteropathy in relatives of celiac patients. Gastroenterology 1992; 103:1517.

GEORMĂNEANU M.: Pediatrie. Edit. Didactică şi Pedagogică Bucureşti, 1996.

GOBBI G., BOUQUET F., GRECO L.: Celiac disease, epilepsy and cerebral calcifications. Lancet 1992; 320:439.

KAGNOFF M.F., AUSTIN R.K., HUBERT J.J.: Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease J. Exp. Med. 1984; 160: 154-157.

LUNDIN K.E.A., SCOTT H., HANSEN T.: Gliadin specific HLA DQ (A1.0501, B1.0201) restricted T cells from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. J. Exp. Med. 1993; 178:187.

MAIURI L., TRONCONE R., COLETTA S.: A gliadin 31-43 sequence activates intestinal cell mediated immunity in the celiac mucosa. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1993; 17:35-39.

MAKI M., COLLIN P.: Coeliac disease. Lancet 1997; 349(9067): 1755-1759.

MARSH M.N.: Intestinal manifestations of food hypersensitivity. In Alain L. de Weck, Hugh A. Sampson (eds.): Intestinal Immunology and Food Allergy. Nestlé Nutrition Workshop Series. Vol XXXIV. Raven Press Ltd., New York, 1995.

MIU N., POPESCU A., POPESCU T.: Strategii terapeutice în unele boli metabolice şi digestive la copil. Edit. Risoprint, 1997.

NAVARRO J., SCMITZ J.: Gastro-entérologie pédiatrique. Médecine Sciences, Flammarion, 1987.

PINALS R.S.: Arthritis associated with gluten-sensitive enteropathy. J. Rheumathol. 1986; 13:201.

POLANCO I., JASINSKY C., DE ROSAS: Coeliac Disease in Argentina and Uruguay. Dyn. Nutr. Res. 1992; 2:57.

STURGESS R., DAY P., ELLIS H.J.: Wheat peptide challenge in coeliac disease. Lancet 1994; 343:758.

TRONCONE R., GRECO L., AURICCHIO S.: Gluten-sensitive enteropathy. Pediatr. Clin. North Am. 1996; 43(2):355-373.
VAJRO P., FONTANELLA A., MAYER M.: Elevated serum aminotranspherase activity as a presentation of gluten sensitive enteropathy. J. Pediatr. 1993; 122:417.

BOALA INFLAMATORIE INTESTINALĂ

Maria Stănescu

Sub denumirea de boală inflamatorie intestinală (BII) se reunesc *două boli cronice idiopatice, colita ulcerativă (CU) şi boala Crohn (BC),* cu manifestări predominant intestinale şi ocazional extraintestinale, caracterizate printr-un proces inflamator cronic în peretele intestinal, care persistă „ca un foc care mocneşte", întreţinând evoluţia cronică, cu remisiuni şi exacerbări acute imprevizibile. Obiect a numeroase cercetări, de peste 100 ani, nu se ştie încă dacă sunt manifestări diferite ale unui proces patologic sau două boli diferite, cu multiple similitudini. Deşi insuficient argumentată, ipoteza heterogenităţii câştigă teren prin achiziţiile recente. În 1960, au fost stabilite criteriile de diferenţiere, clinice şi histologice. În unele cazuri separarea este dificilă, rămânând cu diagnosticul „colită de tip nedeterminat" (15% cazuri la copil şi 10% la adult).

Epidemiologie. Frecvenţa BII a crescut în ultimele decade. Incidenţa anuală la copii: 3-15 la 100 000; afectează toate grupele etnice, mai frecvent evreii. Se discută influenţa mediului (frecventă în ţările dezvoltate), iar epidemiologia comparativă relevă o predispoziţie familială.

Etiopatogenie. Deşi s-au făcut o serie de progrese în descifrarea genezei procesului inflamator cronic, *BII rămâne printre afecţiunile idiopatice.* Ipotezele curente se focalizează asupra unor mecanisme imune funcţionând aberant, sub influenţa factorilor de mediu, la indivizi predispuşi genetic, cu alterarea caracterului protectiv şi autolimitat al reacţiei inflamatorii la stimulii antigenici şi perpetuarea cascadei inflamatorii.

Vulnerabilitatea individuală faţă de procesul inflamator cronic include, pe lângă defectul imunoreglator genetic indus, unele caracteristici dobândite: anomalii ale epiteliului intestinal, permeabilitatea crescută a mucoasei la bacterii, virusuri, alte antigene (efectul unor agresiuni neidentificate asupra mucoasei, anterioare intervenţiei factorului declanşator al reacţiei inflamatorii, de asemenea neidentificat).

Se discută *factorii precipitanţi* ai exacerbărilor acute: antibioticele care alterează flora intestinală, metaboliţii bacterieni, stresul interacţionând cu SNC şi sistemul nervos enteric.

Argumente pentru teoria etiopatogenică enunţată: predispoziţia familială şi etnică; riscul pentru BC de 50% la gemenii monozigoţi faţă de 3% la dizigoţi; HLA-DR2 cu o frecvenţă crescută în CU şi HLA-DR1DQw5 în BC; markerii activării limfocitare exprimaţi în exces pe suprafaţa celulelor imunocompetente; eficacitatea ciclosporinei (blocant selectiv al activării limfocitelor Th) în tratamentul episoadelor severe ale BII; apariţia puseelor acute de BII la copii după infecţii virale/Mycoplasma; creşterea riscului de 18 ori pentru BII prin infecţii virale febrile perinatale. Relaţia între stres şi puseele din BII observată de vechii clinicieni este argumentată prin peptidele sistemului neuroendocrin intestinal (în interrelaţie cu SNC), cu rol în reacţia inflamatorie imun-indusă: somatostatina şi VIP, cu rol inhibitor, sunt scăzute; substanţa P, cu rol proinflamator, este produsă în exces. Din complexul etiopatogenic prefigurat prin achiziţiile recente se desprind unele particularităţi care susţin ipoteza *heterogenităţii CU şi BC* (exemple: separaţia pe baze genetice între CU şi BC HLA; hiperactivarea celulelor imunocompetente din mucoasa intestinală se face prin mecanisme diferite pentru CU şi BC).

Colita ulcerativă (CU)

CU este boala inflamatorie cronică idopatică a rectului şi colonului. A fost descrisă prima dată în 1875 (Wilks şi Moxon) diferenţiindu-se de colitele infecţioase. Prima descriere la copil: 1923, Helmholtz. Procesul inflamator afectează rectul în toate cazurile şi se extinde mai mult sau mai puţin în colon, până la aspectul generalizat (pancolita), uneori cu leziuni nesemnificative în ileonul terminal („backwash ileitis"). Comparativ cu adultul, formele extensive sunt mai frecvente la copil.

Anatomie patologică. *Macroscopic:* leziuni cu aspect continuu, difuz pe suprafaţa mucoasei: ulceraţii, hemoragii, edem şi pseudopolipi (insule de regenerare epitelială şi ţesut de granulaţie). În fazele

tardive, scurtarea colonului prin hipertrofia muscularis mucosae.

Histopatologic: infiltrat inflamator acut şi/sau cronic la nivelul mucoasei (în formele severe pot fi extinse în submucoasă şi spre musculară), criptite şi abcese criptice cu distorsionări, celule Goblet diminuate şi metaplazie celulară Paneth (fig. 10.22). Modificările mucoasei nu sunt specifice, apar şi în BC precum şi în colitele infecţioase.

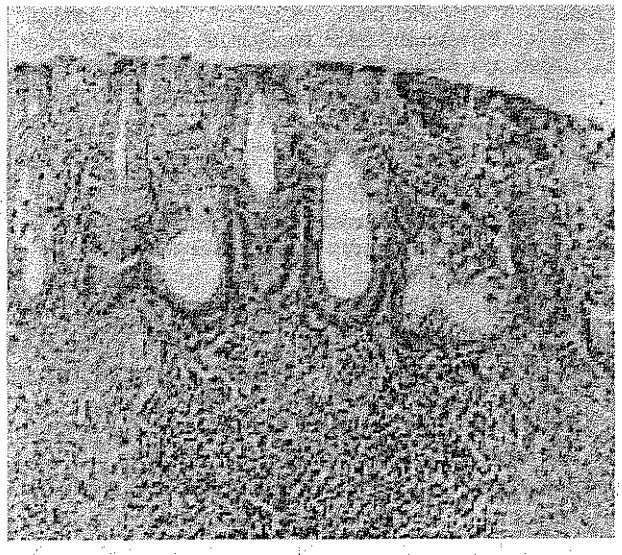


Fig. 10.22 – Biopsie mucoasă rectală – coloraţie HE: aspectul histopatologic descris alături, surprins la o pacientă în vârstă de 12 ani.

Tablou clinic. CU debutează de obicei în copilăria a 3-a şi adolescenţă, dar s-au descris cazuri sub un an.

Diareea hemoragică este simptomul major. Apare prin hemoragie spontană, exsudaţie, secreţie de mucus şi scăderea reabsorbţiei de apă şi Na în zonele colonice afectate. Leziunile severe pot determina debutul fulminant cu risc vital, prin hemoragie masivă şi/sau peritonită prin perforare şi sepsis. Formele cu leziuni limitate distal pot debuta cu mici rectoragii şi constipaţie.

Debutul obişnuit este insidios, cu diaree şi evoluează cu remisiuni şi exacerbări acute. Scaunele sunt amestecate cu sânge şi mucus, au consistenţă şi frecvenţă variabilă. Defecaţia este precedată/însoţită de dureri în abdomenul inferior, uneori presantă, cu tenesme. Diareea poate fi persistentă sau episodică, însoţită sau nu (funcţie de severitate) de anorexie şi semne sistemice (febră, scădere ponderală) (tabelul 10.XXXII). Boala afectează creşterea şi maturaţia sexuală, mai ales când se asociază cu aport nutritiv deficitar; performanţele şcolare scad.

TABELUL 10.XXXII

FORME DE MANIFESTARE CLINICĂ A EPISODULUI ACUT (GRADE DE SEVERITATE)

Uşoară	(aprox. 50%): diaree cu <4 scaune/zi, conţinut modest de sânge, durere abdominală moderată; fără manifestări sistemice; evoluţie insidioasă.
Moderată	(30%): >5 scaune/zi amestecate cu sânge şi mucus, emisie imperioasă, însoţită de tenesme şi crampe, abdomen sensibil la palpare, febră, anorexie, pierdere ponderală, anemie moderată.
Severă	(10%): >6 scaune/zi, cu sânge abundent, sensibilitate abdominală marcată, eventual distensie, scădere ponderală, febră, tahicardie, anemie semnificativă, hipoalbuminemie. Este de obicei expresia leziunilor extensive (pancolită) cu risc crescut pentru complicaţii fatale.
Fulminantă	(< 5%): debut brusc cu febră, stare generală alterată, slăbire rapidă şi iminenţa complicaţiilor severe: hemoragie masivă, dilataţie acută toxică a colonului (megacolonul toxic).
„Prodromală"	(< 5%): cu manifestări extraintestinale (artropatie, eritem nodos), stagnare ponderală, durere abdominală inconstantă, VSH accelerat, leucocite numeroase în scaun, test hemoragii oculte pozitiv.

Nu totdeauna severitatea manifestărilor clinice se suprapune cu gradul de extindere a leziunilor. Adaptat după Grant. In: Pediatric Gastroenterology and Hepatology. Blackwell Scientific Publications, 1993, p. 866.

Manifestări extraintestinale, sistemice: sunt mai rare la copil comparativ cu adultul. Apar de obicei după debutul simptomelor intestinale.

Artrita migratorie (sinovita nedistructivă) – genunchi, gleznă, şold – în 10% cazuri.

Spondilita anchilozantă – la cei cu HLA-B27.

Osteoartropatia hipertrofică („degetele de toboşar") – 10%.

Manifestări cutaneomucoase (eritemul nodos; piodermita gangrenoasă) – 5%.

Leziuni oculare (irite, uveita) – foarte rar.

Litiaza urică, cu hematurie microscopică asimptomatică – 6%.

Afectarea hepatică – rară, dar severă: hepatita autoimună (HAI) şi colangita sclerozantă primitivă (CSP) – la cei cu Ac p-ANCA[1] pozitivi, cu debut „asimptomatic" (citoliza şi nivelul crescut al fosfatazei alcaline atrag atenţia).

[1] ANCA – antineutrophyl cytoplasmic antibodies; p – perinuclear.

Examenul fizic: în episodul acut copilul este de obicei palid şi slab, uneori anxios sau apatic, deprimat. Talia, greutatea şi statusul pubertar pot fi sub limitele vârstei. Se pot observa semne de deshidratare (piele uscată, fără turgor) şi/sau edeme periferice. Abdomenul este sensibil la palpare, mai pregnant în stânga şi uneori destins. Tuşeul rectal este dureros. Se pot observa semne ale manifestărilor extraintestinale.

Explorări paraclinice şi de laborator. Nu există teste specifice. Principalele modificări biologice sunt: *anemia* feriprivă (uneori hemolitică asociată), *trombocitoza, leucocitoza*; în formele severe: *hipoalbuminemie* (< 3,3 g/dl prin exsudaţie intestinală) hipoK, hipoMg-emie, alcaloză/acidoză metabolică. Transaminazele crescute cu/fără creşterea fosfatazei alcaline impun completarea explorării hepatobiliare.

Reactanţii de fază acută (VSH, PCR, orosomucoid) sunt crescuţi în 50-70% cazuri.

Examenul scaunului este important. Macroscopic: conţine mucus, puroi/ sânge; microscopic: leucocite în masă şi hematii. Coproculturile şi examenul coproparazitologic sunt negative; testul pentru hemoragii oculte – pozitiv.

Examenele radiologice: examenul tranzitului gastrointestinal este indicat numai pentru diferenţierea de BC, când endoscopia nu este concludentă.

Irigografia cu dublu contrast poate evidenţia: aspect normal sau spasm/iritabilitate colonică; aspect granular produs de ulceraţii multiple (rar la copil); aspect pseudopolipoid. În faze tardive: colon scurtat şi rigid, cu lumen îngust, fără haustre.

Examenul endoscopic este cea mai sensibilă metodă de evaluare. În faza acută: mucoasă cu desen vascular şters, edem, eritem şi friabilitate (aspectul cel mai frecvent la copil); ulceraţii, exsudat mucopurulent, hemoragii spontane, pseudopolipi. Aspectul difuz al leziunilor, extinse „în pată de ulei" spre segmentele proximale, este caracteristic.

În faza de remisiune: mucoasă fin granulară, apare desenul vascular, dar cu vase distorsionate, scurte, întrerupte brusc, fără ramificaţii de gradele 2-3. Aspectul de mucoasă normală nu mai apare, chiar dacă remisiunea clinică este îndelungată.

Rectosigmoidoscopia este suficientă pentru confirmarea diagnosticului clinic, afectarea rectală fiind constantă. Colonoscopia permite aprecierea extinderii proximale a leziunilor.

Colonoscopia şi irigorafia sunt contraindicate în episodul acut şi mai ales sever (riscul perforaţiei şi dilataţiei acute prin insuflarea de aer).

Biopsia de mucoasă rectală/colonică: aspectele histopatologice nefiind suficient de specifice vor fi luate în considerare în context clinicoendoscopic (vezi Anatomie patologică).

Diagnostic pozitiv. Se bazează pe o corelaţie clinică, endoscopică şi biologică (tabelul 10.XXXIII).

TABELUL 10.XXXIII

DIAGNOSTICUL POZITIV ÎN COLITA ULCERATIVĂ

Clinic:	istoric: diaree hemoragică, durere abdominală examen fizic: sensibilitate abdominală predominant stânga, tuşeu rectal dureros, asociat sau nu cu antropometrie deficitară şi pubertate întârziată
Endoscopie:	leziuni rectale extinse proximal, „în pată de ulei"; biopsie mucoasă rectală/colonică: leziuni inflamatorii nespecifice
Ex. laborator:	anemie, leucocitoză, trombocitoză; reactanţi fază acută crescuţi sau N; cu/fără albumină serică < 3,3/dl coprocitogramă: leucocite în masă, hematii; hemoragii oculte pozitiv, coprocultură şi coproparazitologic negativ

Diagnostic diferenţial:

1. Separarea crucială de boala Crohn se face prin: localizarea la nivelul mucoasei şi submucoasei, precum şi pe aspectul continuu difuz al inflamaţiei rectocolonice, în contrast cu distribuţia segmentală şi extensia transmurală a leziunilor, cu afectarea de predilecţie a ileonului terminal, din BC.

2. Infecţiile intestinale care mimează BII impun investigarea microbiologică şi ancheta contactului infecţios: Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, E. coli 0157:H7 şi, mai rar, Plesiomonas (peşte contaminat), Aeromonas (apa potabilă contaminată), Cl. difficile (infecţie nozocomială), Entamoeba histolytica (arii endemice).

3. Diagnosticul diferenţial al CU la sugar (situaţie foarte rară) cuprinde, pe lângă infecţii: intoleranţa la proteinele alimentare (din laptele de vacă, soia etc.), colita care poate complica boala Hirschprung, enterocolita ulceronecrotică.

4. Sângerarea rectală din CU va fi diferenţiată de rectoragia din: diverticulul Meckel, polipii intestinali, hemoroizii, fisurile anale (endoscopie, scintigrafie).

5. Bolile maligne ce pot mima BII (mai ales limfoamele) se însoţesc de anemie severă, VSH mult accelerat şi mase abdominale.

6. Enterocolita din SIDA – serologie specifică.

7. Debutul insidios, cu diaree şi durere abdominală cronică, se va diferenţia de: sindromul intestinului iritabil, giardiază, intoleranţă la lactoză, prin explorări specifice şi/sau rectosigmoidoscopie.

8. În debutul „atipic" cu afectarea creşterii şi dezvoltării ca manifestare aparent izolată a bolii, se vor exclude cauzele endocrine şi boala celiacă.

9. În forma „prodromală" cu manifestări articulare, diferenţierea de ARJ (artrita reumatoidă juvenilă) se face prin caracterul nedistructiv al artritei din CU.

Evoluţie. Se cunosc *3 forme evolutive: cronică intermitentă* (cea mai frecventă), cu recurenţe şi remisiuni; *fulminantă* (debut cu hemoragie masivă sau megacolon toxic); forma *cronică continuă*, cu faza activă prelungită, peste şase luni, dar cu grad mic de severitate (rară la copil). Boala este particular agresivă la tineri; remisiunea îndelungată (luni, ani) este rară la adolescenţi, recurenţele sunt imprevizibile ca severitate şi răspuns la tratament; pot fi precipitate de infecţii respiratorii şi digestive, stres, utilizarea AINS.

Complicaţii. Prognostic. *Megacolonul toxic (MT)* este o dilatare acută accentuată a colonului grav afectat (ulceraţii adânci şi mari). Apare în 4% din cazuri, mai frecvent în sigmoid şi transvers. Poate fi precipitat (nu determinat!) de hipokaliemie, anticolinergice şi distensia colonului prin proceduri cu insuflaţie (irigografie, colonoscopie); MT are risc vital prin perforaţie şi sepsis. Radiografia abdominală simplă poate evidenţia aspectul de „coloană continuă de aer" ce anunţă instalarea dilataţiei acute.

Hemoragia masivă şi perforaţia sunt rare, dar fatale.

Prognosticul vital în CU este grevat de riscul cancerului de colon: 3% în primii 10 ani de evoluţie; 10% între 10-20 ani şi 20% peste 20 ani. În formele cu pancolită – 95%. Prognosticul este astfel întunecat de vârsta la debut. Atitudinea standard pentru depistarea leziunilor precanceroase este colonoscopia la 6 luni cu biopsie rectală etajată sau colonică dirijată.

Tratament. Abordarea terapeutică a CU cuprinde tratamentul suportiv (psihologic şi nutriţional) medicamentos şi chirurgical.

Tratamentul suportiv psihologic. CU este o boală cronică, dar potenţialul pentru activitatea normală nu trebuie neglijat. Abordul psihoterapic va ajuta copilul cu CU să se bucure de viaţă, prin conştientizarea asupra caracterului cronic al bolii şi şanselor de a trăi normal.

Terapia nutriţională. Restricţiile alimentare sunt minore (conţinut scăzut în reziduu). Dieta va fi echilibrată, cu aport nutritiv şi caloric corespunzător şi suplimentată cu Fe şi acid folic (anemia prin pierderi şi tratamentul cu salazopirină), Ca, Mg şi Zn (semne clinice şi biologice de deficit). Când toleranţa digestivă şi/sau statusul nutriţional sunt sever afectate, nutriţia parenterală este benefică pentru a depăşi perioada critică.

Tratamentul medicamentos. Urmăreşte supresia procesului inflamator.

Terapia de inducţie a remisiunii se individualizează în funcţie de forma clinică şi/sau lezională. După obţinerea remisiunii urmează terapia de profilaxia recidivelor (vezi tabelul 10.XXXIV). Drogurile utilizate sunt: sulfasalazina (Salazopirina) şi alte preparate cu acid 5-aminosalicilic (5-ASA), componentul activ al salazopirinei; corticoizii şi imunosupresivele. Sulfasalazina (Salazopirina) eliberează componentul activ sub acţiunea enzimatică a bacteriilor din colon; are efecte antiinflamatorii remarcabile, cu proba timpului în menţinerea remisiunii BII şi chiar inducţia remisiunii în formele uşoare. Efecte secundare: cefalee, alergie, greaţă (se pot evita prin introducerea treptată a dozei); interferă cu absorbţia acidului folic; nefro- şi medulotoxicitate (rare). Corticoizii administraţi p.o. în doze uzuale (tabelul 10.XXXIV) induc remisiunea în 10-14 zile. Administrarea i.v. se consideră utilă doar pentru depăşirea momentului critic, în cazurile severe, cu intoleranţă digestivă. Terapia cu imunosupresive este rezervată cazurilor refractare la corticoterapie sau corticointolerante/dependente, fiind grevată de efecte secundare redutabile (supresie medulară, hepatită, pancreatită). Se face sub monitorizare hematologică, a transaminazelor, amilazelor. Există o experienţă la copil în utilizarea azatioprinei şi 6-mercaptopurinei; ciclosporina este mai puţin utilizată decât la adult.

TABELUL 10.XXXIV

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN COLITA ULCERATIVĂ

Forma uşoară	sulfasalazină/5-ASA: 50-75 mg/kg/zi în 2-4 prize (max: 3 g/zi) p.o. asociat cu folat 1 mg/zi p.o.
Localizare distală	terapie topică: clisme/supozitoare/unguente cu 5-ASA/corticoizi; dacă nu răspunde după 10 zile, se trece la terapia p.o. cu sulfasalazină/5-ASA 50 mg/kg/zi în 2-4 prize

TABELUL 10.XXXIV (continuare)

Forma moderat/severă:	prednison/metilprednisolon 1-2 mg/kg/zi (max. 40 mg/zi) în 4 prize p.o., max. 6 săptămâni sau până la remisiunea simptomelor, apoi reducere cu 2,5-5 mg la 1-2 săpt. până la eliminare; la doza de prednison 0,5-1 mg/kg/zi (1/2 din doza inițială) se asociază salazopirină 50 mg/kg/zi, în 2-4 prize/zi + folat 1 mg/zi. Prednisonul poate fi administrat în priză unică, în funcție de severitate de la început sau după 2 săpt. și alternant, după 4-12 săpt., în funcție de evoluție; în cazul recăderii se revine la doza inițială
Corticointolerant	azatioprină 2 mg/kg/zi sau 6-mercaptopurină 1,5 mg/kg/zi în 2 prize
Corticodependent	în asociere cu doze mici cortizon și salazopirină 50 mg/kg/zi; folat 1 mg/zi
Forma refractară	azatioprină 2 mg/kg/zi sau 6-mercaptopurină 1,5 mg/kg/zi, în 2 prize, în monoterapie 3-4 luni (max. 1 an)
Perioadă remisiune	salazopirină 50 mg/kg/zi (max 3-4 g/zi) în 2-4 prize p.o. + folat 1 mg/zi *corticoterapia discontinuă, de durată nu menține remisiunea; cea continuă expune la efecte secundare*
La atacul recurențial	salazopirina se menține în asociere cu corticoizii și/sau imunosupresivele

Adaptat după Grant. In: Pediatric Gastroenterology and Hepatology. Blackwell Scientific Publications, 1993, p. 871.

Tratamentul chirurgical. Colectomia totală este curativă dar se practică numai în anumite situații (tabelul 10.XXXV).

TABELUL 10.XXXV

INDICAȚIILE COLECTOMIEI ÎN COLITA ULCERATIVĂ

Eșec tratament medical	– boală severă care nu răspunde după cel puțin 2 săpt. de tratament intensiv – simptomatologia prelungită, trenantă și debilitantă mai ales cu afectarea creșterii și maturizării, sub terapie continuă – tineri având peste 10 ani de la debutul bolii și mai ales cu leziuni de pancolită (risc crescut pentru cancer)
Colectomia de urgență	– hemoragie, perforație, megacolon toxic, leziuni precanceroase/canceroase

Boala Crohn (BC)

Boala Crohn este inflamația cronică idiopatică care poate afecta orice nivel al tubului digestiv, de la gură până la anus, cu o predilecție caracteristică pentru ileonul terminal. A fost identificată prin diferențierea de ileita tuberculoasă, având *granulomul epitelioid necazeos* în submucoasă și hipertrofia ganglionilor limfatici mezenterici ca elemente caracteristice (Crohn, 1932 – „Ileita terminală"). Ulterior s-au observat leziuni similare și în alte segmente intestinale, iar, pe de altă parte, absența granulomului în 40-60% cazuri.

Actualmente, există acceptul general asupra caracterului segmental („pe sărite") și transmural al leziunilor ca elemente distinctive pentru BC.

Afectarea intestinului subțire determină tulburări de motilitate, secretorii și absobtive cu repercusiuni asupra stării de nutriție, creșterii și dezvoltării copilului (fig. 10.23).

Anatomie patologică. *Macroscopic* – diferite aspecte: ansa îngroșată sau dură, fibroasă, stricturi, aderențe, fistule între anse sau în structurile vecine (piele, tract urinar). Intestinul, mezenterul și ganglionii pot fi uniți într-o masă inflamatorie sau flegmonoasă. Mucoasa prezintă leziuni parcelare cu: ulcere serpinginoase sau aftoase superficiale și liniare profunde, realizând aspectul „pietrelor de pavaj". *Histopatologic:* mucoasa cu ulcerații superficiale și/sau fisurizante adânci, edem și infiltrat inflamator acut și/sau cronic în submucoasă, cu agregate limfoide și eozinofile, proliferare histiocitară, fibroză și/sau granulom epitelioid necazeos (fig. 10.24).

Tablou clinic. Boala Crohn debutează de obicei în copilăria a 3-a și adolescență; sub vârsta de 5 ani este excepțională.

Debutul este insidios, cu durere abdominală recurentă sau semne generale: febră prelungită (uneori frisoane), fatigabilitate („rău general" persistent), scădere ponderală sau stagnare în creștere, anorexie. În 20% din cazuri, scăderea ritmului de creștere, fără simptome asociate, precedă cu luni sau ani debutul aparent al bolii.

Complexul simptomatic individual este variabil în funcție de segmentele tubului digestiv afectate și de severitatea leziunilor. Afectarea ileală, asociată sau nu cu cea colonică, este cea mai frecventă (ileită în 27-44% cazuri; ileocolită 20-55% cazuri). Afectarea altor segmente apare concomitent, ulterior sau înaintea celei intestinale.

Tabloul clinic în forma cu afectare ileocolonică (forma comună) cuprinde: *durerea abdominală și diareea* (pot trezi copilul din somn, ca semn de afec-

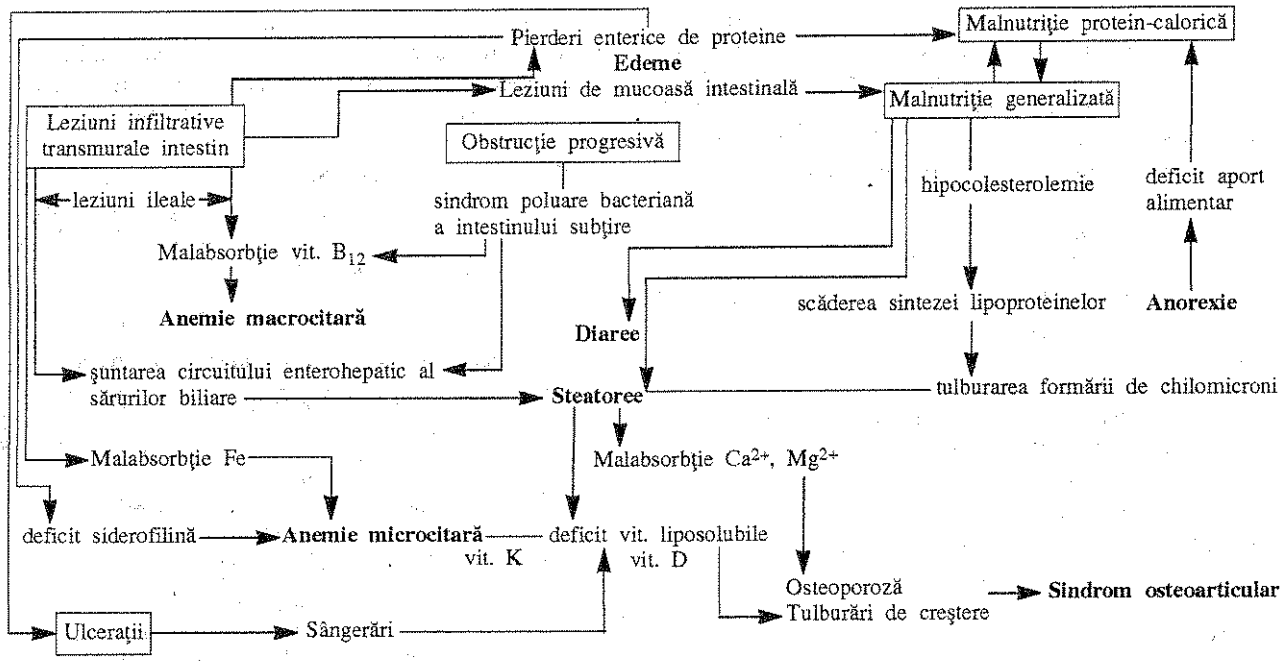


Fig. 10.23 – Boala Crohn – schemă fiziopatologică.

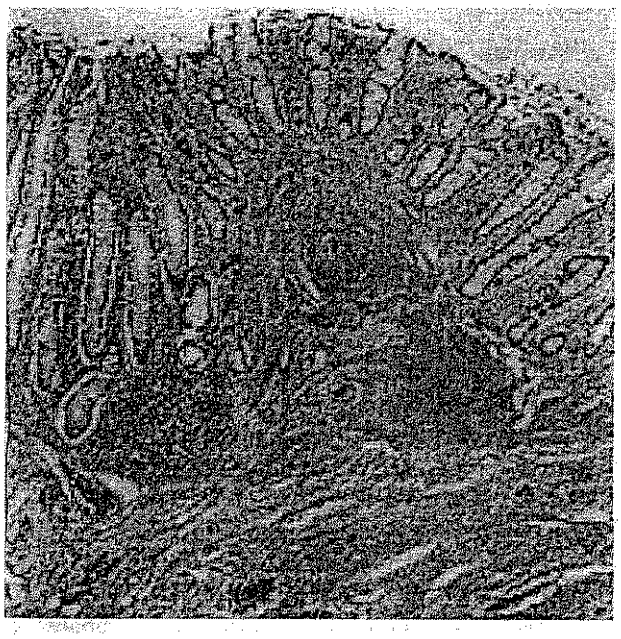


Fig. 10.24 – Biopsie mucoasă rectală, coloraţie HE: aspectul histopatologic descris, surprins la o pacientă în vârstă de 16 ani.

tare organică), *scăderea ponderală, anorexia, greaţa şi vărsăturile.* Durerea este de obicei localizată în fosa iliacă dreaptă, uneori periombilicală sau difuză. Scaunele sunt semiconsistente, 2-4/zi (rar > 6/zi), cu sânge în cantitate variabilă; în cazurile cu afectare colonică rectoragia este mai frecventă şi pot apărea leziuni perianale (fistule, abcese).

Manifestările extraintestinale, sistemice se suprapun cu cele din colita ulcerativă (CU), dar apar la un procent mai mare de bolnavi şi deseori la debut. Cele mai frecvente sunt: *artrita* (în 50% cazuri), *leziunile oculare* (40%), *„degetele de toboşar"* (30%), *eritemul nodos, stomatita aftoasă.* Afectarea hepatică este rară (1%), dar creşterile tranzitorii ale transaminazelor sunt relativ frecvente (steatoza prin corticoterapie şi malnutriţie).

Examenul fizic: în faza activă copilul este palid, aspectul general exprimă suferinţă. Se pot observa: semnele malnutriţiei, ale deficitelor de oligoelemente şi vitamine. Talia şi greutatea, statusul pubertal sunt deseori deficitare. Abdomenul este sensibil la palpare în fosa iliacă dreaptă sau difuz, eventual cu o masă palpabilă (mezenterică sau abces). Se pot observa semne ale bolii perianale (fisuri, fistule) şi/sau extraintestinale.

Examene paraclinice şi de laborator. Nu există teste specifice pentru BC. Un *screening biologic* poate reflecta consecinţele leziunilor intestinale: anemie, în 70% cazuri (hipocromă feriprivă, macroci-

tară prin deficit de acid folic, vitamina B_{12}, rareori hemolitică autoimună); nivele serice scăzute ale albuminelor (60% cazuri) şi Ca, P, Mg, Zn. În faza activă leucocitoza şi trombocitoza apar în 60% cazuri – VSH crescut în 75%. În funcţie de caz, se va testa sindromul de malabsorbţie (steatoreea, intoleranţa la lactoză etc.).

Examenul radiologic gastrointestinal şi irigografia (dublu contrast) sunt utile pentru localizarea leziunilor: aspect neregulat, nodular al mucoasei („pietre de râu"), îngroşarea anselor, ulcere, stenoze, fistule.

Rectosigmoidoscopia poate evidenţia leziuni limitate rectal, uneori greu de diferenţiat de CU.

Biopsia rectală profundă evidenţiază leziuni inflamatorii în mucoasă (în 45% cazuri) şi/sau leziunea granulomatoasă în submucoasă (15-20%), care pot apărea şi în cazurile cu mucoasă normală endoscopic (!).

Colonoscopia identifică leziunile colonice discontinue, cu predominanţă ileocecală caracteristică. Este dificilă deseori (diaree, durere intensă la examinare, stenoze) iar in formele severe este periculoasă. Va fi efectuată de către un explorator cu experienţă, modificările mucoasei colonice în BC fiind deseori „discrete". Dacă există leziuni ulcerative, aspectul aftos sau liniar fisurizant, pe fondul unei mucoase normale („pietrele de pavaj") este caracteristic. Pseudopolipoza este asemănătoare CU.

Echografia este explorarea de elecţie pentru abcesul abdominal, pelvin şi perianal.

Tomografia computerizată abdominală localizează fistulele enterale sau enterovezicale/vaginale.

Alte forme de localizare. *Stomatita* (6-20%) poate apărea la debut (ulcere aftoase sau liniare – adânci, asimptomatice sau intens dureroase). Localizările la nivelul faringelui şi esofagului sunt rare (fistula esobronşică!). *Gastroduodenita* (30%) este de obicei asociată ileitei, prezintă leziuni antrale cu rigiditate şi ulceraţii caracteristice (radiografie, endoscopic), cu perforaţii şi fistule în intestinul adiacent.

Jejunoileita difuză: durerea abdominală, sindromul de malabsorbţie şi deficitele nutriţionale sunt puternic exprimate. *Afectarea rectală* (50%, deşi se spune că BC „respectă rectul"); se diferenţiază de CU prin asocierea cu ileita, stomatita. *Afectarea apendiculară* (50%) apare asociată cu ileita/colita. Tabloul clinic mimează perfect apendicita acută; diagnosticul de BC este exclusiv intraoperator (leziuni ileale/cecale) sau postoperator (fistule din bontul apendicular). Apendicele are leziuni histopatologice caracteristice. *Ileita terminală* poate mima la debut apendicita acută. Dacă apendicele este indemn, extirparea este inutilă şi are riscul fistulizării postoperatorii.

Diagnostic pozitiv. Se bazează pe prezumţiile clinice şi explorările care permit diagnosticul topografic al leziunilor/complicaţiilor (tabelul 10.XXXVI) şi stadializarea clinicoevolutivă.

TABELUL 10.XXXVI

DIAGNOSTIC POZITIV ÎN BOALA CROHN

Istoric:	BII în antecedente familiale, astenia, creşterea deficitară, maturaţia sexuală întârziată, febra prelungită, durerea abdominală, diareea cu/fără sânge, scăderea ponderală, „crizele apendiculare" remise spontan, episoade de artrită la nivelul articulaţiilor mari;
Examen fizic:	sensibilitate abdominală predominantă în cadranul inferior drept, asociată sau nu cu: deficit staturoponderal, pubertate întârziată, fisuri şi/sau fistule perianale, stomatită aftoasă, artrită, „degete de toboşar", eritem nodos;
Ex. laborator:	anemie, trombocitoză, VSH accelerat, hipoalbuminemie, test pozitiv pentru hemoragii oculte;
Tranzit baritat:	nodularităţi în segmentele afectate (mai ales în ileonul terminal) cu aspectul „pietrelor de râu", fistule, ulceraţii;
Ex. endoscopic:	leziuni parcelare pe mucoasa indemnă: ulceraţii aftoase sau liniare fisurizante şi edem cu aspectul „pietrelor de pavaj";
Biopsie:	granulom epitelioid necazeos în lamina propria/submucoasă şi/sau infiltrat inflamator acut/cronic în mucoasă.

Diagnostic diferenţial. Este jalonat de sediul leziunilor şi complicaţiile lor.

1. Ileocolită (forma comună): diagnosticul diferenţial cu *colita ulcerativă*, este prezentat în tabelul 10.XXXVII, iar diferenţierea de *bolile ce mimează BII* este prezentată la diagnosticul CU. În plus, se impune diferenţierea de leziunile intestinale de cauză vasculară care mimează ileocolita Crohn (sindrom Behçet, purpură Schönlein-Henoch, colagenoze, vasculite idiopatice, contraceptive p.o.), în faza premergătoare apariţiei semnelor specifice.

2. Ileita terminală în fază acută nu poate fi diferenţiată de *apendicita acută* decât intraoperator. Pentru diferenţierea de *ileitele terminale de cauză infecţioasă* (TBC, tularemie, amoebiază, actinomicoză, histoplasmoză) se vor face investigaţii specifice: serologice, culturi din material drenat prin fistule, biopsie de mucoasă pe cale endoscopică sau

TABELUL 10.XXXVII

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL ÎNTRE BOALA CROHN ŞI COLITA ULCERATIVĂ

Diagnostic diferenţial	*Boala Crohn*	*Colita ulcerativă*
Spectru lezional: afectare ileală	frecventă	excepţională
afectare rectală	ocazional	constantă
boală perianală	frecventă	foarte rară
stricturi	prezente	absente/f. rare
fistule	prezente	absente
leziuni „pe sărite"	prezente	absente
Histopatologie: afectare transmurală	caracteristică	absentă
abcese criptice	absente	caracteristice
granuloame	prezente	absente/excepţionale
Semne clinice: durere abdominală	cadran inf. drept	cadran inf. stâng
sângerări rectale	rare	frecvente
defecaţie	cu dureri anale	presantă, cu dureri abdominale
mase abdominale	frecvente	absente

Adaptat după Ulshen M.: Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Co., 1996.

examen histopatologic al ganglionului extras prin laparotomie (exemplu, granulomul cazeos este singurul element cert pentru etiologia TBC, iar corticoterapia adresată ileitei Crohn determină complicaţii iatrogene severe).

3. Gastroduodenita Crohn se va diferenţia de *ulcerul peptic/cancerul gastric.*

4. *Afectarea creşterii şi maturaţiei sexuale* ca manifestare iniţială izolată se va diferenţia *de cauza endocrină, boala celiacă, anorexia psihogenă.* Uneori, în formele cu debut „atipic" diagnosticul diferenţial se finalizează în etapele evolutive avansate.

5. Complicaţiile locale aduc în discuţie: *patologia care poate produce hemoragie digestivă, perforaţie/ocluzie intestinală, mase abdominale/pelvine, hidronefroză.*

Evoluţie. BC evoluează cu remisiuni şi recidive imprevizibile ca severitate şi răspuns la tratament. Starea de nutriţie, creşterea şi maturaţia sexuală sunt sever afectate în boala netratată. 70% din copii prezintă recidivă în primele 12 luni de la atacul iniţial (la adult 30%); infecţiile intercurente pot fi factori precipitanţi. Remisiunea îndelungată după atacul iniţial este rară la copil (5%). Atacurile acute răspund de obicei la tratamentul medicamentos. Se impun eforturi pentru menţinerea îndelungată a remisiunii, atacurile frecvente ducând la leziuni cu soluţii exclusiv chirurgicale, invalidante. Boala refractară este rară la copil (5%). BC are o problematică specială de urmărire şi tratament. În „jocul" dintre potenţialul invalidant şi potenţialul pentru viaţă normală rolul medicului este poate decisiv. Se impune o evaluare corectă a formelor evolutive prin corelaţii clinico-biologice şi raţionamente fiziopatologice bazate pe stăpânirea semioticii endoscopice şi înţelegerea semnificaţiilor funcţionale ale aspectelor histologice.

Complicaţii. Prognostic. Cursul natural al procesului inflamator este spre cicatrizare cu apariţia stricturilor.

Ocluzia prin obstruare este relativ frecventă la copil. În 30% din cazuri, prin evoluţia transmurală a procesului lezional, apar *fistule* interne (enteroenterale, enterovezicale) sau externe (perianale). Prin perforarea închisă între foiţele mezenterice apar abcesele intraabdominale; cele extraperitoneale apar perirectal/perianal.

Complicaţiile fulminante (hemoragia masivă, perforaţia deschisă în cavitatea peritoneală şi megacolonul toxic) au mortalitate mare, dar sunt rare. BC are numeroase complicaţii „la distanţă", cu patogenie cunoscută *(urolitiaza, colelitiaza, enterolitiaza, amiloidoza renală, hidronefroza,* prin inclavarea ureterului drept în blocul lezional) şi necunoscută *(osteoporoza, osteopetroza, boala Paget, osteomalacia severă, pneumatoza chistoidă intestinală, chisturi mezenterice, rabdomioliza, vitiligo, acidoza renală tubulară).* Graniţa între o serie de complicaţii şi manifestările extraintestinale ale procesului patologic din BC nu s-a stabilit.

Malnutriţia (complicaţie majoră) se intrică în mecanismele fiziopatologice prin intervenţii complexe, unele insuficient definite (influenţa asupra procesului inflamator şi formării de fistule, precum şi asupra răspunsului la tratament).

Riscul pentru cancer este mult scăzut prin rezecţia intestinală impusă de complicaţiile locale, ce apar de obicei în primii 10 ani de evoluţie (cancerul apare în decadele 2-3). Cancerul intestinului subţire este rar diagnosticat preoperator (inabordabil „monitorizării" endoscopice profilactice). Leziunile colonice au riscul pentru cancer şi abordarea profilactică/curativă similare cu CU.

În general, sub tratament bine condus, *prognosticul* este bun. Mortalitatea la copil este mică. Calitatea vieţii este foarte bună în majoritatea cazurilor (progresele în tehnicile chirurgicale/anestezie, echipamentul pentru ileostomă, intervenţia suportivă psihosocială).

Tratament. BC nu are tratament curativ. Intervenţiile terapeutice urmăresc:

1) inducţia şi menţinerea remisiunii clinice;

2) restaurarea statusului nutriţional, cu redresarea creşterii şi maturaţiei;

3) reajustarea statusului psihologic;

4) tratamentul complicaţiilor. Pentru inducţia/menţinerea remisiunii se utilizează aceleaşi droguri, în aceeaşi doză şi cale de administrare ca în CU. Strategia se ghidează după severitate, sediul leziunilor, cronologia atacului acut (iniţial sau recurenţial), vechimea bolii, prezenţa/absenţa complicaţiilor (tabelul 10.XXXVIII). În cazurile cu afectarea intestinului subţire 5-ASA se preferă salazopirinei (nu necesită „activarea" bacteriană).

TABELUL 10.XXXVIII

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN BOALA CROHN[1]

Forma uşoară/ moderată ileală/ileocolonică colonică	5-ASA 50 mg/kg/ zi în 2-4 prize (max. 3-4 g/zi) p.o. + folat 1 mg/zi p.o.
leziuni rectale	sulfasalazină 50-75 mg/kg/zi în 2-4 prize (max. 3 g/zi) p.o. + folat 1 mg/zi p.o.
Forma uşoară/ moderată cu răspuns slab sau absent	sulfasalazină doză idem + clismă/supozitor/unguent 5-ASA/corticoizi + folat p.o. idem
	se menţine sulfasalazină/5-ASA + folat în aceleaşi doze şi se asociază după 10 zile tratament cu prednison/metilprednisolon 1-2 mg/kg/zi (max. 40 mg/zi) în 4 prize p.o. max. 6 săpt. sau până la remisiunea simptomelor; apoi reducere cu 5 mg la 1-2 săpt. până la eliminare. Prednisonul poate fi administrat în priză unică după primele 2 săpt.
Forma severă leziuni extensive intestinale şi/sau manifestări extraintestinale persistente Forme corticointolerante/dependente Forme refractare	Vezi tratamentul medicamentos în colita ulcerativă, tabelul 10.XXXIV
Perioada de remisiune	salazopirină/5-ASA 50 mg/kg/zi în 2-4 prize (max. 3 g) + folat 1 mg/zi minim 2 ani
La atacul recurenţial	salazopirina se menţine în aceeaşi doză, în asociere cu corticoizii şi/sau imunosupresivele; dacă tratamentul de întreţinere cu salazopirină fusese întrerupt, se reia salazopirina ca monoterapie de atac sau în asociere cu corticoizii în cazul recurenţei după rezecţia intestinală

[1] Adaptat după Grant. In: Pediatric Gastronterology and Hepatology. Blackwell Scientific Publications, 1993, p. 871.

Corticosteroizii administraţi p.o. induc remisiunea, indiferent de localizarea leziunilor. Simptomatologia se ameliorează în mod spectacular (în CU remisiunea se instalează după 10-14 zile). Dozele mari, pentru care există o tentaţie în cazurile fulminante, nu s-au dovedit mai eficiente şi pot masca semnele de sepsis intraabdominal sau perforaţie. Sunt recomandate în cazul episoadelor ocluzive. Durata terapiei „de atac" urmăreşte remisiunea clinică (aspectele radiologice, endocopice şi histologice sunt în discrepanţă cu semnele clinice, iar testele de laborator nu sunt specifice ca indice de activitate). În faza de remisiune tratamentul de profilaxia recidivelor va fi continuu. Trialurile terapeutice pentru evaluarea necesităţii terapiei de lungă durată la copil sunt insuficiente; majoritatea autorilor consideră că menţinerea terapiei „de întreţinere" cel puţin doi ani scade numărul recurenţelor şi al indicaţiilor pentru chirurgia rezecţională. Terapia cortizonică discontinuă prelungită pentru menţinerea remisiunii nu este mai eficientă decât salazopirina. Terapia continuă cu doze mici este eficientă, dar nu justifică riscul pentru efectele secundare. Cazurile cu indicaţie chirurgicală ce trebuie temporizată au indicaţie relativă pentru corticoterapia prelungită.

Răspunsul individual la terapia medicamentoasă este imprevizibil mai ales în cazul recidivelor; tratamentul va fi individualizat. Schemele terapeutice prezentate sunt orientative. La adult s-au efectuat trialuri terapeutice numeroase (sunt în creştere şi cele pediatrice) pentru precizarea dozelor optime şi drogurilor de preferat în diverse forme de manifestare şi/sau localizare a leziunilor.

Atacul acut în prezenţa complicaţiilor supurative majore (abcese) impune temporizarea corticoterapiei. Tratamentul se începe cu *antibiotice,* în asocieri cu spectru larg vizând flora fecală, ca: ampicilina + gentamicina asociate cu clindamicina sau metronidazolul. Metronidazolul este eficient în tratamentul/prevenirea supuraţiilor perianale, rare la copil (15 mg/kg/zi; maxim 1 g/zi).

Terapia nutriţională: în BC statusul nutriţional influenţează în mod deosebit succesul terapiei medicamentoase/chirurgicale. Cercetările contemporane deplasează terapia nutriţională de la atributul adjuvant spre terapia primară, mai ales la copil (inducerea remisiunii în formele uşoare şi moderate prin administrarea dietei elementale cu rezultate comparabile cu corticoterapia). Un aport nutritiv de 140%

(energetic şi proteic) faţă de necesarul calculat pentru talie şi vârstă (hiperalimentaţia) şi suplimentarea cu minerale şi vitamine reprezintă o formulă eficientă pentru corectarea deficienţelor nutriţionale şi redresarea creşterii. Dieta va conţine o cantitate mică de reziduu şi grăsimi, lipide sub formă de trigliceride cu lanţ mediu, excluderea lactozei – în malabsorbţia demonstrată. Suplimentarea cu vitamine şi minerale este necesară în majoritatea cazurilor: vitamina B_{12}, folat, vitaminele D şi K, Fe, Mg, Zn, administrate parenteral sau p.o. *Hiperalimentaţia* se realizează prin metode adaptate la toleranţa digestivă, tipul şi gravitatea leziunilor (stricturi, fistule, malabsorbţie): 1. creşterea aportului voluntar; 2. suplimentarea cu formule elementale administrate pe sonda nazogastrică; 3. alimentaţia exclusiv pe sondă prin tehnici enterale sau gastrostomă (vezi capitolul 5); 4. nutriţia parenterală totală. Infuzia pe sonda nazogastrică se poate realiza la domiciliu (12 ore noaptea, timp de 1-3 luni). Nutriţia parenterală (rezervată atacurilor severe şi/sau malnutriţiei severe) va fi însoţită de un aport minim p.o. pentru susţinerea biofuncţională a epiteliului digestiv (amidon, acizi graşi cu lanţ scurt, pectine). În faza de remisiune, evaluarea eficienţei terapiei nutriţionale se face prin creşterea ponderală (1-3 kg/lună, minimum 12 kg/an) şi staturală (minimum 0,5 cm/lună sau 5-10 cm/an).

Tratamentul chirurgical constă în rezecţia segmentului intestinal afectat şi/sau tratamentul complicaţiilor: stricturoplastia, iloeostoma, gastroenterostoma posterioară (pentru obstrucţia gastrică severă), drenajul colecţiilor perianale, cura/drenajul abceselor abdominale. Chirurgia rezecţională nu este curativă (nu protejează de afectarea ulterioară a altor zone intestinale), este „inabordabilă" leziunilor intestinale extensive şi expune la riscul intestinului scurt. Va respecta principiul conservării maxime (tabelul 10.XXXIX).

Terapia suportivă de reajustare a statusului psihologic: influenţa negativă a bolii asupra creşterii şi maturaţiei sexuale, performanţelor şcolare/altor activităţi are un impact psihic deosebit la adolescenţi. Pe de altă parte, statusul psihologic reprezintă un factor contributiv important în evoluţia bolii (statusul „rău" psihologic exacerbează simptomatologia, „cel bun" susţine remisiunea indusă prin tratament medical/chirurgical). Copilul şi familia trebuie să cunoască caracteristicile bolii (incertitudinea generează anxietate). Ambianţa familială trebuie să îl

TABELUL 10.XXXIX

INDICAŢIILE REZECŢIEI INTESTINALE SEGMENTALE ŞI/SAU COLECTOMIEI SUBTOTALE/TOTALE

Eşec tratament medical:	– simptome intractabile, toxicitate corticosteroidică, invalidism social, indicaţiile rezecţiilor de urgenţă; – înlăturarea cicatricelor obstruante şi/sau leziunilor fistulizante; – cura abceselor intraabdominale formate prin perforaţia subacută „închisă" a anselor; – uropatia obstructivă prin inclavarea ureterului în blocul lezional intestinal; – boala debilitantă cu persistenţa retardului în maturaţie şi creştere[1];
Rezecţia de urgenţă:	– hemoragia intestinului subţire/colon; – colita fulminantă cu/fără megacolon toxic; – perforaţia deschisă cu peritonită; – obstrucţia acută persistentă (sindrom ocluziv sever).

[1] Îndepărtarea leziunilor subiacente asigură o remisiune mai lungă, în timpul căreia copilul creşte şi se simte sănătos, revine la activitatea normală, se integrează social; impactul psihologic pozitiv susţine remisiunea; decizia pentru intervenţie se bazează pe severitatea şi durata debilităţii, potenţialul de creştere, complianţa faţă de boală.

îndepărteze de ideea invalidităţii; va fi încurajat pentru regimul de viaţă complet; extenuarea trebuie evitată cu dibăcie, în contextul încurajării exerciţiului fizic şi a activităţii şcolare. În general, abordul psihoterapeutic în BII (atât în CU, cât şi în BC) trebuie să realizeze la adolescenţi viziunea vieţii normale. Boala nu afectează fertilitatea. Nu reprezintă un risc pentru făt. Sarcina nu exacerbează boala. Abordul psihoterapeutic eficient presupune intervenţia în echipă: pediatru, nutriţionist, gastroenterolog, psiholog, asistent social.

Bibliografie selectivă

BUNASEKARAN T.S., HASSALL E.: Giardiasis mimicking inflammatory bowel disease. J. Pediatr. 1992; 120:424.

CALENDA' A.K., JACKSON W.D., GRAND J.R.: Inflammatory bowel disease. In Gracey M., Burke V. (eds.): Pediatric Gastroenterology and Hepatology. Blackwell Scientific Publications, 1993, p. 859-877.

CIOFU E.P., CIOFU C.: Boli inflamatorii cronice ale colonului. In: Esenţialul în pediatrie. Edit. Medicală Amaltea, 1997, p. 329-331.

DEJICA D.: Bolile inflamatorii intestinale. In Grigorescu M., Pascu O. (eds.): Tratat de gastroenterologie clinică. Vol. I. Edit. Tehnică, Bucureşti, 1996, p. 652-677.
FAURE C., BELARBI N., MOUGENOT J.F., BESNARD M., HUGOT J.P., CEZARD J.P., HASSAN M., NAVARRO J.: Ultrasonographic assessment of inflammatory bowel disease in children: comperison with ileocolonoscopy. J Pediatr. 1997; 130:147.
GEORMĂNEANU M.: Boala inflamatorie a intestinului subţire. In Georgmăneanu M., Maiorescu M., Popescu V., Teindel C. (eds.): Tratat de Pediatrie. Vol II. Edit. Medicală, Bucureşti, 1984, p. 510-521.
HOLMQUIST L., AHREN C., FALLSTROM S.P.: Clinical disease activity and inflammatory activity in the rectum in relation to mucosal inflammation assesed by colonoscopy. A study of children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease. Acta Paediatr. Scand. 1990; 79:527.
HYAMS S.J.: Crohn's disease children. Pediatr. Clin. North Am. 1996; 43(1):255.
KIRSNER S.B.: Ulcerative colitis in children. Pediatr. Clin. North Am. 1996; 43(1):235.
KIRSNER B.J., WHELAN G., FARMER G.R., MAKLANSKY D., LINDER E.A., SCHUMAN M. B., KORELITZ I.B., BARKIN S.J., GREEN A.J., HAMILTON R.S., MORSON C.B., MEYERS S., GREENSTEIN J.A., FAZIO W.V.: Inflammatory bowel disease. In Hanbrich S.W., Schaffner F., Berk J.E. (eds.): Bockus Gastroenterology. Vol II. W.B. Saunders Co., 1995, p. 1291-1561.
STATTER M.B., HIRSCHL R.B., CORAN A.C.: Inflammatory bowel disease. Pediatr. Clin. North Am. 1993; 40:1213.
STĂNESCU M.: Boala Crohn; Colita ulcerativă cronică. In Iacob C., Palicari G., Stănescu M. (eds.): Boli diareice cronice la copil. Edit. Medicală, 1987, p. 137-142; 144-147.
SUGITA A., SACHAR D.B., BODIAN C. şi colab.: Colorectal cancer in ulcerative colitis. Infuence of anatomical extent and age of onset on coliticancer interval. Gut 1991; 32:167-169.
ULSHEN M.: Inflammatory bowel disease. In Berhman E.R., Kliegman M.R., Arvin M.A. (eds.): Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Co., 1996, p. 1080-1087.

SINDROMUL INTESTINULUI IRITABIL

Maria Stănescu

Sindromul intestinului iritabil (SII) este o combinaţie de simptome gastrointestinale cronice sau recurente, asociind, de manieră variabilă: durerea abdominală, distensia abdominală şi modificarea tranzitului intestinal, neexplicabile prin anomalii structurale sau biologice. La prima descriere (Howship, 1830) a fost denumit „strictura spasmodică a colonului". În ultimii ani, se recunoaşte apartenenţa la SII a unor simptome referibile la diferite părţi ale tractului digestiv de la esofag până la anus. Majoritatea autorilor sunt de acord că SII la copil regrupează mai multe cadre nosologice, cuprinzând parte din cazurile clasificate sub diagnosticul: colicile sugarului, diareea cronică funcţională a sugarului şi copilului mic, durerea abdominală recurentă şi constipaţia cronică funcţională.

Epidemiologie. Prevalenţa globală este 9-17%, cu o pondere crescută la tineri. La copii nu există o evidenţă clară. Se comunică frecvenţa unor forme clinice (exemplu, 10-15% copii de vârstă şcolară au dureri abdominale recurente şi 50-70% din aceştia sunt încadrabili în SII).

Etiopatogenie. Nu este cunoscută.

Factorul genetic este sugerat de predispoziţia familială.

Factorii psihologici:

– *Tipul de personalitate.* Este recunoscut ca factor esenţial pentru răspunsul comportamental la durere. Tipurile depresiv, anxios, obsesivofobic, agresiv, introvertit se asociază mai frecvent cu SII. Familia poate influenţa răspunsul copilului la durere, prin deprinderile în atitudinea faţă de boală: protejarea excesivă, îndemnul spre retragere de la activităţi sau, invers, încurajarea.

Stresorii psihologici: prin metoda stresului emoţional indus (jocuri video etc.) s-au evidenţiat analogii ale pattern-ului motor intestinal cauzat de stres şi cel descris în SII. La copil, stresul psihosocial este un important factor precipitant: disfuncţii familiale, conflicte, decese în familie, insuccese şcolare.

Factorii alimentari: în istoricul copiilor cu SII se notează cvasiconstant alimentaţia dezechilibrată, necorespunzătoare vârstei, relativ frecvent – conţinutul scăzut în fibre, ce influenţează negativ motilitatea intestinală şi, mai rar, sensibilizarea la alimente, ce poate iniţia SII.

SII reprezintă o tulburare funcţională a tubului digestiv ce implică: anomalii ale motilităţii intestinale (răspunzătoare de un habitus intestinal dezordonat) *şi alterarea sensibilităţii intestinale* (generând durerea abdominală).

Fiziopatologie:

I. *Anomaliile motilităţii intestinale (AMI):* fiziopatologia AMI regrupează, de o manieră variabilă, diverse modificări în mecanismele de control al motilităţii intestinale (tabelul XL).

TABELUL 10.XL

MECANISMELE DE CONTROL AL MOTILITĂŢII INTESTINALE

1. **activitatea mioelectrică**[1]	
2. **cuplarea farmacodinamică:**	legarea neurotransmiţătorilor (peptide, enkefaline, VIP) şi hormonilor de receptorii membranari ai muşchiului neted;
3. **controlul neural:**	sistemul enteric (plexul mienteric şi submucos) şi sistemul autonom (parasimpatic şi simpatic); aferenta viscerală (mecanorecepţia, chemorecepţia, transmisia durerii) şi sistemul nervos central[2].

[1] Activitatea mioelectrică generează contracţiile musculare, prin depolarizarea membranei (curenţii ionici: intrarea Ca şi ieşirea K). Cuplarea excitaţiei cu contracţia apare când creşterea Ca intracelular este suficientă pentru activarea aparatului contractil.

[2] SNC modulează toate verigile mecanismelor de reglare şi poate iniţia sub diverse influenţe un pattern motor intestinal anormal.

Studiile de electromiografie intestinală au evidenţiat *anomalii ale activităţii mioelectrice* în SII, atât în ritmul electric bazal, cât şi în potenţialele de acţiune (ce iniţiază contracţiile musculaturii intestinale), cu alterarea coordonării dintre contracţiile segmentare şi cele propulsive. Astfel, în constipaţie apar frecvent contracţii segmentare puternice, lipsite de activitate propulsivă, producând hipersegmentarea colonului, posibil cu distensia lumenului neevacuat, ce induce durere. Acestea sunt mai frecvente la nivelul sigmoidului, uneori cu focalizare într-un segment hiperactiv la nivelul joncţiunii rectosigmoidiene („colica sigmoidiană"), demonstrând că viteza tranzitului nu este proporţională cu cantitatea de contracţii, ci cu integrarea coordonată în sistemul motil intestinal. Etiologia contracţiilor alterate este neclară.

Se discută un *factor genetic* răspunzător de modificarea mecanismelor contracţiei muşchiului neted.

Răspunsul motor la stimuli în SII este de asemenea modificat faţă de normal:

1. Stimulii alimentari: în mod normal, există o creştere postprandială a motilităţii colonice segmentare, cât şi propulsive („răspunsul gastrocolic la prânz") printr-un reflex mediat vagal, cu revenire la ritmul iniţial după 50-60 minute şi o fază tardivă scurtă, după 80 minute, mediată umoral (CCK). În SII răspunsul gastrocolic este întârziat, dar prelungit (3 ore) şi dezordonat, cu un pattern motor ce diferă între pacienţi: a) predominanţa contracţiilor propulsive la cei cu diaree; b) contracţii nepropulsive, segmentare la cei cu constipaţie; c) absenţa răspunsului motor la unii pacienţi cu constipaţie cronică (inerţia colică).

2. Stimularea mecanică: distensia rectală, stimul fiziologic pentru motilitatea colonică, determină răspuns motor semnificativ mai intens comparativ cu normalul (tehnica balonului gonflabil).

3. Stimularea farmacologică: răspunsul la agoniştii colinergici, CCK şi gastrină este amplificat şi dezordonat (contracţii rectosigmoidiene).

4. În condiţii de stres activitatea motorie este intensificată la o amploare net superioară normalului.

II. *Alterarea sensibilităţii intestinale:* bolnavii cu SII au prag scăzut pentru senzaţia de durere (percepţia crescută a stimulilor fiziologici) ce poate fi demonstrat prin introducerea unui balon gonflabil în rect/sigmoid, care produce durere la o distensie de 1,5-2 ori mai mică de normal. Cercetările actuale abordează „căile durerii" de la recepţia viscerală până la percepţia cerebrală. În cortex, interrelaţia cu centrii cognitivi şi emoţionali poate modifica intensitatea şi calitatea durerii (recunoaşterea amplificată a durerii).

Anxietatea închide un cerc vicios fiziopatologic cu simptomatologia pe această cale.

Tablou clinic. Variază în funcţie de vârstă: la sugar şi copilul mic predomină diareea, după vârsta de 5 ani durerea abdominală recurentă, constipaţia funcţională (cronică/alternând cu diareea).

Colicile sugarului, regăsite frecvent în istoricul copilului mare cu SII, se caracterizează prin apariţia la sugarul mic (<3 luni) a unor „atacuri" de plânsete/agitaţie. Examenul fizic este „negativ". Se pare că, în proporţie aproximativ egală, aceşti sugari au: 1) probleme comportamentale (relaţia mamă-copil) sau de alimentaţie (supra-, subalimentaţia, greşeli de tehnică, intoleranţa la proteinele laptelui de vacă a copilului şi/sau a mamei); 2) anomalii motorii intestinale (intestin iritabil). Prin caracterul autolimitat (dispar la 2-3 luni) şi lipsit de severitate, colicile sugarului nu au justificat investigaţiile invazive care să fi aprofundat patogenia.

Diareea cronică funcţională a sugarului şi copilului mic se caracterizează prin scaune frecvente şi/sau cu consistenţă scăzută, cu mucus şi resturi de alimente nedigerate. Supraalimentaţia sau apor-

tul crescut de lichide se notează deseori în istoric. *Debutează insidios şi evoluează fără afectarea creşterii şi dezvoltării.* Copilul cu diaree funcţională nu emite scaune noaptea, iar scaunul de dimineaţă este mai consistent comparativ cu cele ce urmează în cursul zilei. Spasmul rectal (produs de prânzuri şi emoţii) ce dispare noaptea explică fenomenul: prin închiderea virtuală a rectului pentru fecale, acestea rămân nedesicate (rectul este sediul desicaţiei); în diareea funcţională scaunele au componenţă lichidiană crescută, cantitatea totală de fecale nu este modificată. Periodic pot apărea scaune normale/constipaţia. Intervenţiile excesive în dietă, mai ales cele restrictive, pot agrava tulburările motorii şi deteriora aportul nutritiv, cu scădere ponderală. Cu un regim alimentar, adecvat vârstei, copilul se dezvoltă normal. Diareea se remite spre vârsta de 3-5 ani.

SII la copilul mare are frecvenţa maximă în adolescenţă şi tablou clinic similar adultului: dureri abdominale ce se remit după defecaţie, distensie abdominală/senzaţie de distensie, modificări în frecvenţa şi/sau consistenţa scaunelor (habitusul intestinal). *Durerea abdominală* (în etajul inferior la adolescenţi şi periombilical la şcolarul mic) are intensitate variabilă: de la colici până la jenă dureroasă sau senzaţie de disconfort abdominal; nu trezeşte copilul din somn, nu-l întrerupe de la activităţi plăcute; poate fi declanşată de mese şi stresuri psihologice şi se remite după emisia de scaune sau gaze. Remisiunea în vacanţe susţine diagnosticul. *Distensia abdominală* este tranzitoriu atenuată prin emisia de gaze (eructaţii, flatulenţă). Conţinutul crescut de gaze în lumenul intestinal nu este real, distensia apare prin acumulări în anumite segmente, datorită anomaliilor de motilitate. *Modificarea habitusului intestinal: constipaţia* (<3 scaune/săptămână) este mai frecventă decât diareea. Scaunele sunt dure, fragmentate, cu mucus (uneori cu caracter membranos) şi resturi de alimente nedigerate, emise cu efort sau senzaţie de urgenţă, uneori senzaţie de golire incompletă. Emisia de mucus poate apărea independent de scaun („falsa diaree"). *Diareea* (>3 scaune/zi, cu consistenţă variabilă şi mucus) apare de obicei episodic, pe fondul constipaţiei cronice sau alternând cu scaune normale.

Panoplia simptomelor este determinată de segmentele tubului digestiv interesate, de la cele gastroesofagiene (greaţă, vărsături, saţietate precoce) la anomalii funcţionale anorectale (dificultăţi în expulzia scaunului, tenesme, proctalgie fugace, encoprezis).

Simptomele extradigestive sunt intermitente, cu remisiune spontană: cefalee, ameţeli, astenie, paloare, simptome urinare fără substrat organic. La fete cu suferinţă genitală şi SII există o amplificare reciprocă a simptomatologiei. *Creşterea şi dezvoltarea sunt normale.* Impactul general al bolii este variabil şi evident influenţat de tipul de personalitate şi atitudinea faţă de boală. Comportamentul anxios sau introvertit se observă frecvent. Absenteismul şcolar este mai degrabă încurajat de familie, decât justificat de boală.

Examenul fizic: aspectul general este de copil sănătos, adesea nepotrivit de sănătos faţă de amploarea acuzelor. Uneori, în episodul dureros copilul este anxios, palid, cu tegumente reci şi umede. La palparea abdomenului: sensibilitate accentuată a cadrului colic şi/sau „coarda colică" percepută în fosa iliacă stângă. Tuşeul rectal poate reproduce durerea abdominală descrisă în istoric.

Forme clinice în funcţie de simptomatologie:

1. Predominanţa constipaţiei.
2. Predominanţa diareei.
3. Alternanţa diaree/constipaţie.
4. Predominanţa durerii abdominale şi distensiei.

Asocierea cu intoleranţa la lactoză este frecvent întâlnită.

Diagnostic pozitiv şi diferenţial. Diagnosticul SII se face prin *criterii de încadrare a simptomatologiei, concomitent cu excluderea bolilor organice.* Există o serie de criterii clinice de diagnostic unanim recunoscute, deşi persistă unele dezacorduri: Manning, Owyang etc. *Criteriile de la Roma* (Congresul al XIII-lea Internaţional de Gastroenterologie, 1988) sunt cele mai utilizate (tabelul 10.XLI).

TABELUL 10.XLI

CRITERIILE DE LA ROMA PENTRU DIAGNOSTICUL POZITIV ÎN SII

a. durerea abdominală recurentă/cronică ce se remite după defecaţie sau se asociază cu schimbări în frecvenţa/consistenţa scaunelor;

b. două sau mai multe din următoarele tulburări de tranzit/defecaţie: modificarea frecvenţei scaunelor; modificarea consistenţei scaunelor: ferme sau moi/apoase; modificarea expulziei scaunelor: dificilă, presantă, cu senzaţie de evacuare incompletă; eliminarea de mucus;

c. distensia abdominală/senzaţia de distensie.

Diagnosticul pozitiv: asocierea *a* sau *b* cu *c.*

Diagnosticul diferenţial cu bolile organice începe cu *anamneza.* Interviul dirijat şi de manieră indirectă va evalua temerile pentru o boală severă şi elementele real sugestive pentru aceasta.

SII este sugerat de: caracterul nespecific al simptomelor; evoluţia cronică/intermitentă, fără repercusiuni asupra creşterii; influenţa alimentaţiei şi stresului asupra simptomelor, ameliorarea în vacanţe; prezenţa unor simptome similare în familie.

Elemente sugestive pentru suferinţa organică: polipoza şi neoplasmele (inclusiv extradigestive) în antecedentele familiale, parametrii de creştere alteraţi, scăderea în greutate neexplicată de aport scăzut, diareea nocturnă, debutul recent, alterarea stării generale. Absenţa acestora şi examenul fizic negativ reduc necesitatea explorărilor la minimum (tabelul 10.XLII).

TABELUL 10.XLII

PROGRAM MINIM DE INVESTIGARE ÎN SINDROMUL INTESTINULUI IRITABIL

Screening biologic	hemogramă, VSH, examene biochimice de rutină, examen sumar urină, examenul scaunului: test hemoragii oculte, coprocitogramă, examen coproparazitologic, coprocultură – date normale
Echografia abdominală	aspect normal
Rectosigmoidoscopia[1]	mucoasa normală, secreţie crescută de mucus, spasticitate
Irigografia[1]	contracţii circulare frecvente, profunde şi asimetrice, haustraţii sigmoidiene adânci; fragmentarea coloanei baritate

[1] Substanţa de contrast şi insuflaţia reproduc durerea abdominală descrisă în istoric/senzaţie de evacuare rapidă.

Alte investigaţii, în funcţie de caz: testarea intoleranţei la lactoză, a steatoreei şi acizilor biliari în fecale, investigarea sferei genitale.

Tehnicile moderne de explorare a motricităţii tubului digestiv sunt inaccesibile, cel puţin în parte, practicilor medicale: radiocinematografia, defecografia, scintigrafia, manometria, barostatul electronic, electromiografia intestinală. Efectuarea completă a planului de investigaţie odată stabilit are, după unii autori, şi valoare terapeutică, prin rezultatele negative care diminuează anxietatea (explicaţia naturii funcţionale a bolii în afara argumentelor exploratorii este greu acceptată, iar investigarea eşalonată renaşte suspiciunea unei leziuni neidentificate).

Investigaţiile invazive: *colonoscopia, endoscopia digestivă superioară, tomografia computerizată abdominală/pelvină* sunt rezervate cazurilor cu istoric şi/sau semne clinice/biologice de boală organică (exemplu, hepatomegalie, ascită, semne de hipertensiune portală, anemie, test hemoragii oculte pozitiv). În aceste cazuri se impune *diagnosticul diferenţial* cu toate *afecţiunile caracterizate prin tulburări de tranzit şi/sau dureri abdominale:* diverticulita intestinală, boala inflamatorie intestinală, neoplaziile abdominale, parazitozele intestinale, ulcerul gastric şi duodenal, pancreatita recurentă, bolile genitale, pentru care se vor face investigaţii specifice.

Migrena abdominală poate determina dureri abdominale la copil chiar în absenţa cefaleei; se asociază cu greaţă, durează câteva ore şi încetează când copilul adoarme; cefaleea migrenoasă este frecventă în istoricul familial.

Durerea din *epilepsia abdominală* este sugerată de prodroame repetate cu senzaţie de miros neobişnuit.

În *infecţia cu Helicobacter pylori* asociată cu SII tratamentul infecţiei nu ameliorează simptomatologia SII.

Sindromul aderenţial peritoneal, cu dureri abdominale şi/sau tulburări de tranzit prezintă la examenul radiologic imaginea de „ansă agăţată".

Evoluţie. Prognostic. SII evoluează cu remisiuni şi recurenţe, fără o cauză aparentă. Creşterea şi dezvoltarea nu sunt afectate în condiţiile unui aport nutritiv adecvat. *Anxietatea* închide un cerc vicios cu simptomatologia, favorizând evoluţia cronică. Ameliorarea nu se va mai obţine decât dacă se pot înlătura factorii contributivi (comportamentali, alimentari etc). Studiile de urmărire pe termen lung la copii sunt insuficiente. Se apreciază că la cel puţin o treime simptomele dispar după câteva săptămâni/luni de la instituirea tratamentului şi la aproape toţi fenomenele se remit înaintea vârstei de 20 ani. S-a comunicat evoluţia adolescenţilor cu SII spre o simptomatologie dureroasă cronică neinvalidantă şi/sau alte tulburări funcţionale digestive, precum şi spre o simptomatologie cronică, neîncadrabilă patogenic, de tipul: cefalee, dorsalgii, tulburări menstruale. Din studiile efectuate la adult se desprinde relaţia SII cu suferinţa din copilărie.

Tratament. *Obiective terapeutice:* 1. reajustarea psihocomportamentală şi a regimului alimentar; 2. „educarea" tranzitului intestinal/defecaţiei; 3. influenţarea farmacologică a simptomatologiei.

Abordarea psihologică: redresarea răspunsului comportamental la durere şi înlăturarea anxietăţii reprezintă obiectivul principal. La copil, între pacient şi medic se interpune familia. Liniştirea familiei va focaliza toate eforturile (temerile pentru boala severă, cancerofobia, deseori disimulate). Acţiunea terapeutică începe din momentul expunerii simptomelor, prin anamneza dirijată spre înţelegerea naturii funcţionale a simptomelor, cu evidenţierea elementelor pozitive (ameliorarea în vacanţe etc.). Diagnosticul şi tratamentul SII reprezintă o provocare pentru medic. Dacă este necesar, vor fi implicaţi profesorii, psihologul; rareori este nevoie de psihiatru.

Reajustarea regimului alimentar: anamneza relevă deseori greşeli alimentare (mai frecvent lichide şi dulciuri concentrate în exces, fibre şi grăsimi nesaturate în deficit şi, în general, alimentaţie necorespunzătoare vârstei); regim de viaţă necorespunzător (mai ales absenţa exerciţiului fizic) şi/sau măsuri dietetice inadecvate. Alimentaţia adecvată vârstei, cu orar regulat al meselor şi încurajarea exerciţiului fizic ca parte din programul terapeutic (în contextul unei abordări psihologice adecvate) sunt suficiente în majoritatea cazurilor pentru ameliorarea simptomatologiei şi evoluţia spre remisiune. Acestea sunt valabile în orice formă clinică, cu mici intervenţii: excluderea laptelui în intoleranţa la lactoză asociată, evitarea legumelor şi fructelor care produc gaze prin fermentaţie în cazurile cu distensie abdominală predominantă (ceapă, fasole, ţelină, struguri, caise, prune); evitarea ingestiei dulciurilor concentrate „pe stomacul gol". În cazurile cu durere abdominală predominantă, o dietă cu alternanţa grăsimi-proteine poate ameliora contracţiile colonice dezordonate (grăsimile stimulează motilitatea propulsivă; aminoacizii inhibă răspunsul anormal gastrocolic). Prin golirea gastrică lentă şi stimularea colecistokininei, grăsimile (nesaturate!) sunt eficiente şi în cazurile cu diareee; în proporţie de 30-50% din aportul caloric au efect în 3-14 zile.

„Educarea" tranzitului intestinal urmăreşte practic „educarea" defecaţiei: „toaleta matinală" a colonului.

Tratamentul medicamentos are eficacitate limitată (rezervat pacienţilor refractari la măsurile suportive). Dificultăţile în aprecierea rezultatului pozitiv al terapiei derivă din: 1. nu există un medicament specific pentru durerea din SII; 2. patogeneza subiacentă tulburărilor de motilitate poate fi diferită în ciuda simptomelor similare; 3. tehnicile de explorare a tulburărilor funcţionale nu sunt accesibile practicii medicale. Medicaţia se adresează tulburărilor de motilitate intestinală şi/sau durerii abdominale (tabelul 10.XLIII). Drogul se alege funcţie de forma clinică ţinând cont de indicaţii/contraindicaţii legate de vârstă.

TABELUL 10.XLIII

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN SINDROMUL INTESTINULUI IRITABIL

Constipaţie	– *prokinetice:* cisapridˡ (Coordinax) – de elecţie (acţionează pe întreg tubul digestiv), metoclopramidˡ, domperidonˡ (Motilium) – în cazurile cu sindrom dispeptic asociat (active la nivelul segmentelor superioare ale tubului digestiv); – laxative osmotice: lactuloză, oxid de Mg (la nevoie).
Diaree	– *opioizi:* loperamidˡ (Imodium), difenoxilatˡ (Lomotil) – diminuează motilitatea intestinală şi inhibă secreţia apoasă; – colestiraminaˡ în cazurile cu exces biliar în lumenul colonic – fixează şi elimină acizii biliari.
Diaree/constipaţie	– *agonişti enkefalinici:* trimebutinăˡ (Debridat) – reglator al dismotilităţii gastrointestinale.
Durere abdominală	– *anticolinergice:* scobutilˡ, şi *blocante ale canalelor de Ca:* pinaveriu, nicardipină; – în cazurile cu defecaţie imperioasă (diminuează reflexul gastrocolic); – *miorelaxante:* papaverinăˡ, mebeverinăˡ (Colospasmin) – în cazurile cu contracturi spastice dureroase („colica sigmoidiană"); – *medicamente ce interferă cu transmisia aferentă a durerii* (blocarea receptorilor periferici, mediatorilor, neurotransmiţătorilor etc.); opiacee clasice: codeina; agonişti ai receptorilor periferici pentru opiacee: fedotozina; antagonişti ai serotoninei: 5-HT_3 odansetron; analogi ai somatostatinei: octeotrid; antagonişti ai colecistokininei: loxiglumid. Beneficiul terapeutic nu este încă evaluat din lipsa unor trialuri suficient de largi; – *tranchilizantele* (hidroxizinăˡ) şi *antidepresivele* (de preferinţă triciclice – amitriptilinăˡ) se pot prescrie pentru perioade scurte de timp în cazurile cu depresie manifestă (se adresează percepţiei cerebrale a durerii în interrelaţie cu centrii emoţionali şi cognitivi).

TABELUL 10.XLIII (continuare)

[1] **POSOLOGIE: Cisaprid** – sub 1 an 2-5 mg/zi în 2 prize p.o.; 1-5 ani 7,5-10 mg/zi în 3-4 prize p.o. înainte de mese; peste 5 ani 15-20 mg în 3-4 prize p.o. cu 15 minute înainte mesei. **Metoclopramid** – copii sub 3 ani 0,5 mg/kg/zi în 4 prize p.o.; 3-5 ani 2 mg de 3 ori /zi; 5-14 ani 2,5-5 mg de 3 ori/zi cu 15-30 minute înainte de masă. **Domperidon** – 0,2-0,4 mg/kg de 3-6 ori pe zi p.o. sau 4 mg/kg/zi divizat în 3-4 prize. **Loperamid** – 0,4-1,5 mg/kg/zi în 2-4 prize p.o. **Colestiramină** – 240 mg/kg/zi în 2-3 prize p.o. **Scobutil** – peste 3 ani 5-10 mg de 3 ori/zi p.o. sau 7,5-22,5 mg/zi în 3 prize sau 7,5 mg de 2-3 ori/zi rectal. **Papaverină** – 6 mg/kg/zi în 3-4 prize. **Mebeverină** – peste 3 ani 150-200 mg în 3-4 prize p.o. înainte de mese. **Trimebutină** – sub 1 an 24-48 mg/zi în 2 prize; 1-5 ani 72 mg/zi în 3 prize; peste 5 ani 144 mg/zi în 3 prize p.o. **Hidroxizină** – peste 8 ani 25 mg de 1-3 ori/zi p.o. **Amitriptilină** – 0,5-1 mg/kg/zi.

Eficacitatea medicaţiei se va evalua având în vedere şi efectul placebo, în balanţă cu efectele secundare (exemplu, antispasticele şi analgezicele diminuează potenţial apetitul şi motilitatea intestinală şi pot crea dependenţă). Oricum, *evitarea intervenţiei farmacologice* este recomandată de majoritatea autorilor ca principiu de tratament al SII la toate vârstele. Se va utiliza un număr limitat de medicamente şi pe o perioadă limitată de timp. Numeroase studii efectuate la adult nu probează beneficiul utilizării pe termen lung al terapiei medicamentoase.

Bibliografie selectivă

ACALOVSCHI M.: Colonul iritabil (intestinul iritabil). In Grigorescu M., Pascu O. (eds.): Tratat de gastroenterologie clinică. Vol. II. Edit. Tehnică, Bucureşti, 1996, p. 709-719.

AGGARWAL A., CUTTS T., ABELL T. şi colab.: Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. Gastroenterology 1994; 106:945.

BETTI C., FUSARO C., QUINTIERI A., CHIARINELLI M.L., BASSOTTI G.: Human colonic motility: recent concepts. Rom. J. Gastroenterol. 1992; 1(4):179.

DODGE A.J.: Functional disorders of the gastrointestinal tract In Gracey M., Burke V. (eds.): Pediatric Gastroenterology and Hepatology. Blackwell Scientific Publication, 1993, p. 880-890.

DROSSMAN D., THOMPSON W.: The irritable bowel syndrome: review and a graduate multicomponent treatment approach. Ann Intern. Med. 1992; 116:1009.

EBERL T.: How much investigational procedures are necesary for the diagnosis of functional gastrointestinal disorders? Rom. J. Gastroenterol. 1997; 6(3):195.

HYAMS J.S, TREEM W.R., JUSTINICH C.J., DAVIS P., SHOUP M., BURKE G.: Caracterization of symptoms in children with recurrent abdominal pain: resemblance to irritable bowel syndrome. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1995; 20(2):209.

KNEEPKENS C.M.F., HAEKSTRA J.H.: Chronic nonspecific diarrhea of childhood. Pathophysiology and Management. Pediatr. Clin. North Am. 1996; 43(2):375.

LOWMAN B., DROSSMAN D., KRAMER E. şi colab.: Recolection of childhood events in adults with irritable bowel syndrome. J. Clin. Gastroenterol. 1997; 9:324.

ORBAN-ŞCHIOPU A.M.: Sindromul de intestin iritabil. In Orban-Şchiopu A.M. (eds.): Ghid practic de gastroenterologie. Edit. Didactică şi Pedagogică R.A., Bucureşti, 1996, p. 301-304.

ULSHEN M.: Recurrent abdominal pain of childhood. In Behrman E.R., Kliegman M.R., Arvin M.A. (eds.): Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Co., 1996, p. 1107-1109.

WILLIAM J., SNAPER J.R.: Iritable bowel syndrome. In Haubrich S.W., Schaffner F., Berk J.E. (eds.): Bockus Gastroenterology. Vol II. W.B. Saunders Co., 1995, p. 1619-36.

B. Boli ale ficatului şi ale căilor biliare

SINDROMUL COLESTATIC

Nicolae Miu

Definiţie. Sub denumirea de colestază se înţelege scăderea debitului biliar, fapt ce duce la un ansamblu de manifestări *clinice* (icterul poate fi prezent, dar nu este obligatoriu, de unde noţiunile de *colestază anicterică, colestază icterică* şi *colestază prelungită,* dar pruritul este prezent, la fel ca şi consecinţele clinice ale deficitului de săruri biliare la nivelul intestinului subţire), *biochimice,* cu creşterea concentraţiei în ser a substanţelor cu eliminare biliară şi *histologice* (bilirubinostază în colestaza acută, respectiv modificări histologice de colestază cronică).

Consecinţele clinice ale colestazei sunt sistematizate în figura 10.25.

Datele de fiziopatologie biliară au dovedit faptul că producerea şi excreţia hepatică a acizilor biliari şi bilirubinei sunt fenomene necompetitive, făcând posibilă separarea a 3 sindroame:

– Sindromul hiperbilirubinemic (icteric), prin defect în transportul bilirubinei.

– Sindromul colestatic, prin defecte ale transportului acizilor biliari.

– Sindrom combinat: icterul colestatic.

Etiologie. În practică, colestaza se clasifică în două mari categorii: colestaza *extrahepatică* şi colestaza *intrahepatică.* Colestaza extrahepatică rezultă în urma unui proces mecanic obstructiv sau compresiv şi se manifestă prin icter colestatic. Colestaza intrahepatică este consecinţa unei varietăţi extrem de largi de circumstanţe etiologice diferite la copil, comparativ cu adultul.

Colestaza se întâlneşte în:

1. *Infecţii:*

– Hepatitele virale: cu virus hepatitic B, C mai rar A, citomegalovirus, virusul rubeolei, herpes virus, virusul varicelei, virusurile Coxsackie şi ECHO, reovirus de tip 3.

– Alte infecţii: septicemii şi endotoxemii, toxoplasmoză, listerioză, tuberculoză, lues.

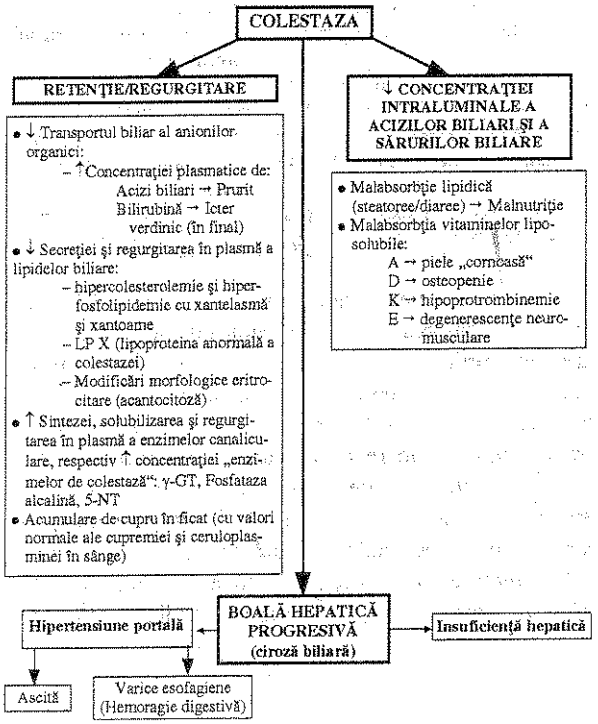


Fig. 10.25 – Consecinţele clinice ale colestazei.

2. *Prezenţa „toxicelor":*

– În contextul alimentaţiei parenterale.

– Medicamentoase.

3. *Boli metabolice înnăscute:*

– Dezordini ale metabolismului aminoacizilor (tirozinemie, hipermetioninemie).

– Dezordini ale metabolismului lipidic (boala Wolman, boala Niemann-Pick, boala Gaucher).

– Dezordini ale metabolismului hidraţilor de carbon (galactozemia, fructozemia, glicogenoza de tip IV, mai rar alte glicogenoze hepatice).

– Alte boli metabolice înnăscute: deficitul în α_1-antitripsină, fibroza chistică, hipopituitarismul idiopatic, hipotiroidismul, sindromul Zellweger (cerebrohepatorenal, boală prin deficienţă peroxizomală), boala Wilson, ciroza copiilor indieni, „multiple acyl-CoA-

dehydrogenation deficiency", boala neonatală a stocării fierului etc.

4. *Boli prin aberaţii cromozomiale/genetice:* sindromul Turner, trisomia 21, trisomiile 17, 18, leprechaunismul.

5. *Boli prin tulburarea sintezei acizilor biliari:*

– Deficit al activităţii 3β-hidroxi-C_{27}-steroid-dehidrogenazei.

– Deficit al activităţii Δ^4-3-oxisteroid-5β-reductazei.

– Acidemia hidroxicoprostanică.

6. *Sindromul paucităţii ductelor biliare interlobulare (ductopenia).*

7. *Boli intrahepatice de etiologie necunoscută:*

– Colestază intrahepatică persistentă:

• Hepatita „idiopatică" neonatală.

• Sindromul Alagille (displazia arteriohepatică).

• Boala Byler (anomalii ale „membranei" canaliculare biliare sau colestaza intrahepatică familială progresivă).

– Colestaza intrahepatică recurentă:

• Colestaza intrahepatică benignă recurentă familială (boala Summerskill-Walsh).

• Colestaza recurentă cu limfedem (boala Aagenaes).

– Fibroza congenitală hepatică.

– Boala Caroli (dilataţia chistică a ductelor intrahepatice).

8. *Boli diverse:* histiocitoza X şi limfohistiocitoza familială eritrofagocitară, şocul cu hipoperfuzie, colestaza asociată cu enterite, colestaza asociată cu obstrucţie intestinală, insuficienţa cardiacă congestivă, lupusul eritematos neonatal.

9. *Boli extrahepatice:*

– Atrezia biliară.

– Hipoplazia biliară.

– Stenoza „ductului biliar".

– Anomalia joncţională a ductului coledocian-pancreatic.

– Perforaţia spontană a ductului biliar.

– Chist al coledocului.

– Litiaza coledociană.

– „Obstrucţie" neoplazică sau prin bride.

– Sindromul bilei îngroşate după hemoliză severă.

Etiologia anomaliilor căilor biliare nu este bine stabilită, existând totuşi formulate două teorii:

1. *Teoria malformativă* susţine alterarea embriologică a ductelor biliare sub influenţa diverşilor factori (*virusuri:* reovirus de tip 3, citomegalovirus; *toxice:* amfetamina, alcoolul, substanţe petrochimice). Această teorie care susţine disgenezia poate explica atrezia biliară extrahepatică, paucitatea ductelor biliare (sindromul Alagille), proliferarea şi fibroza (fibroza congenitală hepatică, boala polichistică infantilă), dilataţia chistică (chistul de coledoc).

2. *Teoria colangiopatiei obstructive neonatale:* conform acesteia ar exista un mecanism comun pentru atrezia biliară, hepatita neonatală cu celule gigante, chistul de coledoc, toate datorându-se unui proces colangiopatic inflamator cu debut intrauterin, cu grade variate de interesare a celulelor hepatice şi a epiteliului ductelor biliare, obliterarea lumenului căilor biliare şi cu instalarea sclerozei.

Histologie. Permite diferenţierea între colestaza intrahepatică şi colestaza extrahepatică (tabelul 10.XLIV).

TABELUL 10.XLIV

MODIFICĂRI HISTOPATOLOGICE ÎN SINDROMUL COLESTATIC

Leziuni hepatice de colestază (în ordinea descrescândă)	
Intrahepatică	***Extrahepatică***
• Dezorganizare lobulară	• Proliferare neoductulară (distorsionate)
• Celule gigante	• Fibroză portală şi perilobulară
• Necroză hepatocelulară	• „Dopuri" biliare portale
• Inflamaţie portală	• Arhitectură lobulară normală
• Fibroză minimală	• Răspuns inflamator modest
• Rareori formare neoductulară	
• Steatoză	
• Hematopoieză extramedulară	

Patogeneză şi fiziopatologie. Reducerea debitului biliar reprezintă mecanismul fundamental care stă la baza sindromului colestatic, fenomenul realizându-se pe 3 căi:

1. Modificări care compromit transportul vectorial prin celula hepatică.

2. Modificarea gradientului osmotic între spaţiul sinusoidal şi lumenul canalicular.

3. Refluxul constituenţilor biliari în circulaţie.

Formarea bilei este un proces complex care pretinde existenţa unor mecanisme secvenţiale: perfuzia hepatică normală, integritatea mecanismelor de preluare hepatocitară a acizilor biliari, transportul prin celulă, păstrarea mecanismelor de excreţie a acizilor biliari şi a altor anioni organici, existenţa unor joncţiuni integre, care să nu permită refluarea conţinutului canaliculelor în compartimentul sinusoidal,

prezenţa contracţiilor canaliculare normale şi coordonate, permeabilitatea arborelui biliar.

Deteriorarea unuia din mecanismele amintite poate conduce la instalarea colestazei prin:

- Perfuzia hepatică alterată, în: şoc, insuficienţă cardiacă congestivă, administrare de medicamente vasoactive.
- Interferenţă cu mecanismul de preluare sinusoidală a acizilor biliari (tratamente cu clorpromazină, nifedipin, ciclosporină A etc.).
- Modificarea compoziţiei plasmatice şi tulburarea mecanismelor de transport ionic cu scăderea fluidităţii membranei plasmatice şi a activităţii enzimatice, inclusiv a Na^+K^+-ATP-azei şi a schimbului Na^+/H^+ care sunt implicate în tratamentul cu clorpromazină, anestezice volatile, ciclosporină etc.
- Modificarea citoscheletului se constată în boala Byler şi în sindromul colestatic familial la indienii din America de Nord.
- Creşterea permeabilităţii canaliculare va determina o retrodifuziune a solviţilor, cu regurgitarea lor din bilă în compartimentul sinusoidal. Este vorba despre alterarea membranei canaliculare sau despre creşterea permeabilităţii joncţiunilor strânse.
- Obstrucţia canaliculelor biliare: se produce în final un transport vezicular inversat canaliculosinusoidal, fenomenul interesând şi enzimele: γ-GT (gama-glutamil transpeptidaza), FA (fosfataza alcalină), 5'-nucleotidaza (5'-NT), leucin aminopeptidaza (LAP), creşterea concentraţiei lor în sânge reflectând redistribuirea enzimelor din domeniul canalicular, în cel al membranei laterale sinusoidale.
- Citotoxicitatea acizilor biliari: în sindromul colestatic există modificări importante ale metabolismului acizilor biliari, cum ar fi creşterea concentraţiei serice şi urinare a acizilor biliari, scăderea raportului acizi trihidroxilaţi/acizi dihidroxilaţi, creşterea proporţiei de acizi biliari sulfataţi sau glucuronidaţi (ceea ce scade hidrofobicitatea acizilor biliari şi promovează excreţia lor în urină), faţă de alte tipuri de conjugare, apariţia de acizi biliari neobişnuiţi în condiţii fiziologice, respectiv acidul litocolic şi acidul hiocolic. Retenţia şi perfuzia hepatică de acizi biliari endogeni determină o acumulare intrahepatică de acizi biliari hidrofobi, care determină alterări celulare şi tisulare în relaţie directă cu hidrofobicitatea şi concentraţia lor.

Modificările fiziopatologice de care depinde expresia clinică a sindromului colestatic implică numeroase verigi, ilustrate în schema de la începutul subcapitolului.

Clinică. Pe lângă simptomatologia clinică şi biochimică care rezultă din fiziopatologia sindromului colestatic, trebuie lămurite din punct de vedere clinic 3 noţiuni:

1. *Colestaza anictерică.* Manifestarea clinică principală a colestazei anicterice este reprezentată de prurit.

În cazuri deosebite de colestază extrahepatică, alte manifestări pot fi hepatomegalia şi, uneori, o veziculă biliară mare, net palpabilă.

Manifestările clinice sugestive pot lipsi şi atunci diagnosticul se bazează pe anomaliile biologice: creşterea, adeseori marcată, a γ-GT şi a FA şi diminuarea eliminării de BSP (brom-sulfon-ftaleină). Colesterolul poate fi crescut. Bilirubinemia este normală sau uşor crescută, inferioară la 1,5 mg/dl. Examenul de urină arată, uneori, chiar în absenţa icterului cutanat, o bilirubinemie discretă, dată de un reflux al unei cantităţi mici de bilirubină conjugată, insuficientă pentru a determina un icter, dar care este eliminată prin urină.

2. *Colestaza icterică.* Aceasta este definită de prezenţa unui icter, uneori discret, alteori accentuat, cu nuanţă verzuie. Urina este închisă, brună, cu nuanţă posibil verzuie, din cauza prezenţei bilirubinei. Scaunele sunt decolorate şi steatoreice. Este inconstant prezent pruritul. Bradicardia (se va ţine seama de frecvenţa cardiacă pe categorii de vârstă!) este considerată, de asemenea, un semn inconstant.

În cazul în care colestaza este extrahepatică, ficatul este crescut în volum, dar cu suprafaţa regulată, marginea inferioară este, la început, mai puţin netă, apoi din ce în ce mai bine conturată. Consistenţa ficatului este din ce în ce mai fermă, uneori ajungând până la a fi dură. Când obstacolul este mai jos situat, pe coledoc, se poate palpa vezicula biliară destinsă. În cazul colestazei intrahepatice, ficatul este normal la examenul obiectiv, cel puţin în prima fază evolutivă. Anomaliile constatate la explorarea funcţională hepatică sunt identice ca şi în colestaza anictерică, cu excepţia bilirubinei, care prin definiţie trebuie să depăşească 1,5 mg/dl. Această creştere interesează în primul rând bilirubina conjugată, dar uneori se constată şi o creştere a bilirubinei libere, până la 30% din bilirubinemia totală. Din cauza eliminării renale a bilirubinemiei conjugate, bilirubinemia nu depăşeşte în mod obiş-

nuit 30 mg/dl. La cazurile în care concentraţia depăşeşte valoarea amintită, există fie o insuficienţă renală, care determină o diminuare a eliminării urinare a bilirubinei conjugate, fie o hemoliză accentuată, deci cu producţie crescută de bilirubină. Asocierea unei colestaze, a unei insuficienţe renale şi a unei hemolize caracterizează mai ales ciroza.

3. *Colestaza prelungită.* Tabloul clinic anterior descris devine mai bogat. Colestaza prelungită, indiferent de cauza care o generează, duce la distrofiere sau slăbire în greutate, în primul rând din cauza malabsorbţiei lipidelor. Pe fondul unui icter mai mult sau mai puţin pronunţat, apare o pigmentaţie cutanată, brună, din cauza acumulării de melanină. Pot să apară xantoame, semne de osteodistrofie (rahitism), hemoragii, tulburări de vedere, în special la „înserat" (hipovitaminoza A). Dacă o colestază extrahepatică se prelungeşte, mai cu seamă dacă se însoţeşte de o angiocolită, se poate constitui o ciroză biliară secundară. Frecvent, aceasta evoluează lent din punct de vedere clinic. Principala sa manifestare clinică constă în hemoragii digestive secundare unei hipertensiuni portale. Insuficienţa hepatocelulară se instalează progresiv, este în general moderată şi se manifestă net numai în stadiile tardive. Un semn clinic important de insuficienţă hepatocelulară ar fi diminuarea pruritului. Ascita nu este foarte frecventă.

În practică, diferenţierea între colestaza extrahepatică şi colestaza intrahepatică este esenţială pentru nou-născut şi sugarul mic, scopul fiind în primul rând recunoaşterea bolilor chirurgicale care pot beneficia de intervenţie chirurgicală corectoare cât mai precoce (maximum în 2 luni!), înainte de instalarea cirozei biliare secundare, cu hipertensiune portală şi insuficienţă hepatocelulară! Trebuie subliniat că pruritul nu apare niciodată înainte de 3-4 luni de evoluţie a colestazei!

Câteva elemente clinice importante diferenţiază colestaza neonatală intrahepatică, de cea extrahepatică, la care se adaugă în mod obligatoriu diferenţele histopatologice (tabelul 10.XLV).

Datele de laborator şi de imagistică necesare diagnosticului pozitiv şi diferenţial în colestaza neonatală sunt sistematizate în tabelul 10.XLVI.

În prezent, la modul general, fără a face trimiteri la o anumită categorie de vârstă se acceptă un algoritm de investigaţii moderne, în trepte a sindromului colestatic (fig. 10.26).

TABELUL 10.XLV

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL ÎNTRE COLESTAZA NEONATALĂ INTRAHEPATICĂ ŞI COLESTAZA NEONATALĂ EXTRAHEPATICĂ

Elemente clinice	
Colestaza intrahepatică	*Colestaza extrahepatică*
• Prematur sau nou-născut prea mic pentru vârsta gestaţională	• Nou-născut la termen, cu greutate medie pentru vârsta gestaţională
• Aspect de nou-născut bolnav	• Starea generală se menţine bună un timp îndelungat
• Hepatosplenomegalie moderată	• Hepatomegalie importantă (din ce în ce mai fermă)
• Colestază *incompletă* (scaune colorate de o mică cantitate de bilă)	• Colestază *completă* (scaune acolice de peste 10 zile)
• Prezenţa unui istoric „familial", a unei infecţii, a unei dezordini metabolice	• Sindrom de polisplenie (adesea) - Atrezie biliară - Situs inversus - Levocardie - Ficat asimetric - Mezenter comun - Absenţa venei cave inferioare - Venă portă preduodenală

TABELUL 10.XLVI

INVESTIGAŢII PARACLINICE ÎN SINDROMUL COLESTATIC

Sânge	Hemoleucograma completă. Aspectul hematiilor în frotiu. Testul Coombs. Nr. de reticulocite. Nr. de trombocite. Timpul de protrombină. Timpul parţial de tromboplastină. Factorii coagulării V şi VII. Fibrinogenemia. Screening pentru acizii aminaţi
Urină	Analizele de rutină. Pigmenţii biliari. Urobilinogenul. Screening pentru acizii organici
Studii bacteriologice, virusologice şi serologice	Culturi din nazofaringe, din sânge, din urină, din LCR, dacă datele clinice pretind. Culturi de virusuri. Teste pentru complexul TORCH. Testul VDRL. AgHBs la nou-născut şi mamă. IgM specifice la mamă şi nou-născut
Funcţie hepatică	Bilirubina (totală şi fracţionată). ALT şi AST (modificarea lor de la început = hepatită). γ-GT; FA. Acizii biliari („serum RIA"). Colesterol şi trigliceride. Electroforeza proteinelor serice. α_1-antitripsina (α_1-AT)
Studii speciale	α -fetoproteina. Screening pentru galactozemie. Acizii graşi C_{26} în plasmă. Puncţie medulară. Studii endocrine (pentru excluderea hipotiroidismului). Testul sudorii (pentru fibroza chistică)
Imagistică	Craniană. Oasele lungi. Tractul gastrointestinal superior. Ultrasonografia hepatobiliară şi a sistemului port. Scintigrafia hepatobiliară. Colangiografia percutanată transhepatică

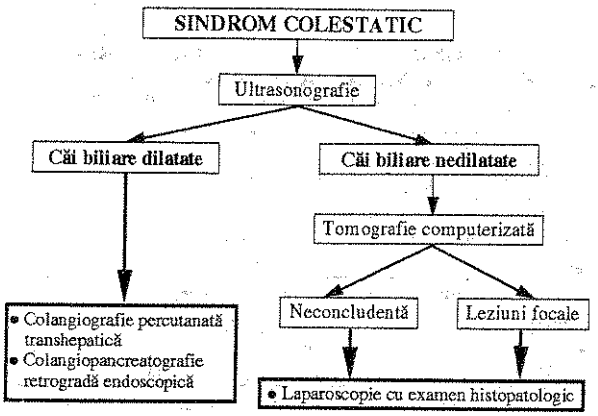


Fig. 10.26 – Algoritm de investigaţii în sindromul colestatic.

Protocolul de diagnostic al icterului obstructiv cu suspiciune de atrezie biliară este foarte exact, deoarece intervenţia în cazul confirmării diagnosticului trebuie practicată înaintea vârstei de 2 luni, reuşita acestuia fiind singura şansă de supravieţuire a unui copil cu atrezie biliară de tip inflamator fibroobliterativ (tabelul 10.XLVII).

Tratament. Tratamentul sindromului colestatic are următoarele 3 obiective:

1. *Tratamentul bolii de fond.* Acesta sumează măsurile terapeutice cu caracter etiologic sau patogenetic, care vizează cauza care determină colestaza. În cadrul acesteia intră şi transplantul hepatic, cu indicaţii foarte precise.

2. *Tratamentul colestazei şi pruritului.* Cel mai utilizat medicament în pediatrie, mai ales la vârstele mici, este fenobarbitalul (3-5 mg/kg/zi), inductor al enzimelor mitocondriale, care creşte debitul biliar independent de acizii biliari. Cunoscut mai bine la adult, apoi la copilul mare, *acidul ursodeoxicolic (AUDC)* are modalităţi multiple de acţiune, prin care îşi găseşte locul în tratamentul a numeroase sindroame colestatice, în doză de 10-12 mg/kg/zi. El produce modificări calitative şi cantitative ale pool-ului acizilor biliari şi are efect citoprotector.

3. *Tratamentul consecinţelor colestazei.* Acesta încearcă ameliorarea verigilor fiziopatologice cu expresie clinică.

În dietă se va ţine seamă că în sindroamele colestatice există un dezechilibru între aport şi pierderi, în sensul că, global, pierderile excedă aportul, motiv pentru care aportul caloric va fi de 130-150% faţă de normal (uneori mai mare), cu reducerea însă a trigliceridelor cu lanţ lung şi suplimentare cu trigliceride cu lanţ mediu. Se va face o suplimentare cu:

- vitamine liposolubile: vitaminele A, D_3, E, K;
- vitamine hidrosolubile: în doza uzuală;
- unii propun suplimentare în fier 5-6 mg/kg/zi, zinc, în caz de deficit, 1 mg/kg/zi sau calciu.

TABELUL 10.XLVII

PROTOCOL DE DIAGNOSTIC AL ICTERULUI OBSTRUCTIV CU SUSPICIUNE DE ATREZIE BILIARĂ (LA NOU-NĂSCUT)

Etapa de diagnostic (numărul zilei)	*Protocol*
1.	Evaluarea datelor de laborator: → Transaminazele (AST, ALT) → Gama-glutamil transpeptidaza (γ-GT), fosfataza alcalină (FA) → Bilirubinemia (totală, conjugată, neconjugată) → Serologia pentru hepatitele B, C şi – eventual – A → Titrurile TORCH → α_1-antitripsina → Screening-ul metabolic al urinei → Cromatografia acizilor aminaţi în ser şi urină → Urocultură, hemocultură etc. → Dozări hormonale în special tiroidiene → Începerea tratamentului cu fenobarbital (3-5 mg/kg/zi)
2.	→ Testul sudorii → Echografie : ficat, colecist, căi biliare extrahepatice
3.*	→ Biopsie hepatică percutanată → Tubaj duodenal (opţional) → Tomografie computerizată abdominală (opţional) * în zilele a 3-a - a 4-a se poate încerca colangiografia percutanată sau colangiografia retrogradă endoscopică
5.	→ Scintigrafie hepatobiliară
6.	→ Laparotomie ± colangiogramă intraoperatorie

Bibliografie selectivă

KIRSCHNER BARBARA S., BLACK D.D.: The Gastrointestinal Tract. In Behrman-Kliegman (eds.): Nelson Essentials of Pediatrics, ed. a 2-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, p. 395-432.

BELLI D.: Nutrition et pathologie hépatobiliaire. In C. Ricour, J. Ghisolfi, G. Putet, O. Goulet (eds.): Traité de Nutrition pédiatrique. Maloine, Paris, 1993, p. 588-596.

GRIGORESCU M.: Sindromul colestatic. In M. Grigorescu, O. Pascu: Tratat de Gastroenterologie clinică. Vol. II. Edit. Tehnică, Bucureşti, 1997, p. 185-203.
MIU N.: Anomalii ale căilor biliare. In Grigorescu M., Pascu O.: Tratat de Gastroenterologie clinică. Vol. II, Edit. Tehnică, Bucureşti, 1997; p. 375-582.
MIU N., FĂRCAŞ GEORGETA: Patologia hepatică a copilului. Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1992, p. 32-44.
POLEY J.R.: Syndromes of neonatal cholestasis. In Gracy M., Burke V.: Pediatric Gastroenterology and Hepatology. Blackwell Scient. Public., Boston, 1993.
ROY C.C., SILVERMAN A., ALAGILLE D.: Prolonged Obstructive Jaundice Including Calculous and Noncalculous Gallbladder Conditions. In: Pediatric Clinical Gastroenterology. Mosby, Boston, 1995, p. 636-683.

COLESTAZELE NOU-NĂSCUTULUI ŞI SUGARULUI

Mircea Stamate

Hepatita neonatală infecţioasă

Diagnosticul este afirmat la nou-născuţii sau sugarii cu icter, hepatomegalie, vărsături, somnolenţă, febră şi peteşii. O boală perinatală virală, bacteriană sau determinată de protozoare poate fi uneori identificată. Infecţiile asociate frecvent cu colestază intrahepatică neonatală includ: virusul herpetic, varicela, virusul Coxsackie, citomegalovirusuri, rubeola, adenovirusuri, hepatita B, HIV, Treponema pallidum, Toxoplasma gondii. Boala poate fi dobândită pe cale transplacentară, pe cale ascendentă vaginală, prin fluidele contaminate (urină, sânge matern), prin laptele matern contaminat, prin mâini murdare.

Manifestările clinice apar precoce, în mod obişnuit în primele săptămâni de viaţă, dar şi mai târziu, în primele 2-3 luni. Icterul prezent din primele ore de viaţă, scăderea apetitului, reflexul de supt deficitar, somnolenţa, vărsăturile sunt manifestările clinice comune. Scaunele pot fi normal sau slab colorate, mai rar acolice. Urina este închisă la culoare şi pătează scutecul. Hepatomegalia este întotdeauna prezentă şi precoce, fermă şi uniformă. Splenomegalia este variabil prezentă. Pot fi observate erupţii maculare, papulare sau peteşiale. În cazurile mai puţin severe, deficitul creşterii poate fi semnalul major.

Datele de laborator diferenţiază greu colestaza intrahepatică de cea extrahepatică, îndeosebi la începutul bolii. Hemograma arată adeseori neutropenie, trombocitopenie şi semne moderate de hemoliză; bilirubina serică, transaminazele, fosfataza alcalină sunt crescute. Creşterea IgM în sângele din cordonul ombilical sugerează o infecţie congenitală. Serologia TORCH, AgHBs, HIV, culturi pentru bacterii, VDRL, la mamă şi la copil pot orienta diagnosticul etiologic. CT şi RMN pot evidenţia calcificări intracraniene. Biopsia hepatică este utilă pentru a diferenţia formele intrahepatice şi extrahepatice de colestază şi pentru a identifica agenţii etiologici specifici din ţesutul hepatic.

Tratamentul este simptomatic în majoritatea cazurilor de hepatită virală. Se vor asigura un aport caloric şi lichidian adecvat, vitamina K oral sau injectabil, vitamina D, vitamina E, coleretice (colestiramina, fenobarbital, acid ursodeoxicolic). Corticosteroizii sunt contraindicaţi. Tratamentul cu penicilină este indicat pentru suspiciunea de lues, iar alte antibiotice în cazul hepatitelor bacteriene. Sugarii cu herpes simplex sau varicelă beneficiază de aciclovir.

Evoluţia este, în mod obişnuit, severă datorită afectării multiviscerale, obişnuit asociată hepatitei virale neonatale. Decesul poate surveni prin insuficienţă hepatică sau cardiacă, acidoză intractibilă, hemoragii intracraniene. Hepatita B neonatală îmbracă rareori tabloul de hepatită fulminantă, dar mulţi dintre copii rămân purtători asimptomatici de virus sau în timp evoluează către hepatită cronică, fibroză portală sau ciroză.

Hepatita neonatală idiopatică (hepatita cu celule gigante)

Reprezintă 50% din cazurile de colestază intrahepatică neonatală şi se caracterizează prin colestază şi modificări histologice hepatice tipice. Cauza este necunoscută. Creşterea intrauterină deficitară, prematuritatea, dificultăţile de supt, vărsăturile, creşterea ponderală nesatisfăcătoare, scaunele parţial sau intermitent decolorate sunt manifestări clinice comune.

Manifestările histologice tipice apar după 6-8 săptămâni de viaţă şi vor fi dovedite fie prin puncţie hepatică percutanată, fie prin microlaparoscopie cu biopsie concomitentă (ocazie cu care se va proba şi integritatea tractului biliar extrahepatic).

Tratamentul include coleretice, formule speciale de lapte cu trigliceride cu lanţ mediu (Pregestimil) şi vitamine liposolubile. Acest tratament va fi continuat atâta timp cât semnele de colestază persistă. Evoluţia către ciroză este frecventă şi, în astfel de cazuri, doar transplantul hepatic permite vindecarea. Corticoterapia nu are adeziunea tutror pediatrilor, dar a fost utilizată uneori.

Atrezia de căi biliare extrahepatice

Este cea mai frecventă malformaţie de căi biliare întâlnită la copil, practic doar la nou-născut şi sugar, deşi incidenţa ei este de doar 5-10 la 100 000 nou-născuţi vii. Se caracterizează prin absenţa sau distrugerea în totalitate sau doar parţial a căilor biliare extrahepatice, cu colestază rapid progresivă către ciroza biliară. Anomalia constatată cel mai frecvent este atrezia completă de căi biliare extrahepatice. Deşi diagnosticul este relativ rar, reprezintă, totuşi, 1/3 din nou-născuţii evaluaţi pentru colestază şi este cauza cea mai frecventă de deces prin afecţiune hepatică şi pentru transplant hepatic.

Cauza specifică nu este cunoscută, dar este posibilă o agresiune asupra structurilor biliare, în perioada fetală sau perinatală, cu evoluţie progresivă ulterioară, reovirusurile şi rotavirusurile fiind cele mai implicate.

Atrezia de căi biliare extrahepatice este mai frecventă la sexul feminin. În stadiile precoce, aspectul clinic este greu de diferenţiat de hepatita neonatală. Icterul colestatic este prezent de la naştere în 75-80% din cazuri, asociat cu hepatomegalie, scaune acolice, transaminaze şi fosfataza alcalină crescute. Aceste modificări clinice şi biologice apar şi la restul de 20-25% din cazuri în primele 4-5 săptămâni de viaţă. În jumătate din cazuri, splenomegalia este prezentă de la naştere. Sunt notate malformaţii asociate, îndeosebi vasculare (20-30% din cazuri) şi polisplenie. Biopsia hepatică diferenţiază în 90% din cazuri formele intrahepatice de colestază de atrezia biliară extrahepatică.

Dacă diagnosticul de atrezie de căi biliare extrahepatice nu poate fi exclus înainte de 60 zile de viaţă, explorarea chirurgicală este necesară. Laparotomia va include biopsia hepatică şi o colangiografie, când colecistul este prezent.

Sugarii cu atrezie de căi biliare extrahepatice mor prin ciroză sau prin complicaţiile acesteia, către vârsta de 2 ani, exceptând situaţiile în care fluxul biliar este restabilit chirurgical. Drenajul biliar eficient şi dispariţia icterului pot fi observate în 60-90% din cazurile operate în primele 2 luni de viaţă, la o lună după intervenţia chirurgicală. Supravieţuirile sunt neobişnuite atunci când intervenţia chirurgicală este efectuată după 90 zile de viaţă. Procedura chirurgicală standard este hepatoportoenterostomia Kasai, ocazional practicându-se coledocojejunostomia. Rezultatele acesteia sunt corelate cu diametrul structurilor biliare la nivelul venei porte. Intervenţia este eficientă numai în caz de hipoplazie. Din păcate, marea majoritate a copiilor cu atrezie de căi biliare extrahepatice beneficiază tardiv de intervenţie chirurgicală şi, raportat la 5 ani de supraveghere, doar 10-45% din cazurile operate au o evoluţie favorabilă, ceilalţi evoluând spre ciroză, colangită bacteriană ascendentă, fibroză hepatică şi, în final, hipertensiune portală cu consecinţele ei. Şi la cazurile operate şi la cele care nu mai beneficiază de tratament chirurgical, tratamentul medical suportiv constă din aport caloric adecvat, vitaminele A, D, K şi E în forme miscibile în apă şi formule cu trigliceride cu lanţ mediu (Pregestimil).

Transplantul hepatic a schimbat radical prognosticul atreziei de căi biliare extrahepatice, la 75% din cazuri transplantul este acceptat la 5 ani şi copiii au o stare bună de sănătate.

Perforaţia spontană a căilor biliare

Apariţia brutală a unui icter obstructiv cu scaune acolice şi distensie abdominală prin ascită sugerează perforaţia spontană a căilor biliare extrahepatice. Perforaţia este situată în mod obişnuit la joncţiunea canalului cistic cu canalul biliar comun.

Ficatul are dimensiuni normale, tegumentele au coloraţie biliverdinică, mai evidentă în abdomenul inferior. Scintigrafia hepatobiliară evidenţiază prezenţa trasorului înafara tractului biliar, iar la paracenteză se extrage un lichid de ascită, colorat în galben de bilă.

Tratamentul este chirurgical şi constă în drenaj cu sau fără sutura perforaţiei.

BOLILE TRACTULUI BILIAR

Mircea Stamate

Patologia biliară primară întâlnită la copil afectează în mod obişnuit vezicula biliară. Aceasta poate fi absentă (0,1% din populaţie) sau hipoplazică. Duplicaţia colecistului este de asemenea rar observată.

Chistul de coledoc

Este o anomalie congenitală a tractului biliar manifestată prin dilatarea chistică a tractului biliar extrahepatic. Nu are caracter familial şi este întâlnită mai frecvent la sexul feminin. Au fost descrise cazuri la toate vârstele, dar 2/3 din cazuri sunt întâlnite înaintea vârstei de 10 ani şi reprezintă 2-5% din cauzele de colestază neonatală. Sunt descrise 4 tipuri (fig. 10.27):

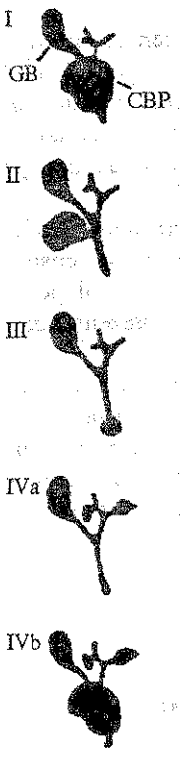


Fig. 10.27 – Clasificarea dilataţiilor chistice ale căilor biliare.

– *tipul I* – dilatare fusiformă segmentară sau difuză a tractului biliar comun, întâlnit în 60-90% din cazuri;

– *tipul II* – diverticul al coledocului;

– *tipul III* – coledococel – dilatarea porţiunii intraduodenale a ductului biliar comun;

– *tipul IV:*

a) chisturi multiple intra- şi extrahepatice;

b) chisturi multiple extrahepatice.

Manifestată în perioada de sugar, malformaţia se evidenţiază din primele luni de viaţă prin icter, vărsături, creştere deficitară, scaune acolice, hepatomegalie şi palparea unei mase abdominale. Este posibil şi diagnosticul echografic prenatal al malformaţiei, confirmat de apariţia precoce a manifestărilor clinice mai sus descrise. La copii mai mari de 2 ani, triada simptomatică, caracteristică, constă în dureri abdominale recurente (secundare frecvent pancreatitei), icter şi palparea unei mase abdominale, întâlnită însă, în totalitate, doar în 25-30% din cazuri. Episoadele recurente de colangiolită pot fi observate în tabloul bolii. Afectarea hepatică determinată de obstrucţie este cu atât mai puţin severă, cu cât aceasta se manifestă mai târziu.

Echografia este metoda obişnuită de diagnostic (fig. 10.28).

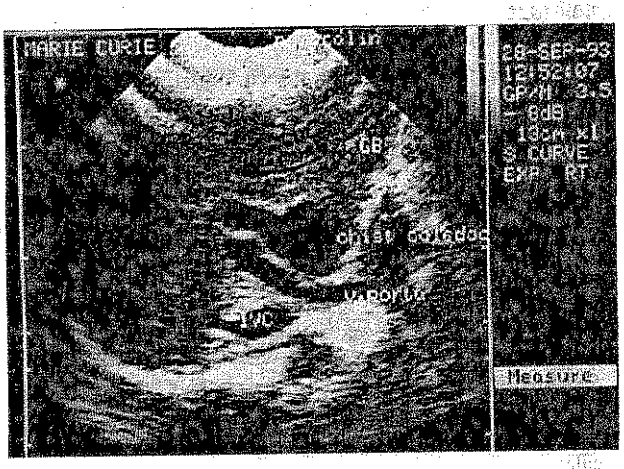


Fig. 10.28 – Echografie hepatică. Dilatarea fusiformă a porţiunii proximale a căilor biliare principale (tipul I de chist de coledoc).

Colangiografia intraoperatorie este foarte utilă, îndeosebi la sugar, pentru a aprecia extensia intra- şi extrahepatică a leziunilor chistice. La copilul mare, colangiografia percutanată transhepatică sau colangiografia endoscopică retrogradă au valoare pentru aprecierea anatomiei chistului, a originii lui şi a extensiei în căile biliare.

Excizia chirurgicală a chistului sau hepaticojejunostomia asigură rezultate excelente în timp. Există riscul recurenţei colangiolitei, litiazei, pancreatitei şi a carcinomului peretelui restant din chist.

Colecistita acută necalculoasă

Este o afecţiune rară la copil, determinată în majoritatea cazurilor de infecţii virale (gastroenterite sau infecţii respiratorii), bacteriene (streptococi grupele A şi B, Salmonella), parazitare (Giardia lamblia, ascarizi).

Manifestările clinice includ dureri în hipocondrul drept sau în epigastru, greţuri, vărsături, febră, icter. Echografia evidenţiază un colecist destins, cu pereţi îngroşaţi, fără calculi. Fosfataza alcalină şi bilirubina serică sunt crescute, iar leucocitoza este prezentă. Diagnosticul este confirmat laparoscopic.

Tratamentul antiinfecţios şi uneori colecistectomia sunt necesare.

Colelitiaza

Este relativ rar observată la copil, mai frecvent la cei cu unele condiţii predispozante (tabelul 10.XLVIII).

TABELUL 10.XLVIII

CONDIŢII PREDISPOZANTE COLELITIAZEI

- anemii hemolitice cronice;
- obezitate;
- rezecţii ileale sau boli ale ileonului;
- fibroză chistică;
- boli cronice hepatice;
- nutriţie parenterală prelungită;
- prematuritate complicată cu afecţiuni medicale sau chirurgicale;
- post prelungit sau scădere ponderală rapidă;
- tratamentul neoplaziilor copilului;
- chirurgie abdominală;
- sarcină.

Calculii au fost raportaţi la orice vârstă, inclusiv în viaţa fetală, dar majoritatea cazurilor sunt observate la pubertate, mai ales la sexul feminin şi obeze.

Manifestarea clinică cea mai importantă este durerea abdominală recurentă, uneori cu caracter colicativ, localizată în hipocondrul drept şi care poate iradia până sub scapula dreaptă. Se pot asocia greţuri, vărsături şi uneori febră (colecistita calculoasă).

În multe dintre cazuri, colelitiaza este asimptomatică, descoperirea fiind întâmplătoare, în cursul unui examen ocazionat de o afecţiune intercurentă.

Radiografia abdominală simplă poate evidenţia calculii radioopaci. Echografia este metoda de elecţie pentru detectarea calculilor, iar scintigrafia cu radionuclizi este utilă pentru aprecierea funcţiei colecistului.

Colecistectomia este metoda de elecţie pentru tratamentul colelitiazei simptomatice. Colangiografia intraoperatorie va fi efectuată pentru a exclude calculii ductali.

Colecistectomia laparoscopică este din ce în ce mai utilizată şi la copil. Prognosticul după înlăturarea calculilor este excelent.

Hidropsul acut vezicular

Hidropsul acut vezicular sau distensia acută a veziculei biliare se poate observa la sugar şi copil în absenţa colelitiazei sau a unui proces inflamator. Alteori poate fi corelat cu o infecţie sistemică (scarlatină sau leptospiroză), boală Kawasaki sau nutriţie parenterală prelungită.

Manifestările clinice includ dureri abdominale, greţuri, vărsături, febră, abdomen destins şi sensibil la palpare în hipocondrul drept, iar colecistul poate fi uneori palpabil. Echografia confirmă prezenţa unui colecist mult destins, fără calculi.

Tratamentul este în mod obişnuit medical, suportiv şi al afecţiunii intercurente. Regresia spontană a hidropsului este observată de regulă. Colecistostomia sau colecistectomia sunt necesare pentru a preveni perforaţia spontană a colecistului.

Bibliografie

BALISTRERI W.F.: Neonatal Cholestasis – Medical Progress. J. Pediatr. 1985; 106(171): 410-418.

CHIJIIAWA K., KOGA A.: Surgical management and long-term follow-up patients with choledochal cyst. Am. J. Surg. 1993; 165:238-242.

COLSTON F., SUCHY F.J.: Biliary tract disease in children. Pediatr. Clin. North Am. 1996; 43(1):73-98.

DEBRAY D., PARIENTE D., GAUTHIER F.: Cholelithiasis in infancy: A study of 40 cases. J. Pediatr. 1993; 122: 385-391.
GARTNER L.M.: Neonatal Jaundice. Pediatr. Rev. 1994; 15(11):422-432.
MEWS C., SINATRA F.: Cholestasis in Infancy. Pediatr. Rev. 1994; 15(6):233-240.
RAMIREZ R.O., SOKOL R.J.: Medical management of cholestasis. In Suchy F.J. (eds.): Liver Disease in Children. Mosby-Year Book, 1994, p. 282-296.
SOKOL R.J., NARKEWICZ N.R.: Liver and Pancreas. In Hay W.W., Hayard A.R., Levin M.J., Sandheimer J.M. (eds.): Current Diagnosis and Treatment. Appleton and Lange, Stamford, Connecticut, 1999, p. 559-585.

HEPATITA CRONICĂ LA COPIL

Evelina Moraru

Definiţie. Hepatita cronică (HC) este o disfuncţie hepatică argumentată clinicobiologic, cauzată de inflamaţia progresivă a structurilor hepatice, cu o durată de evoluţie mai mare de 6 luni.

Reprezintă cronicizarea unui proces hepatitic iniţial acut, de diverse etiologii, acceptată ca un stadiu intermediar între acesta şi posibilitatea evoluţiei spre leziune ireversibilă (ciroza hepatică). Între aceste limite există diverse etape evolutive în istoria naturală a bolii sau induse de terapie.

Criterii numeroase de definire sunt utilizate în stabilirea diagnosticului pozitiv, a diverselor clasificări şi aprecieri ale eficienţei terapiei.

Procesul hepatitic acut este depistat rar cu certitudine, iar unii factori etiologici apar adiţional în evoluţia bolii cronice, modificând tabloul clinic şi biologic.

Criteriile de definire cronologice, etiologice, biologice, histologice, stadial evolutive trebuie coroborate şi sunt necesare pentru individualizarea fiecărui caz. Criteriul cronologic va fi luat în consideraţie iniţial pentru temporizarea PBH (puncţie biopsie hepatică) la bolnavii cu anamneză recentă semnificativă în privinţa bolii virale acute, certificată de dovezi serologice (Mowat 1987, 1994). PBH este investigaţia „princeps" în definirea bolii, dar trebuie să ofere datele complete ale cronicizării pentru o interpretare corectă.

Etiologie şi clasificări. Etiologia reprezintă criteriul esenţial de clasificare. Mowat, Buligescu, Oancea, Fodor, Pascu, V. Popescu, L. Ţurcanu, Hoofnagle, C. Roy, Perillo, Patrick G. Quinn consideră importantă încadrarea într-una dintre principalele categorii etiologice:

1. Hepatita cronică postvirală.
2. Hepatita cronică autoimună.
3. Hepatita cronică indusă de toxice (medicamentoase şi nonmedicamentoase).
4. Hepatita cronică metabolică (boala Wilson, deficit de alfa$_1$-AT etc.).

HC postvirale sunt dominate etiologic la copil de hepatita virală B (HVB) şi hepatita virală C (HVC) dar se discută şi intervenţia altor virusuri: Epstein-Barr, CMV, paramixovirusuri (hepatita cu celule sinciţiale gigante), arbovirusuri, infecţia HIV; relaţia cu statusul imun al gazdei în aceste situaţii este importantă şi bidirecţională (tabelul 10.XLIX).

Tulburările metabolice care pot determina afectare hepatică sunt: deficitul de alfa$_1$-antitripsină (AT), boala Wilson, galactozemia, tirozinemia, fibroza chistică, iar dintre factorii toxici sunt implicaţi tetraclorura de carbon, plumbul, Amanita phalloides, tuberculostaticele, paracetamolul, macrolidele, metotrexatul, anticomiţialele de ultimă generaţie.

Unele boli specifice cronice biliare şi intestinale, ca şi anomaliile căilor biliare pot asocia leziuni hepatice cronice întreţinute în special de colestază.

HC autoimună posedă o mare heterogenitate imunologică şi clinică, dominată de manifestări extrahepatice şi prezenţa autoanticorpilor organ-specifici şi nonorgan-specifici în prezenţa unor markeri HLA. Problemele de diagnostic sunt dificile pentru departajarea autoimunităţii de perturbările imune induse de virusuri.

Factorii de mediu (geografici) şi genetici determină o anumită endemicitate pentru VHB, VHC şi o anumită prevalenţă a disfuncţiei imune a gazdei. De aceea, practic se foloseşte o clasificare după criteriul seroimunologic în trei grupe mari, în scopul unei terapii eficiente.

1. HC postvirală cu markeri pentru virusuri: VHB[1] (şi posibilă suprainfecţie cu VHD[2]) sau VHC[3], dar pot exista co- sau suprainfecţii virale în care, prin competiţie, domină replicativ unul dintre virusuri;

2. HC autoimună (HAI) cu markeri HLA şi autoanticorpi nespecifici sau specifici de organ;

[1] VHB – virus hepatitic B.
[2] VHD – virus hepatitic D.
[3] VHC – virus hepatitic C.

3. HC seronegativă fără markeri virali sau autoimuni.

Clasificarea HAI (tabelul 10.L) se face în funcţie de anticorpii circulanţi (markeri imunoserologici).

TABELUL 10.XLIX

VIRUSURILE HEPATITICE, IMPLICAREA ÎN CRONICIZAREA HEPATITEI ŞI DIAGNOSTICUL SEROLOGIC
(modificat după Krugman, 1992 şi Hsiang Ju Lin, 1997)

Tipul	*VHA*	*VHB*	*VHD*	*VHC*	*G(GB-C)*	*E*
Familia	Picornavirus	Hepadnavirus	Virus defectiv „Satelite" ce are nevoie de alt virus (VHB)	Flavivirus	Flavivirus	Calicivirus
Genomul	ARN monocatenar	ADN dublu catenar	ARN monocatenar	ARN monocatenar	ARN	ARN
Mutanti	nu	posibili	nu	posibili	nu	nu
Boală clinică	simptomatică sau asimptomatică	simptomatică sau asimptomatică	– acută coinfecţie VHB suprainfecţie VHB – cronică	discretă, atipică	– acută – posibil cronică	acută
Mortalitate	0,1-0,2%	1-2 sau mai mult	2-20%	1-2% sau mai mult	?	1-2% 20% la gravide
Cronicizare	nu poate fi „trigger" pentru HAI	da (10-80% la copil în funcţie de vârsta contactării infecţiei) hepatocarcinom	da 70-80% hepatocarcinom	da >50% hepatocarcinom	?	nu
Imunizare – omologă – heterologă	da nu	da nu	da nu	da nu	?	da nu
Diagnostic	ARN AcIgM	ADN(PCR); AgHBs Ac anti-HBc-IgM IgG AgHBe AgHBc hepatocitar	AcIgM (boală acută) Ag hepatocitar (boală cronică şi acută) AcIgA(boală cronică)	ARN VHC(PCR) – genotipare AcVHC – ELISA – RIBA – serotipare	ARN VHG(PCR)	ARN VHE Ac anti-VHE
Mecanism	– direct citopatic – CIC	– imunitate umorală şi celulară	– citopatic direct	– citopatic – imun	– direct citopatic	– direct citopatic
Manifestări extrahepatice	da	da	nu	frecvent asociată cu HAI	da	nu
Transmitere	– fecal-orală – perinatală	– parenteral – intimal – mamă-copil	– parenteral	– parenteral – intimal – vertical	– parenteral – percutanat	– fecal-orală – mamă-copil

TABELUL 10.L

CLASIFICAREA HEPATITEI CRONICE AUTOIMUNE

HAI	*Anticorpi antinucleari (ANA)*	*Ac. anti m. neted (SMA)*	*Ac. antimitocondriali (AM)*	*Anticorpi anti-LKM 1*	*Anticorpi anti-SLA*
Tip I (lupoidă)	+	+	–	–	–
Tip II	–	–	–	+	–
Tip III	–	±	±	–	+

LKM 1 – liver-kidney microsomal autoantibody type 1.
SLA – soluble liver antigen.
GOR – antigen ce nu este codat de HVC şi de către genomul gazdei. Este bine exprimat în celulele tumorale. Anticorpii anti-GOR sunt indicatori ai hepatitei virale C asociind fenomene autoimune.

Tipul II (LKM 1 pozitiv) este particular copilului şi are relaţii încă incomplet elucidate cu hepatita produsă de VHC, dovedită prin anticorpi GOR (subtip a GOR+ şi subtip b GOR–).

S-a încercat şi se perfectează încă un consens privind caracteristicile anatomopatologice, în ideea că leziunile sunt comune (în general), în ciuda unor mari varietăţi etiologice (Sheila Sherlock). Clasificarea anatomopatologică globală după localizarea şi severitatea (extinderea) leziunilor necroinflamatorii şi fibrozei este următoarea:

- HC persistentă (HCP):
- infiltrat limfocitar strict în spaţiul port;
- arhitectură lobulară păstrată şi membrană limitantă intactă;
- HC lobulară (HCL):
- inflamaţie extinsă în lobul;
- necroză hepatocelulară intralobulară;
- membrană limitantă intactă;
- HC agresivă medie (HCA medie):
- infiltrat inflamator cronic (limfoplasmocitar) cu depăşirea sau
- distrugerea membranei limitante şi extinderea în lobul;
- piece-meal necrosis în zona periportală;
- HC agresivă severă:
- aspectele descrise la HCA medie şi în plus:
- septuri fibroase extinse centrolobular cu izolarea celulelor „în rozetă";
- punţi „bridging" necrosis portal-centrale şi portal-portale, necroză extinsă şi colaps parenchimatos;
- arhitectura lobulară păstrată.

Anumite aspecte sunt sugestive pentru etiologie:

- celule „ground-glass" pentru VHB;
- foliculi limfoizi, steatoză şi anomalii biliare pentru VHC;
- celule gigante (paramixovirusuri);
- aspecte granulomatoase şi corpi PAS+ (deficit de alfa$_1$-AT).

Se impun tehnici de imunohistochimie şi chiar microscopie electronică pentru elucidarea etiologică în hepatita cu celule gigante sau granulomatoasă.

Necroza şi inflamaţia reflectă agresivitatea procesului (index de activitate histologică), iar extensia fibrozei, care se asociază, determină ulterior regenerare nodulară.

Consensul actual de clasificare histologică impune o cuantificare adecvată a gradului necroinflamator şi a stadiului fibrozei, necesare pentru precizarea diagnosticului, evaluare prognostică şi monitorizare a efectului terapiei. S-a adoptat un sistem numeric de scor (1981), care a înlocuit clasificarea Grupului Internaţional pe criterii pur morfologice. Scorurile numerice pentru gradul şi stadiul bolii (Knodell, grila Metavir, Scheuer, Ludwig, Bianchi, Ishak, Prodromos Hytiroglon) trebuie folosite la diagnostic şi în monitorizarea bolnavilor în timpul terapiei.

Boala necesită deci o definiţie multicriterială: etiologică, histologică prin scor numeric de grad şi stadiu, formă clinică, profil serologic, viremie şi biochimie. Acestea trebuie apreciate evolutiv în diverse etape terapeutice. Gradul şi stadiul leziunilor se notează separat (exemplificări în fig. 10.29, 10.30, 10.31, 10.32, 10.33, 10.34).

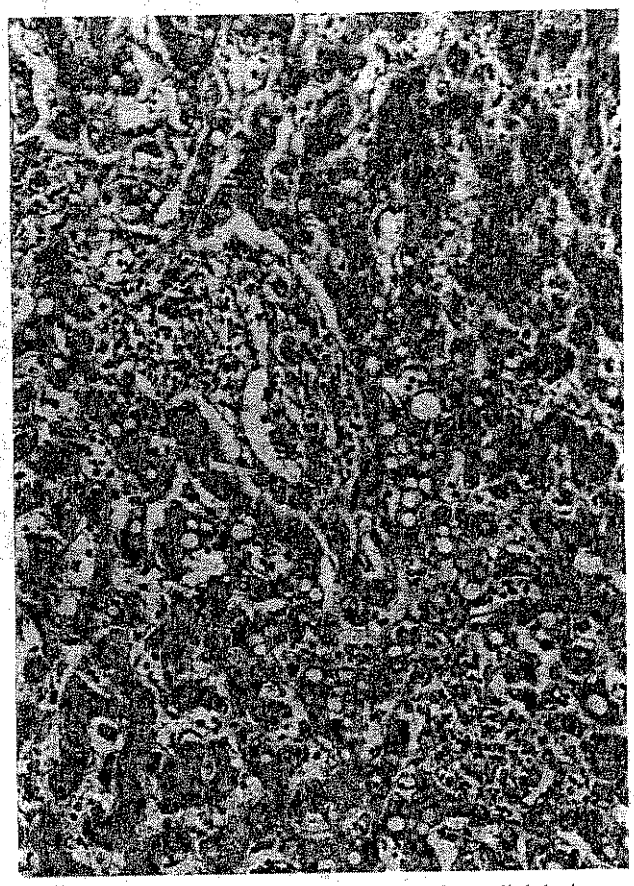


Fig. 10.29 – Hepatită cronică activă (gradul II), stadiul 1 şi steatoză. Aspect histologic (col. HE × 200). (Colecţia Dr. Doina Mihăilă, Spitalul de copii Iaşi.)

Patogenie. Citoliza şi clearance-ul virusurilor implicate sunt sub controlul mecanismelor imune umo-

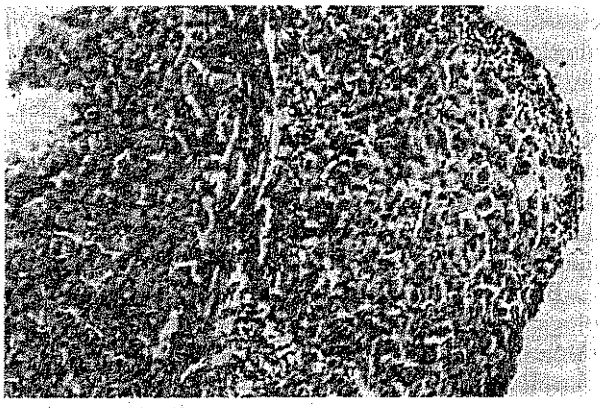


Fig. 10.30 – Hepatită cronică activă gradul III, stadiul 1. Aspect histologic (col. tricromic × 200). (Colecţia Dr. Doina Mihăilă, Spitalul de copii Iaşi.)

efectului citotoxic) poate determina cronicizarea bolii. Sunt participanţi esenţiali reactivitatea gazdei şi particularităţile virusurilor (replicare, genotipuri, serotipuri, mutanţi).

În HAI patogenia este dominată de citotoxicitatea mediată celular la o gazdă cu susceptibilitate genetică asociată complexului HLA de pe cromozomul 6: A1, B8, DR3, DR4 şi D1. Suportul antigenic are la bază şi factori de risc alelic pentru anumiţi epitopi („the disease susceptibility motive"): DRB1 0301-LLEQKR, DRB1 0401-LIEQKR, DRB1 1501-LLEQAR. Mecanismul imun induce inflamaţia, necroza şi apoptoza celulară.

Semne clinice. Debutul este nespecific. Există o mare variabilitate semiologică, în formele uşoare copiii fiind asimptomatici sau cu simptome nespeci-

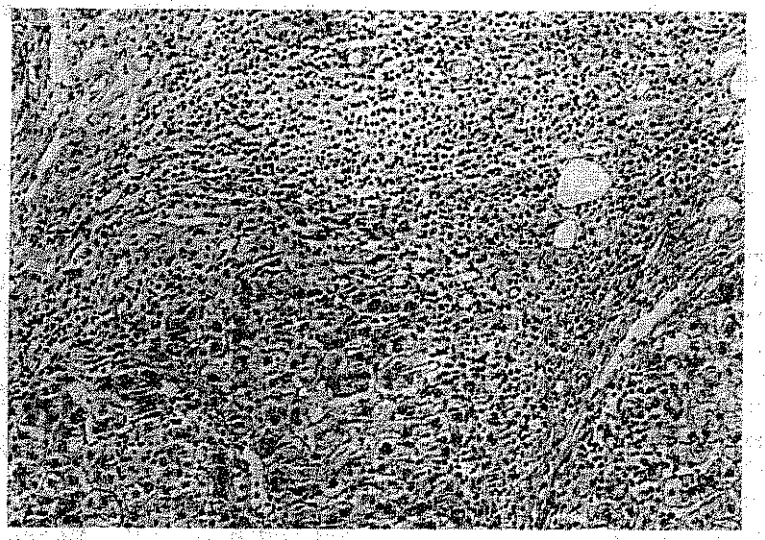


Fig. 10.31 – Hepatită cronică activă gradul IV. Aspect histologic (col. tricromic × 200). Necroză severă de interfaţă, bridging necrosis stadiul 3. Fibroză periportală cu septuri portoportale. (Colecţia Dr. Doina Mihăilă, Spitalul de copii Iaşi.)

rale şi celulare. Calitatea răspunsului imun este determinată genetic şi influenţată multifactorial. Virusurile hepatitice nu sunt direct citopatice, cu excepţia VHC şi VHD. În special VHB modifică lipoproteinele membranare şi iniţiază reacţii autoimune. Ţinta conflictului imun, al cărui efector este limfocitul T citotoxic, este AgHBc exprimat pe membrana hepatocitară infectată. Cooperarea Th/Ts/Tc este modulată şi de interferonul endogen. Deficitul de interferon alfa endogen sau disabilitatea sa pentru inhibarea sintezei virale şi exprimarea membranară insuficientă a AgHLAII (esenţială eficienţei

fice, iar în perioada de stare, în HAI sau HCA este posibil un tablou acut „hepatitis-like" cu insuficienţă hepatică fulminantă sau icter, hepatomegalie, ascită şi astenie marcată. Există însă asociate insuficienţei hepatice acute semne sugestive ale afectării cronice: hepatomegalie dură asimetrică (stângă), hipotrofie ponderală etc.

Tabloul clinic instalat cronic poate fi discret sau grav. Se disting semne generale, digestive şi manifestări extrahepatice.

– Semnele generale şi digestive sunt dominate de:

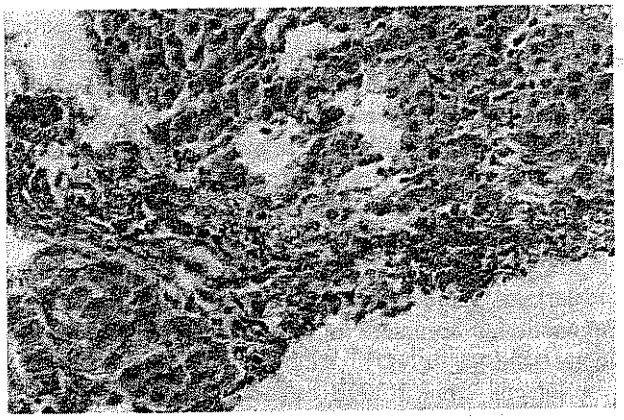


Fig. 10.32 – Hepatită cronică C. Aspect histologic (col. van Gieson). Fibroză în parenchimul hepatic. (Colecţia Dr. Doina Mihăilă, Spitalul de Copii, Iaşi.)

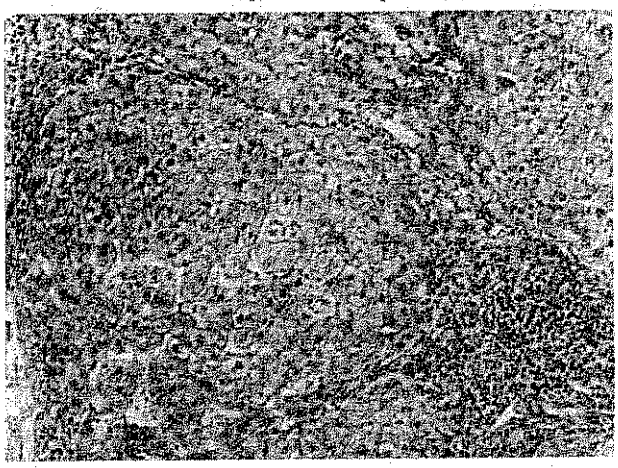


Fig. 10.33 – Ciroză hepatică determinată de virusul hepatitic C. Aspect histologic (col. tricrom ob. 20). Nodul de regenerare, degenerescenţe hepatocitare, micronodul limfoid. (Colecţia Dr. Doina Mihăilă, Spitalul de Copii, Iaşi.)

- sindrom astenovegetativ; tulburări de somn, fatigabilitate, iritabilitate, stări subfebrile neexplicate, randament şcolar scăzut;
- sindrom dispeptic şi de suferinţă hepatică propriu-zisă, manifestat prin inapetenţă, intoleranţă la alimente colecistochinetice, dureri abdominale recurente, hepatalgii de efort, balonări postprandiale, greaţă, vărsături;
- hepatomegalie cu consistenţă crescută, lobul stâng predominant, marginea anterioară ascuţită (90% ficat dur); consistenţa are importanţă mai mare decât dimensiunile;
- splenomegalie discretă (grad II), inconstantă în cele virale, 60% în HAI sau în formele cu agresivitate severă;

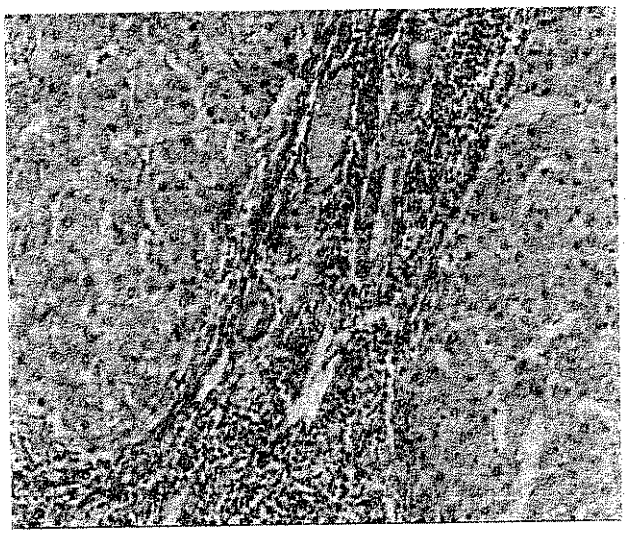


Fig. 10.34 – Hepatită virală C. Aspect histologic. Bandă fibroasă cu proliferarea canaliculelor biliare. (Colecţia Dr. Doina Mihăilă, Spitalul de Copii, Iaşi.)

- icter sclerotegumentar recidivant (Roy) declanşat de efort, cu teste inflamatorii pozitive;
- urine hipercrome în puseele icterice;
- epistaxis (insuficienţă hepatocelulară);
- spider nevi;
- în unele cazuri bolnavul se decompensează, se agravează sau apar semne de boală imună sub interferon alfa (atenţie la reconsiderarea diagnosticului etiologic!).

– Semnele sistemice extrahepatice sugerează în general boală imună sau autoimună, dar pot fi asociate infecţiei cronice cu VHB şi în special cu VHC:

- semne de hipercorticism şi hiperestrogenie (facies cushingoid, vergeturi, acnee, eritroză facială, ginecomastie, amenoree secundară);
- semne cutanate diverse: vitiligo, eritem nodos, steluţe vasculare, eritroză palmară, erupţii cutanate lupice, dermatită papuloasă, lichen plan;
- semne articulare: artralgii, artrită la care se asociază mialgii, miozită;
- semne pleuropulmonare manifestate ca pleurezii, infiltrate pulmonare, wheezing;
- semne renale: proteinurie, hematurie cu suport histologic de glomerulite membranoase sau membranoproliferative în HAI, hepatitele B şi C;
- semne hematologice: aplazie medulară (infecţie VHB, VHC şi VHG), anemie hemolitică, trombocitopenie, tulburări ale hemostazei;

• semne endocrine (tiroidită, diabet zaharat, hipoparatiroidism);

• semne digestive (colite, colelitiaze, colangite) care pot avea răsunet asupra stării de nutriție.

Tabloul clinic global este corelabil cu stadiul evolutiv histologic, dar este şi condiționat de unele mijloace terapeutice (impregnare cortizonică, efecte secundare ale terapiei antivirale).

Tablou biologic şi paraclinic. Este complex şi vizează aprecierea gradului insuficienței hepatice (sindromul hepatopriv şi alte sindroame hepatice), sindromul hematologic, manifestările imune şi markerii virali, PBH, evaluarea anatomică hepatică şi altele.

Epuizarea parenchimului hepatic este reflectată de un grad sever de colestază, hipoalbuminemie, timp Quick prelungit care nu răspunde la vitamina K, iar semne de alertă sunt: scăderea bruscă a transaminazelor şi albuminei, alterarea profundă a coagulării, suferința neurologică. Explorarea globală prin măsurarea retenției BSP se uzitează mai puțin astăzi.

• Sindromul hepatocitolitic este reflectat de: creşteri ale ALT (TGP) semnificative peste 2N (dublul valorilor normale), AST (TGO) peste 2N (creşterile sunt mari în HAI şi HVB, iar valorile sunt fluctuante, chiar normale, în HVC caracterizată printr-un model polifazic al transaminazelor). Ornitincarbamil transferaza (OCT) crescută este un test de precocitate, iar gama-glutamil transpeptidaza (γ-GT) se asociază sindroamelor colestatice. Citoliza este argumentată şi de creşterea valorilor fierului seric.

• Sindromul hepatopriv este manifestat prin scăderea albuminei, fibrinogenului, complexului protrombinic şi pseudocolinesterazelor serice.

• Sindromul mezenchimal inflamator poate avea unele aspecte tipice cu valori foarte mari ale gamaglobulinelor în HAI şi la bolnavii cu deficit imun secundar prin HIV.

• Sindromul excretobiliar este demonstrat de hiperbilirubinemia cu predominanță directă până la sindrom de colestază tipic cu valori mari ale bilirubinei directe, colesterolului, lipidelor, fosfatazelor alcaline, 5'-nucleotidazei, γ-GT.

• Modificările imunologice atestă perturbări în imunitatea umorală: IgG, IgM crescute, IgA scăzute, CIC (complexe imune circulante) la titru înalt, crioglobulinemie mixtă sau tip II în hepatita C, eozinofilie, scăderea fracțiunilor C3, C4 ale complementului etc.

– Autoanticorpii: antinucleari (ANA), anti-muşchi neted (SMA), anti-actină (tipul I HAI), anti-LKM 1 şi anti-GOR (tipul II HAI), anti-liver solubil antigen (SLA) (tipul III HAI), anticorpi ANCA, P şi C, anti-liver citosolic (LC) şi alții. Manifestările autoimune şi chiar celulele lupice au fost descrise clasic în toate tipurile de hepatită cronică activă. Trebuie precizat titrul şi contextul markerilor virali, deoarece există forme atipice (sindroame Overlap).

– Studiul populațiilor limfocitare completează dovada perturbărilor imune (Th, Ts, Tc).

Markerii virali reprezintă argumente serioase de diagnostic şi apreciere a indicației terapiei şi eficienței sale.

• Infecția cronică VHB este obiectivată de markeri de suprafață, AgHBs pozitiv, în toate modelele clinice ale bolii.

• Dovada trecerii prin boală: prezența Ac anti-HBc (imunizarea este documentată de Ac anti-HBs izolați).

• Markeri de replicare: AgHBc hepatocitar (imunohistochimie), AgHBe pozitiv în ser, ADN polimerază, ADN VHB (prin R-T, PCR sau Ligand Change Reaction – LCR).

• Markeri de seroconversie: Ac anti-HBe şi Ac anti-HBs (indică evoluție favorabilă, se vor cerceta sub terapie).

Există însă şi profile „paradoxale" cauzate de virusuri mutante (AgHBe negativ, AcHBe pozitiv, ADN VHB pozitiv).

• Infecția cu VHD apare ca infecție concomitentă sau suprainfecție la un purtător de VHB (în orice fază replicativă sau nonreplicativă). Markeri de certitudine: AgVHD în hepatocit, Ac anti-VHD (IgM-infecție recentă, IgG-infecție veche, IgA-infecție cronică). Infecția cu VHD se corelează de obicei cu agravarea bolii şi grăbeşte evoluția spre ciroză.

• Infecția cronică prin VHC se demonstrează prin teste screening ELISA gen. I, II şi III, apoi de confirmare prin teste RIBA I, II şi III a Ac anti-VHC. RIBA II decelează Ac pentru antigenele C100-3, 5(NS), C33 C(NS), C22-3 (C) ale proteinelor VHC.

Esențială pentru terapie este cuantificarea viremiei ARN VHC (PCR) şi genotiparea (detecția genomului viral prin amplificarea genomică PCR). Se poate folosi serotiparea existând o oarecare concordanță cu genotiparea (în absența PCR). Genotipul Ib răspunde mai puțin la interferon alfa, dă leziuni histologice mai grave şi din păcate este frecvent în țara noastră.

Semnele hematologice sunt relevate de anemie hemolitică sau megaloblastică, semne de hipersplenism biologic sau aplazie medulară.

În scopul unui diagnostic pozitiv etiologic şi diferenţial sunt necesare determinări de: ceruloplasmină, cuprurie, alfa$_1$-AT, tipurile HLA, test Coombs, factor reumatoid, anticorpi HIV.

Punctia biopsie hepatică (PBH) percutanată este esenţială în diagnosticul pozitiv şi monitorizarea terapiei (se repetă la 1 an de tratament sau iterativ în studiile de apreciere a efectelor terapiei). Se vor interpreta individual modelul necroinflamator şi extinderea fibrozei (vezi clasificarea).

Evaluarea anatomică se face prin ultrasonografie, CT hepatică, scintigrafie cu ^{99}Tc, colangiopancreatografie retrogradă etc. Alfa-fetoproteina şi echografia pot depista transformarea malignă precoce (hepatocarcinom).

Diagnostic pozitiv. Este sugerat de factori de risc anamnestic (transfuzii, tratamente injectabile, mamă AgHBs sau AcVHC pozitivă, hemopatii, dializă) sau episod acut hepatitic. Se suspectează în prezenţa semnelor clinice hepatice şi sistemice, cu citoliză, hipergamaglobulinemie şi markeri virali sau autoimuni şi este confirmat de modificările histologice obţinute prin PBH.

Diagnosticul diferenţial se impune cu citolizele extrahepatice, icterul de alte etiologii, hepatitele acute şi/sau prelungite, hiperlipemiile cu suferinţă hepatică, ciroza hepatică (distrucţia arhitecturii lobulare). Tumorile hepatice, alte malignităţi însoţite de hepatomegalie, colagenozele şi fibroza hepatică congenitală sunt entităţi care trebuie excluse prin contextul clinic, histologic, serologic şi contextul genetic.

Tratament. Implică:
- măsuri igieno-dietetice;
- medicamentoase;
- profilaxia bolii.

Tratamentul igieno-dietetic include măsuri complexe: repaus fizic, psihic, dietă echilibrată şi folosirea de alimente proaspete, dietetice şi bogate caloric, după testarea toleranţei individuale. Se vor evita conservele, alcoolul, condimentele şi automedicaţia. Sunt necesare dispensarizarea şi suportul psihologic.

Tratamentul medicamentos trebuie departajat pentru: formele fără markeri virali (HAI) şi formele cu markeri virali.

1. Formele fără markeri virali (HAI) pot beneficia de terapie imunosupresivă (monoterapie sau terapie combinată).

- Terapia combinată constă în asociere de prednison (2 mg/kg corp/zi) şi azatioprină (1-2 mg/kg corp/zi). Se începe cu doza de atac timp de 4-6 săptămâni, urmată de tratament de întreţinere, când se menţine doza de azatioprină, iar prednisonul se scade progresiv în 2-3 luni, trecându-se la terapia alternă (doză compatibilă cu TGP/TGO normale). Tratamentul este lung, necesită supraveghere, iar întreruperea poate anula remisiunea şi determină recidive (Czaja).
- Monoterapia presupune administrarea de prednison, ciclosporină, tacrolimus (FK 506), mofetil, steroizi noi (Budesonid), anticorpi anti-celule T sau peptide blocante HLA. Tratamentul de excepţie în decompensări rebele sau IH (insuficienţa hepatică) severă este transplantul hepatic.

2. Tratamentul formelor cu markeri virali: prednisonul şi imunosupresivele sunt contraindicate (potenţează replicarea virală), cu excepţia corticoterapiei iniţiale „primer" înaintea interferonului la copiii cu transaminaze normale (riscul decompensării) sau în cure scurte în manifestările sistemice imune.

Tratamentul antiviral se poate administra în monoterapie sau terapie combinată.

Condiţii de tratament:
- Semne clinice prezente, dar fără decompensări.
- Citoliză cu valori (ale enzimelor hepatice) cel puţin duble faţă de normal.
- PBH grad >2, stadiu <4.
- AgHBe pozitiv.
- ADN VHB pozitiv.
- HIV negativ.
- Mama AgHBs negativă.

Pentru HC VHB dozele şi schemele acceptate sunt:
- Interferon alfa 2a, 2b sau N, în doze de 5-10 MU. (milioane unităţi) × 3/săptămână, subcutanat sau intramuscular, timp de 16-24 săptămâni.
- În caz de eşec, recidivă sau factori predictivi de ineficienţă se pot folosi:
  - Timozina (hormon timic).
  - Interleukina 2, interleukina 12.
  - Analogi nucleozidici generaţia II (lamivudina 100 mg/zi oral, 1-2 ani) în monoterapie sau în combinaţie cu interferon.
  - Interferon beta.
  - Acid ursodeoxicolic (AUDC).

Pentru HC VHB asociată cu VHD:

– Interferon alfa 9 MU, × 3/săptămână, timp de 24-48 săptămâni.

Pentru HC VHC:

– Interferon alfa 3 MU. × 3/săptămână, 48 săptămâni sau terapie de inducţie cu INTα (intron alfa) 10 MU. zilnic 12 zile, apoi terapie de întreţinere în doză de 5 MU. × 3/săptămână, timp de 48 săptămâni.

Se preconizează terapia combinată interferon alfa plus ribavirină 10 mg/kg corp/zi în 2 prize orale pe toată durata interferonului. Răspunsul combinaţiei este mai bun şi durabil (chiar pentru genotipul 1b), care răspunde mai slab la interferon. Genotipul Ib (Simmonds) domină epidemiologic în ţara noastră.

Metodele alternative se folosesc pentru ameliorarea răspunsului la interferon alfa. Răspunsul la tratamentul cu interferon este prin seroconversie HBe la 25-40% pacienţi (47% dintre pacienţi în cazuistica noastră) şi seroconversie HBs la 20%, iar în HC VHC cu dispariţia viremiei şi răspuns biochimic susţinut în 20-30% cazuri. În cazul terapiei combinate, seroconversia HBe este de 50%, iar în hepatita C, răspunsul susţinut apare la 47% din cazuri. Alte opţiuni terapeutice cuprind acid ursodeoxicolic 10 mg/kg corp/zi sau 600 mg/m^2/zi sau AINS, vaccin terapeutic superantigenic pentru hepatita B, transplant medular de la imunizaţi pentru hepatita B, N-acetilcisteină, flebotomie etc. Sunt necesare însă studii clinice controlate.

Argumentele pentru începerea terapiei antivirale trebuie bine apreciate datorită efectelor secundare precoce şi tardive, a preţului foarte mare şi beneficiilor controversate. Riscul infecţiei cronice pe termen lung justifică însă aceste terapii, iar din experienţa acumulată putem aprecia o mai bună toleranţă a medicaţiei antivirale la copil în comparaţie cu adultul, factorii predictivi de răspuns bun fiind mai frecvenţi.

Tratamentul profilactic include profilaxia hepatitelor acute cu potenţial de cronicizare realizabilă prin:

- limitarea şi efectuarea corectă a tratamentelor injectabile, transfuziilor, albuminei umane, gamaglobulinelor;
- controlul virusologic al donatorilor;
- screening-ul gravidelor;
- vaccinarea antihepatitică B la nou-născuţi în primele 24 ore după naştere, datorită riscului epidemiologic al zonei.

Primo-vaccinarea se face în scheme diverse cu vaccinuri: Engerix B, Recombivax HB, Genhevac B, 10 μ la 0-1-6 luni intramuscular sau 0-1-2 luni pentru nou-născuţi din mame HBs pozitive sau 0-1-2-6 luni pentru cei cu deficit imun.

Imunoglobulinele specifice anti-VHB sunt utile în contaminări accidentale şi nou-născuţilor cu mame HBs pozitive în faza replicativă. Doza este de 0,05-0,07 ml/kg corp. Acestea se vor efectua concomitent cu vaccinarea.

Riscul transmiterii mamă-copil este mare pentru VHB, fiind de 80% dacă mamele sunt în fază replicativă şi 20% dacă mamele sunt în fază nereplicativă. Riscul se menţine la un nivel scăzut chiar în condiţiile vaccinării la naştere. Transmisia mamă-copil pentru hepatita cu virus C este mai mic, dar riscul trebuie reţinut pentru situaţiile în care mama are încărcarea ARN serică la nivele mari. Vaccinarea pentru virusul C nu este încă posibilă.

Evoluţie. Prognostic. Complicaţii. Evoluţia naturală este marcată de pusee de activitate şi perioade de remisiune. Fără tratament, ciroza se dezvoltă în 10-20 ani, în funcţie de etiologie. Chiar în condiţii de ameliorare clinicobiologică şi histologică, persistenţa markerilor virali B, D şi C prin integrarea virusului în genomul hepatocitar poate determina transformarea malignă (hepatocarcinom).

Sub tratament evoluţia este variabilă şi depinde de unii factori predictivi imuni, virusologici, precocitatea diagnosticului şi a instituirii terapiei.

CIROZA HEPATICĂ LA COPIL

Evelina Meraru

Definiţie. Ciroza hepatică reprezintă un complex simptomatic grav, determinat de leziuni progresive şi se pare ireversibile hepatice, cu distrucţia arhitecturii lobulare prin fibroză extinsă, regenerare nodulară şi afectare necroinflamatorie.

Determinismul bolii este multifactorial.

Etiologie. Este practic esenţială în evaluarea prognostică din raţiuni terapeutice şi aprecierea stadial-evolutivă (activă, inactivă). Morfologic poate fi micronodulară, macronodulară sau micromacronodulară (cea mai frecventă).

Principalele categorii etiologice sunt:

1. Cirozele postnecrotice.
2. Cirozele biliare.
3. Cirozele metabolice şi genetice.
4. Cirozele vasculare.
5. Cirozele nutriţionale.
6. Cirozele idiopatice (criptogenice).

1. Cirozele postnecrotice sunt cele mai frecvente şi complică leziunile hepatocelulare produse de virusurile hepatitice (VHB, VHD, VHC, VHGBC) de cauze virobacteriene ce au iniţiat o hepatită neonatală sau toxic-medicamentoasă.

Intervalul de instalare este variabil, dependent de o multitudine de factori (ai agenţilor etiologici şi ai gazdei); astfel, VHD agravează şi grăbeşte evoluţia unei infecţii cu VHB iar infecţia cu VHC produce într-un interval mai mare, dar mai frecvent, evoluţie cirogenă. Hepatita autoimună evoluează spre ciroză în funcţie de formă, vârsta de debut, precocitatea instituirii tratamentului.

2. Cirozele biliare apar în urma etiologiei diverse a sindromului colestatic cronic şi sunt dominate ca frecvenţă de atrezia căilor biliare (ACB) extrahepatice sau intrahepatice, hipoplaziile ductulare sindromatice (sindromul Alagille) şi în special cele nonsindromatice, chistul şi pseudochistul de coledoc, colestazele recurente familiale ş.a.

La copil, o cauză extrem de rară este ciroza biliară primitivă (prin inhibitori serici ai limfocitelor şi anticorpi antimitocondriali).

Anomaliile metabolice de sinteză ale acizilor biliari, prin efectele toxice ale produşilor aberanţi, pot determina ciroze biliare (greu de demonstrat).

3. Cirozele metabolice şi genetice (vezi capitolul 21, „Boli genetice şi boli de metabolism") apar prin:

- anomalii ale metabolismului glucidic – galactozemie congenitală, intoleranţă ereditară la fructoză şi glicogenoză tipurile III (Fabry Forbes), IV (Andersen);
- anomalii ale metabolismului lipidic (bolile Niemann-Pick, Gaucher, Wolman, boala Bassen-Kornzweig sau a-β-lipoproteinemia);
- mucopolizaharidoze (bolile Hurler şi Hunter);
- anomalii ale metabolismului Cu (boală Wilson), Fe (hemocromatoza primară sau secundară), coproporfirinelor (porfiria hepatică).

Alte cauze genetice, ca fibroza chistică, acidemia coprostanică, boala Byler, pot evolua spre ciroză.

4. Cirozele vasculare realizează sindrom de hipertensiune portală (HTP) datorită obstacolelor prehepatice, intrahepatice sau posthepatice.

Fiziopatologic, folosind ca reper circulaţia sinusoidală şi traiectul venă portă-sinusoid-sistem venos hepatic, HTP poate fi: *presinusoidală, sinusoidală şi postsinusoidală.*

Entităţile implicate sunt: cavernomul portal (intervenţii de cateterizare a venei ombilicale), tromboze porte, stenoze congenitale, compresiuni. Cirozele în evoluţie, fibroza hepatică congenitală, boala veno-ocluzivă, pericardita pot determina perturbări circulatorii, cu numeroase consecinţe grave.

5. Cirozele nutriţionale apar ca urmare a unor dezechilibre prelungite şi grave (malnutriţia) sau mai rar ca urmare a efectului intrauterin sau postnatal al alcoolului (sindromul alcool-fetal), unor alcaloizi toxici alimentari (ceaiuri), după intoxicaţii grave.

Patogenie şi fiziopatologie. Leziunile principale (moartea celulară, inflamaţia şi fibroza) se realizează printr-o patogenie complexă de citotoxicitate mediată imunologic sau prin efect direct toxic al acizilor biliari. Moartea celulară se produce prin necroză şi/sau apoptoză declanşată de virusuri, toxine, citokine, anomalii circulatorii.

Fibroza are la bază activarea unei „cascade fibrogenetice" cu originea în declanşarea reactivării celulei ITO perisinusoidale. Aceasta reprezintă sursa celulară a dezvoltării componentelor matrixului, colagenilor şi proteoglicanilor.

Acumularea subendotelială a colagenului realizează „capilarizarea" sinusoidului.

Modificările precoce pot fi reversibile, dar cele tardive sunt definitive şi ele asociază participarea complexă a numeroase citokine.

Regenerarea nodulară este o leziune secundară, compensatorie iniţial, care ulterior agravează hipoxia.

Hiperreactivitatea mezenchimal-imunologică este rezultatul intervenţiei factorilor etiologici şi răspunsului imun al structurilor hepatice.

Aceste modificări structurale grave determină:

- *hipertensiune portală* prin obstacol sinusoidal şi postsinusoidal precum şi alterarea aparatului sfincterian al arterei hepatice;
- *icter* cu patogenie complexă prin colestază şi uneori pusee hemolitice;
- *ascită şi edeme* care apar prin perturbări dinamice ale reglării electrolitice şi volemice datorită hipoalbuminemiei de sinteză, scăderii presiunii coloid osmotice, tulburărilor de distribuţie volemică, stării hiperdinamice circulatorii, hiperaldosteronis-

mului secundar cu retenţie de Na şi apă, activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Tablou clinic. Frecvenţa şi intensitatea simptomelor sunt în relaţie cu stadiul evolutiv (compensat sau decompensat vascular şi parenchimatos) al bolii.

Bolnavul este simptomatic şi are un aspect clinic sugestiv în perioada de stare:

• *răsunetul asupra stării generale* este relevat de iritabilitate, pesimism şi agravat de deteriorarea stării de nutriţie (malnutriţie şi nanism), emacierea maselor musculare, hipocratism digital, edeme ale membrelor;

• *semnele cutanate* sunt constante şi reprezentate de icter fluctuant, prurit tegumentar, xantoame şi xantelasme, steluţe vasculare şi angioame (mai rar); acneea şi eritemul palmoplantar sunt particulare copilului;

• *sindrom hemoragipar cutanat şi mucos* (gingivoragii, epistaxis, peteşii, echimoze);

• *semne digestive:*

– dureri abdominale, greţuri, vărsături;

– abdomen mărit de volum;

– circulaţie colaterală toracoabdominală;

– hepatosplenomegalie, cu consistenţă crescută sau hepatomegalie izolată a lobului stâng, ficat atrofic sus-situat, splenomegalie enormă;

– ascită moderată sau severă cu „semnul valului", matitate deplasabilă, hernie ombilicală;

– scaune acolice, steatoree, anorexie;

– hemoragii digestive superioare sau inferioare;

• *tulburări de osificare:*

– osteoporoză;

– rahitism;

• *anomalii cardiace şi pulmonare:*

– aritmii;

– hipertensiune pulmonară;

– sindrom hepatopulmonar;

• *anomalii renale:*

– oligurie;

– azotemie prin insuficienţă renală (IR);

– sindrom hepatorenal;

• *anomalii endocrine:*

– hipercorticism;

– amenoree;

– ginecomastie;

– pubertate întârziată;

– nanism hepatic.

Semne clinice de mare gravitate sunt:

• encefalopatia portal-hipertensivă;

• hemoragia digestivă prin ruptura varicelor esofagiene, gastropatie portal hipertensivă şi insuficienţă hepatică (deficit de complex protrombinic);

• infectarea lichidului de ascită;

• insuficienţa respiratorie gravă.

Tablou biologic şi explorări paraclinice. La debut şi în stadiile compensate funcţionalitatea hepatică poate fi normală, în contrast cu leziunile histologice severe. De obicei există o mare varietate de modificări biologice care atestă suferinţa hepatică.

• Sindromul hepatopriv este dominat de hiposerinemie (sub 30 g/l) şi deficit în complexul protrombinic (timp Quick prelungit). Fibrinogenul scade prin deficit de sinteză, dar şi prin componentă fibrinolitică.

• Scăderea colinesterazelor serice reflectă în ansamblu afectarea funcţionalităţii hepatice.

• Sindromul hepatocitolitic are aspecte similare hepatitei cronice active; trebuie menţionat că puseele de citoliză pot dispărea în insuficienţa hepatică acută prin epuizarea echipamentului enzimatic.

• Sindromul excretobiliar se manifestă prin hiperbilirubinemie predominant directă, subclinică sau clinică, în pusee sau persistentă, cu veritabil sindrom de colestază:

– hipercolesterolemie;

– hiperlipemie;

– fosfataze alcaline serice crescute (atenţie la posibila origine extrahepatică);

– 5'-nucleotidaza crescută (mare specificitate pentru colestază).

• Sindromul mezenchimal inflamator este tipic şi implică hipergamaglobulinemie, creşterea Ig serice A, G şi mai puţin M, teste de turbiditate serică modificate.

• Profilele serologice pentru markeri virali hepatitici vor fi urmărite ca şi în hepatitele cronice.

• Manifestările hematologice sunt importante şi apar prin hipersplenism sau deteriorarea funcţiei de „filtru antigenic" a ficatului:

– anemie macrocitară sau hemolitică. În ciroză sunt posibile şi pusee hemolitice, cu bilirubină indirectă mare şi test Coombs pozitiv;

– granulocitopenie şi eozinofilie;

– trombocitopenie.

Investigaţii biologice pentru stabilirea etiologiei:

– amoniemia (test evolutiv);

– glicemia;

– ceruloplasmina, cupremia şi cupruria;
– cromatografia acizilor aminaţi;
– mucopolizaharidele urinare;
– dozări enzimatice eritrocitare;
– porfirinele serice;
– determinarea α_1-antitripsinei;
– testul sudorii;
– examen oftalmologic (inel Kayser-Fleischer în boala Wilson).

Testele de funcţionalitate repetate în dinamică: BSP, colinesterazele serice, clearance-ul verdelui de indocianină şi formarea de MEGX – monoetilenglicinexilidină – după injectarea de lidocaină reprezintă un bun test de apreciere a supravieţuirii în stadiile finale (<12 luni dacă testul MEGX este <10 µg/l la 30 minute).

Este necesară determinarea alfa-fetoproteinei pentru riscul transformării maligne.

Investigarea funcţiei renale trebuie permanent efectuată pentru măsuri terapeutice (înaintea terapiei diuretice şi pentru aprecierea eficienţei ei în fazele de agravare):

– ureea, creatinina şi acidul uric pot creşte în fazele de anurie;
– hiperpotasemie (prin hiperaldosteronism);
– hiponatremie de diluţie;
– osmolaritatea urinară, modificată în funcţie de IR asociată sau sindrom hepatorenal;
– scăderea sodiului urinar.

Investigaţii paraclinice:

PBH este obligatorie şi relevă:

– leziuni de fibroză extinsă (stadiul 4) cu distrugerea arhitecturii lobulare normale;
– scorul necroinflamator este variabil (ciroză activă sau inactivă);
– noduli de regenerare;
– leziuni canaliculare;
– aspecte particulare etiologice şi patogenice (încărcare în Cu, Fe, celule specifice în bolile de stocaj, imunohistochimie pentru etiologie virală, corpi PAS+, apoptoză etc. (fig. 10.35, 10.36).

Imagistica în ciroze reprezintă un capitol modern şi extrem de util deoarece precizează în detaliu date despre hipertensiunea portală (gradient portocav peste 6 mmHg) necesare diagnosticului pozitiv şi diferenţial:

• *echografia convenţională cuplată cu Doppler* arată creşterea calibrului venei porte splenice şi mezenterice şi oferă date calitative şi cantitative privind fluxul portal (instabil iniţial apoi hepatofug).

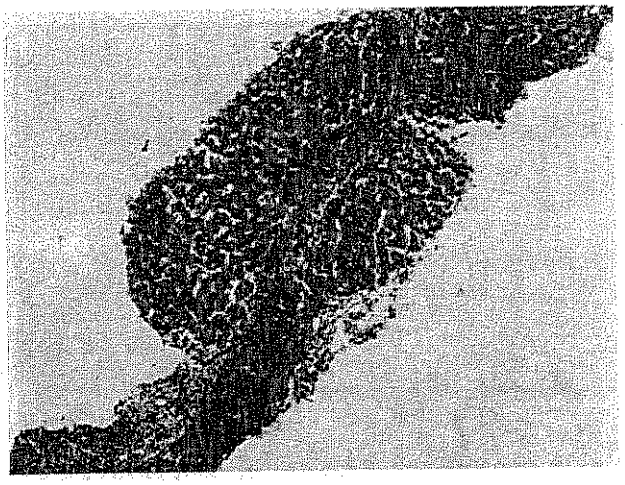


Fig. 10.35 – Ciroză hepatică. Aspect histologic (col. tricromic, ob. 10). Fibroză septală cu distorsiunea arhitecturii lobulare. (Colecţia Dr. Doina Mihăilă, Spitalul de Copii, Iaşi.)

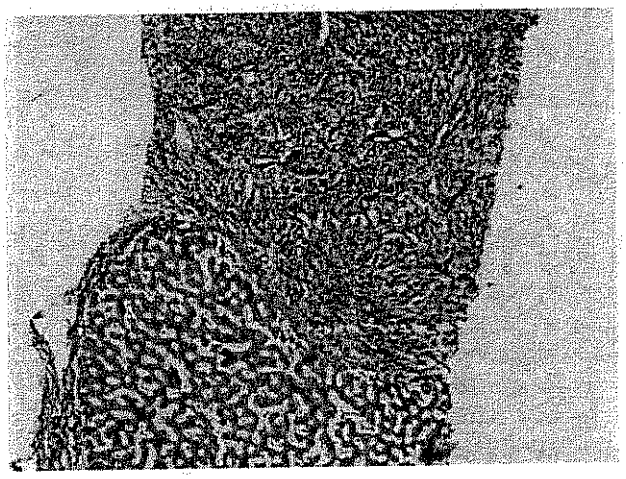


Fig. 10.36 – Ciroză hepatică cu proces avansat de fibroză. Aspect histologic (col. tricromic, ob. 10). (Colecţia Dr. Doina Mihăilă, Spitalul de Copii, Iaşi.)

Poate indica arterializarea hepatică, derivaţii venoase sistemice, repermeabilizarea venei paraombilicale în ligamentul falciform, anastomozele splenorenale, dilatarea coronarei gastrice şi alte căi mai rare de derivaţie. Echografia apreciază obiectiv dimensiunile hepatosplenice, ascita în cantităţi mici sau masive.

Sunt interesante semnele indirecte de hipertensiune portală (HTP) privind modificările colecistului (pereţi îngroşaţi şi dublu contur) (fig. 10.37, 10.38);

• *arteriografia selectivă* a arterei mezenterice superioare (depistează cavernoame, şunturi portocave);

Fig. 10.37 – Aspecte echografice ale colecistului în ciroza hepatică. Colecist cu pereţi dedublaţi, hipertensiune portală.

Fig. 10.38 – Aspecte echografice. Modificări colecistice în ciroza hepatică.

• *tranzitul baritat esogastric* (varice esofagiene submucoase);

• *endoscopia digestivă superioară* vizualizează leziunile esofagiene şi varicele care pot fi apreciate ca dimensiuni prin folosirea scorurilor; endoscopia de asemenea relevă gastropatia portal-hipertensivă şi permite terapia curativă şi profilactică a HDS (hemoragie digestive superioare) prin sclerozarea varicelor esofagiene;

• *explorarea imagistică (echo Doppler-pulsat şi color, TDM-angioscanner)* este necesară ca examen de bilanţ, în tehnicile de radiologie intervenţională şi bilanţ pregrefă înaintea transplantului hepatic.

Din păcate nu este încă accesibilă în mod curent, chiar diagnosticul HTP fiind făcut în multe servicii de prestigiu încă prin splenoportografie (extrem de invazivă);

• *laparoscopia* este utilă pentru obţinerea de fragment bioptic în cazul ficatului dur.

Diagnostic pozitiv. Implică existenţa datelor privind leziunea histologică hepatică, bilanţul privind HTP, date etiologice şi aprecierea stadiului evolutiv-biologic.

Diagnosticul diferenţial se poate face pentru principalele simptome, în mod special pentru cauzele HTP şi diversele forme etiologice:

• HTP prehepatică şi suprahepatică se elimină prin afectarea funcţionalităţii hepatice şi datele imagistice. Cea mai frecventă cauză de HTP înainte de 6 ani este determinată de patologia venei porte.

• Fibroza hepatică congenitală este sugerată de examenul histologic, HTP şi funcţionalitatea hepatică multă vreme normală, anamneză (vezi capitolul 10, „Fibroza hepatică congenitală").

• Polichistoza hepatorenală trebuie suspectată în cazul debutului atipic, apariţia colangitelor în pusee, afectare renală, echografii; CT abdominală confirmă formaţiunile chistice hepatice şi renale, anamneza pozitivă.

• Dilataţia chistică a căilor biliare (boala Caroli) debutează la adolescent cu HTP, iar echografic se descriu dilataţii ale căilor biliare intrahepatice.

• Tumorile hepatice sunt excluse clinic şi biologic prin existenţa contextului inflamator, imagistică şi α-fetoproteina serică.

Evoluţie şi complicaţii:

• Ascita agravează tabloul clinic prin:

– tulburări mecanice (presiune intraabdominală mare);

– infecţia spontană sau hematogenă cu pneumococ sau germeni enterici gramnegativi.

Diagnosticul infecţiei se face prin combinaţia următorilor parametri:

– cultură bacteriană la patul bolnavului imediat după paracenteză;

– pH ascitic < 7,3;

– polinucleare > 250/mm^3.

Necesită antibioterapie intensă şi iniţiată precoce.

• Insuficienţa hepatică acută poate surveni „spontan" sau este indusă de excesul de medicaţie:

– aspirină;

– paracetamol;

– medicaţie anticomiţială;
– teofilină (!);
– sedative.

• Complicaţii endocrine:
– intoleranţă la glucoză şi rezistenţă la insulină;
– tulburări de creştere;
– pubertate întârziată;
– ginecomastie.

• Probleme nutriţionale:
– malnutriţie şi hipovitaminoze;
– colestaza agravează malnutriţia prin sindrom de malabsorbţie

• Hemoragia digestivă superioară poate proveni din varice esofagiene sau prin sângerare difuză a gastropatiei. Este o mare urgenţă şi necesită terapie suportivă şi intervenţională.

• Complicaţiile renale sunt reprezentate de:
– hiperazotemie;
– oligurie;
– insuficienţă renală gravă.

Sindromul hepatorenal poate fi declanşat de infecţii, paracenteze, modificări vasomotorii locale.

• Encefalopatia hepatică (EH) este caracterizată prin alterarea conştienţei şi scăderea performanţelor mintale. Inhibiţia neuronală este mecanismul pivot al acestei disfuncţii cerebrale. Unitatea receptor GABA/RBZ (receptor benzodiazepinic) reprezintă complexul macromolecular implicat în apariţia EH, ca şi hiperamoniemia (sursele exogene şi endogene), alte neurotoxine (mercaptanii, fenobarbitalul şi acizii graşi cu lanţ scurt). Modificările clinice apar tardiv. EH trebuie depistată prin: EEG (unde theta şi trifazice ample) şi modificarea potenţialelor evocate somatosenzoriale.

Elemente prognostice. Un scor „ideal" pentru evaluare prognostică nu există. Testul respirator cu aminopirină[1] reflectă volumul parenchimatos integru; excreţia sodiului urinar şi rata filtrării glomerulare sunt buni predictori pentru supravieţuire.

Criteriile prognostice utilizate şi ca o clasificare sunt cele ale lui Child, Turcotte şi Pugh (tabelul 10.LI).

Tratament:

A. *Igieno-dietetic* – include repausul şi dieta. Acestea trebuie adaptate bolnavului după evaluarea gravităţii statusului nutriţional şi a etiologiei. Deficitul

[1] Se efectuează în aerul expirat; se apreciază demetilarea c-aminopirinei ca indicator al metabolismului microsomal hepatic.

TABELUL 10.LI

CRITERII PROGNOSTICE ÎN CIROZĂ
(după Child, Turcotte şi Pugh)

Child-Tutcotte	*A*	*B*	*C*
Bilirubină serică (g/dl)	< 2	2-3	> 3
Serumalbumine (g/dl)	> 3,5	3-3,5	< 3
Ascită	absentă	controlată	necontrolată
Tulburări neurologice	absente	minime	comă
Nutriţie	normală	mulţumitoare	caşexie
Pugh	***A***	***B***	***C***
Encefalopatie hepatică	–	1,2	3,4
Ascită	–	minimă	moderată
Bilirubină serică	1-2	2-3	> 3
Serumalbumine	3,5	2,8-3,5	< 2,8
Timp Quick (secunde de prelungire)	1-4	4-6	> 6

vitaminic şi în unele oligoelemente este important în apariţia complicaţiilor malnutriţiei.

Necesităţile nutriţionale sunt mari în special pentru proteine, dar sunt recomandate numai 3 g/kg/zi datorită riscurilor de declanşare a EH de către regimul hiperproteic.

Necesarul caloric are perceptele recuperării din orice malnutriţie (180-200 cal/kg/zi), dar, datorită anorexiei rebele, sunt necesare administrări de excepţie prin alimentaţie enterală sau parenterală. Se preferă formule elementale (Portagen), polimeri de glucoză (15 g/kg/zi), lipide (trigliceride cu lanţ mediu).

Nutriţia va fi adaptată colestazei, encefalopatiei, ascitei.

Regimul desodat şi restricţia de lichide sunt esenţiale în toate situaţiile.

B. *Medicamentos:*

• Administrarea vitaminelor liposolubile A, D, E, K şi mineralelor (Fe, Ca, Zn, seleniu, crom); este necesar un protocol în formele colestatice, care previn grave complicaţii nutriţionale.

• Tratamentul anemiei (substitutiv, cu masă eritrocitară, acid folic, vitamina B_{12}, fier).

• Tratamentul patogenic, antifibrozant:
– colchicina;
– D-penicillamina (300-500 mg/zi);
– prednisonul, 2 mg/kg/zi, cure intermitente;
– intron-A (INTα 2b cu efect antifibrozant hepatic dovedit);
– interferonul γ (efect antifibrozant sistemic);
– acidul ursodeoxicolic (Ursofalk) 600 mg/m^2/zi, în 3 prize;

– acidul L-azetidin-2-carboxilic (de perspectivă);
– β-aminopropionitrilul (de perspectivă).

• Tratamentul ascitei:

– regim desodat sau hiposodat şi restricţia de apă (dacă Na seric >135 mmol/l iar Na urinar >15 mmol/24 ore);

– diuretice (dacă Na seric este normal dar Na urinar <15 mmol/24 ore): spironolactona 3 mg/kg/zi în 3 prize; dacă nu este eficientă, după 4 zile se dublează doza (6 mg/kg/zi); eşec după 7 zile → se adaugă un diuretic tiazidic. Dacă se complică prin hiponatremie → restricţie de lichide (30-40 ml/kg/zi) şi stoparea diureticelor;

– expansiunea volemică prin PEV cu albumină umană 1 g/kg/zi plus furosemid 0,5-1 mg/kg i.v.;

– paracenteză in extremis;

– şunt peritoneovenos (se complică prin CID);

– dializă.

• Tratamentul hemoragiei digestive:

a) profilactic:

– evitarea aspirinei;

– administrare de protectoare ale mucoasei esogastrice;

– propranolol 1 mg/kg şi/sau isosorbid mononitrat;

– clonidină (α_2-agonist);

– octreotid (analog de somatostatin);

– scleroterapie iterativă la copii cu scor Child A şi B (mai puţine complicaţii ale manevrei decât la cei în clasa C);

– bandare variceală;

– şunt splenorenal distal;

b) curativ: necesită colaborare (gastroenterolog, terapie intensivă, chirurg, radiolog):

– stabilizarea hemodinamică (criterii importante: TA, Ht, debit urinar);

– evitarea aspiraţiei, comei, sepsisului, IRA;

– scleroterapia endoscopică;

– tratamentul farmacologic cu vasopresină (0,4 U./minut în 2 ore), somatostatină, Terlipressină sau octreotid;

– tamponada cu balon prin sondă Sengstaken-Blakemore sau Minnesota;

– şuntul portosistemic transjugular intrahepatic (TIPS) – metodă introdusă recent şi la copil;

– în eşecul sau imposibilitatea aplicării acestui algoritm, transsecţie esofagiană.

• Tratamentul encefalopatiei hepatice:

– evitarea hiperamoniemiei endo- şi exogene;

– restricţia proteică (substituire vegetală);

– evitarea anticonvulsivantelor;

– lactuloză şi lactitol (3-4 scaune moi pe zi prin administrare 30-50 ml soluţie/zi);

– neomicină p.o. 0,5-4 g/zi sau în clismă soluţie 1%;

– benzoat de sodiu (plus amoniac se elimină sub formă de hipurat);

– flumazenil (antagonist al benzodiazepinei);

– transplant hepatic.

Bibliografie

ALEXANDER J.M.G., WILLIAMS R.: Natural History and Therapy of Chronic Hepatitis B virus Infection. Am. J. Med. 1988; 85(2A):1559-1563.

BALISTRERI W.F.: Viral Hepatitis. Pediatr. Clin. North Am. 1988; 35:375-407.

BENHAMON J.P., ERLINGER S.: Maladies du foie et des voies biliares. Flammarion Médecine Sciences, 1990, p. 45-50, 76-82.

BISCEGLIE A.M. şi colab.: Antiviral therapy of chronic viral hepatitis. Am. J. Gastroenterol. 1990; 85(6):650-654.

BULIGESCU L.: Hepatitele cronice. Edit. Medicală, Bucureşti, 1976.

GARCIA G.M.D., KIM R., GENTRY M.D.: Chronic Viral Hepatitis. Med. Clin. North Am. 1989; 734:971-976.

GITNUICK G.: Hepatitis 1990. Scand. J. Gastroenterol. 1990; 25:113-117.

HOOFNAGLE J.H. M.D.: Chronic Hepatitis B. New Engl. J. Med. 1988; 323(5):337-339.

JONAS MAUREEN M.: Interferon–alfa for Viral Hepatitis. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1996; 23:93-106.

MIELI-VERGANI G.: Acute and chronic viral hepatitis. In Buts J.P. and Sokol E.M. (eds.): Management of Digestive, Liver Disorders in Infants and Children, 1993, p. 557-562.

MORARU EVELINA: Hepatita cronică la copil. Edit. Polirom Iaşi, Colecţia Bios, 1999, p. 511.

MOWAT A.P.: Liver disorders in childhood. Butterworths, London-Boston, 1987.

NELSON W.E.: Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Company, 1998.

ODIEVRE M., ALAGILLE D.: Hépatites chroniques de l'enfant. Essai de classification imunologique. Journées parisiennes de pédiatrie 1979; 93-108, 103-111, 243-244.

PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX D.: Hépatite a virus B: épidemiologie, étiologie, diagnostic, évolution, prognostic, principes du traitement. Rev. Prat. (Paris) 1992; 42(5):616-624.

POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D.: Icterele copilului: ictere cu bilirubină conjugată. Edit. Medicală, Bucureşti, 1990, p. 105-190.

POPESCU V.: Hepatologie. Curs litografiat I.M.F. Bucureşti, 1982.

QUINN P.G.: Chronic Liver Disease. In Gastrointestinal Diseases: Risk Factors and Prevention, 1997, p. 173-185.

ROY C., SILVERMAN A., ALAGILLE D.: Portal hypertension. In: Pediatrical Clinical Gastroenterology, ed. a 4-a. Mosby, 1995, p. 779-811.

SHERLOCK SHEILA: Diseases of the liver and biliary system. Blackwell Scientific Publications, 1990, p. 251-272, 281-302, 334-337, 407-408, 550-551.
SUCHY F.J.: Liver disease in children. Mosby, 1994.
THOMAS H.C., PATH M.R.C.: Hepatitis B viral infection. Am. J. Med. 1988; 02,85:(2A).
TRIVEDI P., MOWAT A.P.: Chronic Hepatitis. In Frederic J. Suchy (eds.): Liver Disease in Children. Mosby-Year Book Inc., 1994, p. 510-717.
ŢURCANU L., SIMEDREA I., TĂNASE D.: Bolile digestive la copil. Edit. Medicală, Bucureşti, 1988.

FIBROZA HEPATICĂ CONGENITALĂ

Ioan Gherghina

Fibroza hepatică congenitală (FHC) este o boală ereditară cu transmitere autozomal recesivă.

FHC este considerată astăzi ca o malformaţie ductală, oprirea în dezvoltarea canaliculelor biliare sau un proces impropriu de remodelare a canaliculelor biliare intrahepatice, care survine datorită unor factori încă necunoscuţi, genetici sau de mediu.

Histopatologie. Caracteristica esenţială a bolii, care permite recunoaşterea ei este aspectul histopatologic particular al ficatului.

Parenchimul hepatic este divizat în mod neregulat de prezenţa unor benzi de ţesut fibros, aflate cu precădere în spaţiile porte (fig. 10.39), în care se pot observa canale biliare dismorfice, de dimensiuni diferite (fig. 10.40), eventual dilatate chistic. Canalele biliare conţin frecvent în lumen mucus sau bilă îngroşată. Se mai poate observa o proliferare abundentă de canale biliare, fără elemente de displazie a acestora, în special la limita zonei de fibroză (fig. 10.41). Venele din spaţiul port pot să apară uneori mult dilatate şi cu peretele complet fibrozat. Celulele hepatice par a fi în întregime normale şi dispuse în coloane regulate. Lobulii hepatici pot fi uneori puternic comprimaţi, ceea ce face dificilă identificarea venei centrale şi/sau sublobulare respective, care sunt comprimate sau încorporate, dar lipsesc nodulii regenerativi.

Uneori se observă şi discrete infiltrate inflamatorii, care pot duce la confuzia cu hepatita cronică, dar ceea ce caracterizează boala este absenţa infiltratului inflamator pe majoritatea secţiunilor studiate. Excepţia o prezintă cazurile considerate rare, în care FHC este complicată cu colangita. În aceste cazuri, colestaza intrahepatică este însoţită de reacţie inflamatorie acută în jurul canaliculelor biliare displazice.

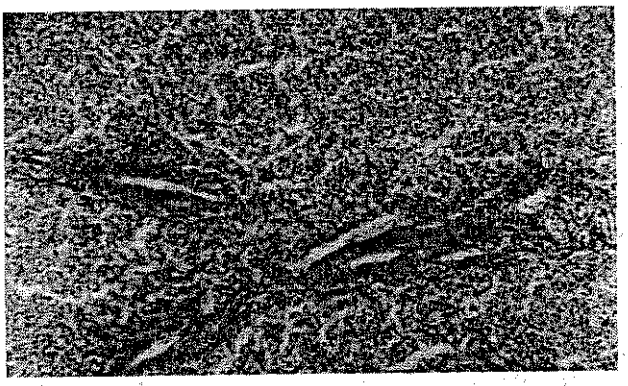


Fig. 10.39 – Fibroză hepatică congenitală. Secţiune histologică: parenchimul hepatic septat neregulat prin benzi de ţesut fibros situate cu precădere în spaţiile porte.

Fig. 10.40 – Fibroză hepatică congenitală. Secţiune histologică: canale biliare dismorfice cu dimensiuni diferite, unele dilatate chistic.

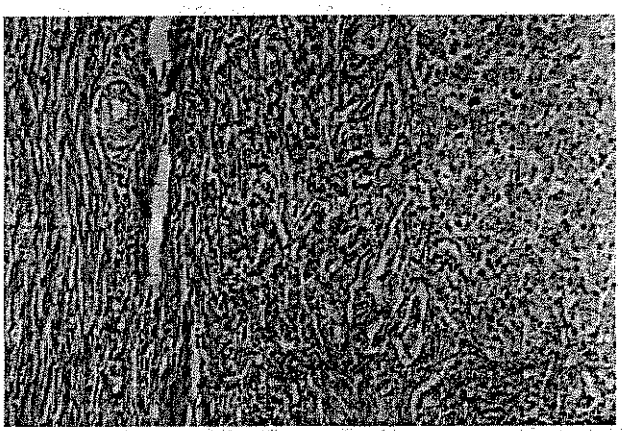


Fig. 10.41 – Fibroză hepatică congenitală. Secţiune histologică: proliferare abundentă a canalelor biliare, fără displazie, la limita zonei de fibroză, situată în stânga imaginii.

Macroscopic, ficatul este mărit de volum, de culoare albicioasă – sidefie, cu suprafaţa neregulată,

difuz nodulară, de „aspect cirotic", cu capsula îngroşată. La secţionarea ficatului, se constată o culoare palidă a acestuia, fără impregnare biliară, parenchimul hepatic are consistenţă crescută şi uneori este fragmentat insular, asemănător unei ciroze. În unele cazuri, se constată o dilataţie marcată a căilor biliare intrahepatice, în special în regiunea hilului hepatic, care sunt pline cu bilă groasă, închisă la culoare. Acestea au fost omologate drept boala Caroli de către unii practicieni.

În alte cazuri, mai rar, există şi o dilataţie a căilor biliare extrahepatice care poate merge până la aspectul de „chist de coledoc". O reducere atât a numărului, cât şi a calibrului ramurilor venei porte a fost de asemenea semnalată în unele cazuri de FHC.

La multe din cazurile raportate în literatură, fibroza ficatului a fost asociată cu anomalii renale, ca „medularis spongeosis" sau ca „boală polichistică tipul infantil" (vezi capitolul 11, „Boala multichistică renală").

Având în vedere că leziunile histopatologice ale ficatului caracterizează cel mai bine această boală, decisiv pentru diagnosticul FHC este aspectul histopatologic al ficatului, care se poate realiza pe fragmentul recoltat la puncţia biopsie hepatică, dar diagnosticul de certitudine se poate realiza numai pe fragment hepatic recoltat prin laparotomie, deoarece, deseori, este necesar să se studieze un număr mare de spaţii porte şi canalicule biliare sau, mult mai rar, modificările histopatologice pot fi restrânse la un singur lob. Boala poate surveni sporadic, dar a fost descrisă şi la fraţi, ceea ce demonstrează caracterul ereditar şi familial al bolii. Afectează în mod egal cele două sexe. În unele cazuri s-a semnalat consanguinitatea părinţilor.

Tablou clinic. Studiul clinic şi morfologic al unui număr de 21 observaţii clinice, ca şi datele din literatură ne-au permis scoaterea în evidenţă a unor particularităţi.

Debutul este în multe cazuri surprinzător şi sever prin hematemeza abundentă, alteori este insidios, cu instalarea lentă sau descoperirea la un examen clinic ocazional a unui sindrom hepatosplenomegalic, cu sau fără hipersplenism în care, de cele mai multe ori, investigaţiile uzuale nu confirmă diagnosticul de hepatită cronică şi care ulterior prezintă o evoluţie nefavorabilă, fie cu oprirea creşterii, respectiv stagnare ponderală, fie cu sindrom febril prelungit şi/sau recurent, cu semne clinice de hipertensiune portală prezente şi care se poate manifesta cu hematemeză abundentă ca accident major şi uneori fatal.

Durerile abdominale sunt rare, dar, când sunt prezente, de obicei sunt localizate în hipocondrul drept. Unele persoane rămân complet asimptomatice până la vârsta de adult tânăr, când pot prezenta hematemeză ca manifestare clinică de debut a bolii.

În perioada de stare, la examenul clinic, hepatomegalia este aproape constant prezentă. Când leziunea hepatică este dominantă, ea dă expresia clinică a bolii. Predomină hipertrofia lobului stâng, care se palpează bine în epigastru; într-un caz, fibroza hepatică congenitală a fost limitată numai la lobul stâng, lobul hepatic drept fiind normal histologic. Consistenţa ficatului este crescută, „ficatul dur" este prezent în toate cazurile. Splenomegalia însoţeşte de regulă hepatomegalia şi este de cele mai multe ori mărturia prezenţei sindromului de hipertensiune portală, care, împreună cu anomaliile căilor biliare şi participarea renală (neobligatorie) completează tabloul clinic al bolii.

Se consideră că, în general, dezvoltarea fizică a copilului nu este împiedicată în aceste cazuri, cu excepţia acelora asociate şi cu insuficienţă renală. Pe unele observaţii personale, am notat totuşi o stagnare ponderală, uneori importantă şi/sau prezenţa unui sindrom anemic, în condiţiile unor îngrijiri corecte.

Evoluţie. Diagnostic. Tratament. *Evoluţia* bolii este determinată de posibilitatea apariţiei a trei riscuri de complicaţii majore: *hipertensiunea portală* şi *colangita* cauzate direct de modificările anatomopatologice de la nivelul ficatului şi *insuficienţa renală* atunci când sunt asociate leziunile renale.

Hipertensiunea portală (HTP) este unul din riscurile majore ale bolii, atribuite compresiei ramurilor de origine ale venei porte de benzile de fibroză, FHC dovedindu-se a fi o a doua cauză ca frecvenţă (după ciroza hepatică) pentru sindromul de hipertensiune portală la copil, ceea ce a fost confirmat şi în cazuistica noastră.

HTP are ca expresie clinică şi paraclinică splenomegalia, însoţită sau nu de hipersplenism (trombocitopenie, anemie, neutropenie). Se însoţeşte şi de alte semne: circulaţie colaterală, hematemeză, melenă. Hemoragia digestivă superioară (HDS) prin ruperea varicelor esofagiene în multe cazuri este primul semn clinic al bolii. O particularitate este recurenţa HDS în FHC. Varicele esofagiene sunt cel mai sigur puse în evidenţă prin examenul endoscopic al esofagului. Splenoportografia poate demonstra malformaţii ale sistemului port, ca, de exemplu, multiple

duplicaţii bine conturate ale ramurilor intrahepatice ale venei porte sau transformarea cavernoasă a venei porte, ceea ce amplifică HTP şi apreciază totodată nivelul hipertensiunii portale. În unele cazuri, HTP a fost staţionară timp îndelungat la valori mici, ceea ce s-a datorat realizării unor şunturi portosistemice (gastrorenale sau splenorenale), spontane.

Tratamentul hipertensiunii portale la copii cu fibroză hepatică congenitală cuprinde măsuri medicale (cu rol de profilaxie a sângerarilor varicelor esofagiene) şi măsuri chirurgicale. Măsurile medicale se referă la interzicerea acidului acetilsalicilic (aspirina şi oricare medicament care conţine această substanţă) şi a doxiciclinei. Se recomandă pentru profilaxia primei HDS prin ruptura varicelor esofagiene în HTP propranolol, într-o doză suficientă pentru a scădea cu 25% rata frecvenţei inimii în repaus, ceea ce ar reduce riscul hemoragiei digestive şi chiar al mortalităţii în următoarele 24 luni după o HDS inaugurală. Se recomandă şi utilizarea la nevoie, chiar la domiciliu, în cazul declanşării hemoragiei masive, a tubului Sengstaken-Blakemore, cu dimensiunea adaptată la vârsta copilului şi care trebuie să fie la dispoziţia copilului din momentul stabilirii diagnosticului de HTP cu varice esofagiene evidenţiate la examenul endoscopic.

Restricţiile dietetice se referă la peştişorii care se consumă cu solzi şi aripioare.

Tratamentul chirurgical definitiv al HTP constă din realizarea şuntului portosistemic de tip mezocav sau de tip distal splenorenal, care are drept scop reducerea hipertensiunii portale şi prevenirea HDS prin ruptura varicelor esofagiene.

Obliterarea varicelor esofagiene prin scleroterapie sau prin ligatura acestora se practică în unele cazuri ca o măsură terapeutică „de urgenţă", menită să oprească temporar HDS, atunci când nu sunt întrunite toate condiţiile necesare pentru realizarea şuntului portosistemic sau eficienţa acestuia a fost compromisă prin apariţia unor complicaţii.

Anomalii ale căilor biliare: studiul căilor biliare intra- şi extrahepatice s-a efectuat prin colangiografie percutanată transhepatică, examenul cu ultrasunete şi tomografia axială computerizată. Pe lângă aspectul normal al căilor biliare intra- şi extrahepatice, observat în unele cazuri, au fost descrise şi o serie de anomalii: vezicula biliară mărită conţinând, eventual, multipli calculi biliari de dimensiuni mici, dilataţie segmentară sau totală a căilor biliare intrahepatice, anomalie parţială sau totală a sistemului căilor biliare, eventual şi structuri chistice focale de-a lungul canaliculelor biliare intrahepatice. În cazurile de fibroză hepatică congenitală, asociate cu dilataţia majoră a căilor biliare extrahepatice, pacienţii pot beneficia de rezecţia canalelor biliare extrahepatice, dilatate.

Al doilea risc major după HDS este riscul *colangitei,* care poate evolua acut sau cronic uneori sub forma unui sindrom febril prelungit care necesită tratament cu antibiotice. În unele cazuri, colangita a marcat debutul clinic al fibrozei hepatice congenitale. Dacă în tabloul clinic al FHC există şi febră, trebuie să suspectăm colangita. Unele cazuri, estimate la 10% din totalul copiilor cu FHC, au evoluţia marcată de colangită trenantă şi/sau recurentă, cu formare de microabcese intrahepatice şi ciroză biliară. Pentru aceştia, transplantul hepatic reprezintă o eventualitate terapeutică, dacă bolnavii nu au şi insuficienţă renală asociată.

Participarea renală este frecventă în FHC, fiind asociată virtual în toate cazurile. În multe cazuri însă nu are expresie clinică. Din acest motiv, investigaţia renală, inclusiv urografia, echografia şi examenul computer-tomografic, este obligatorie în FHC. Evoluţia bolii renale, atunci când există, este al treilea element de prognostic în FHC după HTP şi angiocolită.

În unele cazuri, participarea renală uşoară sau moderată poate fi evidenţiată prin retenţie azotată, proteinurie, hematurie, scăderea capacităţii de concentrare şi prin apariţia hipertensiunii arteriale (HTA). Mai târziu, în evoluţie, boala renală poate domina tabloul clinic până la 25% din cazuri.

Transplantul renal poate fi opţiunea terapeutică pentru formele în care predomină insuficienţa renală cronică. În unele cazuri considerate rare (chiar excepţionale), poate fi necesar transplantul de ficat şi rinichi concomitent.

Boala Caroli poate fi considerată o variantă a FHC în care predomină ectaziile comunicante, nonobstructive şi dilataţiile chistice focale ale canaliculelor biliare intrahepatice. Benzile extensive de ţesut fibros, caracteristice pentru FHC, sunt însă absente în boala Caroli (fig. 10.42 şi 10.43).

Prognostic. Funcţia hepatică rămâne în general nealterată, cu excepţia cazurilor complicate cu colangită. Aşa se explică de ce investigaţiile arată de cele mai multe ori doar o creştere moderată a fos-

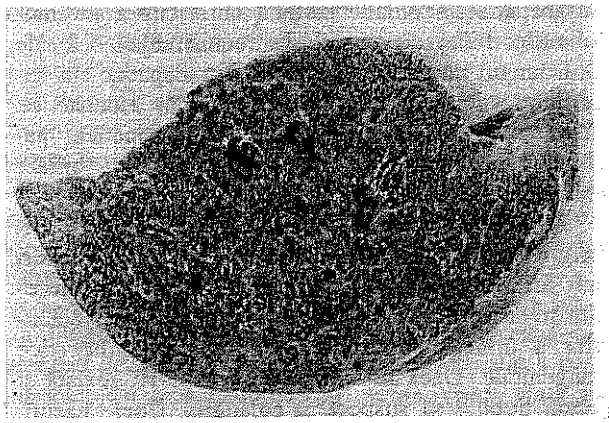


Fig. 10.42 – Boala Caroli, aspect macroscopic al ficatului la un sugar în vârstă de 6 luni. Se constată fibroză hepatică, dilataţii chistice ale canalelor biliare intrahepatice. (Colecţia Dr. Carmen Ciofu.)

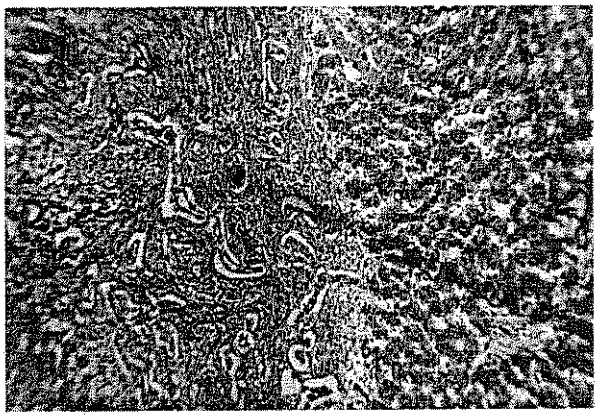


Fig. 10.43 – Boala Caroli, aspect histologic. Fibroză portală importantă – stânga imaginii, cu proliferare abundentă a canaliculelor biliare, la acelaşi caz din figura precedentă. (Colecţia Dr. Carmen Ciofu.)

fatazelor alcaline serice şi a gama-glutamil transpeptidazei.

Transaminazele rămân de regulă normale. La cazurile complicate cu colangită, aceste teste biochimice se alterează.

Riscul major imediat este reprezentat de HTP de tip presinusoidal, dezvoltată în cadrul FHC şi care poate determina decesul prin HDS în ciuda unei funcţii hepatice practic normale. Realizarea cu succes a unui şunt portosistemic funcţional permite majorităţii pacienţilor o viaţă practic normală şi pe termen lung, cum au demonstrat-o în special cazurile pediatrice.

În aproximativ 25% din cazuri, decesul este determinat de insuficienţa renală cronică. Pacienţii care prezintă repetate episoade de colangită, din care unele pot evolua subclinic, pe lângă riscul infecţios şi cel al insuficienţei hepatice prin ciroză biliară, mai pot dezvolta tardiv şi carcinoame cu punct de plecare canaliculele biliare.

Observaţiile clinice de FHC raportate la adult sugerează că pacienţii pot atinge vârsta adultă.

Bibliografie selectivă

ALAGILLE D., ODIEVRE M.: Hypertension portale. In Alagille D., Dumitru D., Odievre M. (eds.): Maladies du foie et des voies biliares chez l'enfant. Flammarion Médecine Science, Paris, 1978, p. 203-228.

ALVAREZ F., BERNARD O., BRUNELL F., HADCHOVEL M., LEBLANC A., ODIEVRE M., ALAGILLE D.: Congenital hepatic fibrosis in children. J. Pediatr. 1981; 99:370-275.

BAYRAKTAR YUSUF MD1, BALKANCI FERHUN MD2, KAYHAN BURHAN MD1 şi colab.: Congenital hepatic Fibrosis Associated with Cavernous Transformation of the Portal Vein. URL: HYPERLINK http://www.1gsc gr13c.html
Last modified & - Jul – 98 – page size 4K – in English (Translate) Alta Vista: Congenital hepatic fibrosis. Electronic Journal.

BERGSTEIN M.J.: Autosomal Recessive Polycistic Kidney Disease. In:Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co. 1996, p. 1152-1154.

BOYLE T.J.: Portal hypertensions. In Gellis (and) Kagan's Current Pediatric Therapy, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co., 1996, p. 256-258.

CARLIER J.C., MARTELLI H., DUCAT B., ALAGILLE D.: Aspects médicales de l'hypertension portale de l'enfant – études retrospectives sur 282 observations 1954-1981. Chir. Pédiatr. 1982; 23:3.

CAROLI J., SOUPAVIR R.N., KOSSA KOWSKI J., PLOCKER L.: La dilatation polykistique congénitale des voies biliaires intrahépatique. Essai de classification. Sem. Hôp. Paris 1958; 34:128.

CELLO J.P., GRENDELL J.H., CRASS R.A. şi colab.: Endoscopic sclerotherapy versus portocaval shunt in patients with severe cirrhosis and acute variceal hemorrhage. Long Term follow-up. New Engl. J. Med. 1987; 316:11-15.

D'AGATA D.I., KLEINMAN E.R.: Disorders of the biliary tree. In: Gellis Kagan's Current Pediatric Theraphy, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co. 1996, p. 259-260.

DONOVAN T.J., WARD M., SHEPHERD W.: Evaluation of endoscopic sclerotheraphy of esophageal varices in children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1986; 6:696-700.

GANG D.L., MERRIN J.T.: Infantile polycystic disease of the liver and kidneys. Clin. Nephrol. 1986; 25:28-36.

GRACE N.D., CONN H.O., RESNICK R.M. şi colab.: Distal splenorenal v.s. portal-systemic shunts after hemorrhage from varices: a randomized control trial. Gastroenterology 1988; 8:1475-1481.
HOSKING S.W., KENNEDY M.J., SEDDON I. şi colab.: The role of Propranolol in congestive gastropathy of portal hypertension. Hepatology 1987; 7:437-441.
MARIN M., IANCU C., CHIRA O., SPARGHEZ Z., DUMITRA D., TANTAU M., BADEA R., CÂMPEANU A.: Caroli's Disease Complicated by Biliary Lithiasis and Cholangitis. A case Report. Roum. J. Gastroenterol. 1998; 7(1):60-63.
MARTELLI H., CARLIER J., DUEAT B., ALAGILLE D., VALAYER J.: Le traitement chirurgical de l'hypertension portale – études retrospectives sur 157 observations 1954-1981. Chir. Pédiatr. 1982; 23:3.
OTTO J.B., BUTS J.P., VAN CRAYNEST M.P., DEMEYER R.: Kyste du cholédoque – un caz avec dilatation des vois biliaires intrahépatique et fibrose hépatique congénitale. Helv. Pediatr. Acta. 1980; 35:289.
PAQUET K.J., FEUSSNER H.: Endoscopic sclerosis and esophageal baloon tamponade in acute hemorrhage from esophagogastric varices: a prospective controlled randomized trial. Hepatology 1985; 5:580-587.
ROY C.C., SILVERMAN A., ALAGILLE D.: Congenital hepatic fibrosis. Pediatr. Clin. Gastroenterol, ed. a 4-a. Mosby Company, 1995, p. 796-801.
SCHMIDT M.: L'hypertension portale de l'enfant – étude multicentrique. Chir. Pédiatr. 1982; 23:3a.
SUCHY J.F.: Portal Hypertension and Varices. In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co., 1996, p. 1155-1157.
SUCHY J.F.: Cystic Diseases of the Biliary Tract and Liver In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co., 1996, p. 1152-1154.
TSUCHIDA Y., SATO T., SANJO K., ETOH T., HATA K., TERAWAKI K., SUZUKI I., KAWARASAKI M., IDEZUKI V., NAKAGOME Y., SHIRAKI K.: Evaluation of long term rezult of Caroli's disease: 21 years observation of a family with autosomal dominant inheritance, and review of the literature. Hepatogastroenterology 1995; 42:175-181.

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ (HTP) LA COPIL

Nicolae MIU

Definiţie. Definiţia HTP este *hemodinamică:* ea corespunde unui gradient de presiune superior la 6 cmH_2O între sinusoidul hepatic şi vena cavă inferioară sau unui gradient superior la 15 cmH_2O între sistemul port şi sistemul cav. În practică se consideră ca patologică o presiune portală superioară la 20 cmH_2O.

Fiziopatologie. Consecinţele unei hipertensiuni portale sunt comparabile la copil cu cele de la adult. Cu toate acestea, circumstanţele revelatoare, etiologia, logica, diagnosticul, istoria naturală şi metodele terapeutice pot fi diferite.

HTP este *excepţional secundară* unei creşteri a fluxului sanguin hepatic, rezultând în acest caz din fistule arteriovenoase.

În mod obişnuit, hipertensiunea portală se dezvoltă în amonte de un obstacol localizat pe: un trunchi ori ramurile extrahepatice ale venei porte (hipertensiunea prehepatică); circulaţia din interiorul parenchimului hepatic (hipertensiunea intrahepatică); venele suprahepatice, vena cavă inferioară sau atriul drept (hipertensiunea suprahepatică).

Oricare ar fi sediul obstacolului, hipertensiunea se repercutează asupra patului vascular, unde se dezvoltă, ducând la: dilataţie venoasă; splenomegalie, cu consecinţe funcţionale (hipersplenism); transsudaţie peritoneală, responsabilă de ascită; fluxul portal „încearcă" să înconjoare obstacolul, ducând la „evidenţierea" anastomozelor portocave, în mod normal nefuncţionale, care se vor dezvolta şi se vor dilata.

Aceste *anastomoze (şunturi portocave)* sunt:

1. *Şuntul gastroesofagian.* Fluxul portal îşi inversează sensul, fiind dirijat spre vena cavă superioară prin: venele gastrice scurte, vena splenogastrică, vena gastrică posterioară, coronara stomahică şi ajunge în vena cavă superioară: în dreapta – prin vena azygos, şi în stânga – prin vena hemiazygos superioară.

De asemenea, există şunturi între colateralele gastroesofagiene şi venele diafragmului. Colateralele esofagiene submucoase, prin ruperea lor, sunt asociate cu un risc crescut de sângerare gastrointestinală; există însă multiple anastomoze între venele esofagiene submucoase şi venele periesofagiene.

2. *Şunturi rectale.* Fluxul portal este dirijat prin acest şunt spre vena cavă inferioară. Acest tip de circulaţie colaterală este foarte frecvent întâlnit la adult, la copil fiind observat mai rar; totuşi, hemoragii din varicele rectale (hemoroizi) au fost citate şi la copil.

3. *Şuntul gastrofrenocapsulorenal.*

4. *Colateralele parietoperitoneale.* Sunt localizate în zona de contiguitate a organelor tractului digestiv cu organele retroperitoneale.

5. *Şunturile portoombilicocave.* Sunt frecvent întâlnite la copiii cu obstacol intrahepatic şi nu se întâlnesc niciodată la pacienţii cu blocaje prehepatice.

Cu cât copilul este mai mic, cu atât se dezvoltă mai multe colaterale hepatofuge (pe lângă şunturile gastroesofagiene) care dirijează fluxul sanguin portal – cu presiune crescută – spre sistemul cav, care are o presiune joasă; aceasta explică evoluţia particulară a şunturilor hepatofuge în funcţie de vârstă. Unii copii, care iniţial au avut dezvoltată o circulaţie hepatofugă doar prin şunturi gastroesofagiene, în cursul evoluţiei pot dezvolta alte şunturi hepatofuge, scăzând astfel presiunea venoasă gastroesofagiană şi – în consecinţă – scăzând riscul hemoragiei gastroesofagiene prin ruptura varicelor esogastrice. Acest tip de evoluţie a circulaţiei hepatofuge este întâlnit în special la copil. Odată cu apariţia şi aplicarea metodelor de scleroterapie a varicelor esofagiene, prin blocarea acestui tip de şunt, varicele gastroduodenale şi gastropatia congestivă (portală) au devenit o problemă din ce în ce mai frecventă.

Aceste anastomoze pot fi: unele, *favorabile* (derivaţiile parietale par a se putea „dezvolta" mult mai puţin important la copil, comparativ cu adultul); altele, *patogene* (anastomoze gastroesofagiene) realizând varicele submucoase, capabile să se *rupă.*

O problemă importantă de fiziopatologie, pentru aplicarea unui tratament, cel puţin paliativ al hipertensiunii portale din ciroză (luată ca prototip), este cunoaşterea mecanismelor principale ale retenţiei hidrosodate, ceea ce poate fi sintetizat în figura 10.44.

Etiologie:

1. *Hipertensiunea portală de cauză prehepatică:*

1.1. Obstrucţia venei porte: 1.1.1. Tromboza venei porte sau transformarea cavernoasă a acesteia; 1.1.2. Idiopatică; 1.1.3. Malformativă; 1.1.4. Omfalită; 1.1.5. Cateterizarea venei ombilicale; 1.1.6. Infecţii intraabdominale; 1.1.7. Intervenţii chirurgicale în zona hepatică a portei; 1.1.8. Septicemie; 1.1.9. Traumatisme; 1.1.10. Ulcer duodenal; 1.1.11. Pancreatită; 1.1.12. Boli maligne; 1.1.13. Adenopatii retroperitoneale; 1.1.14. Deshidratare acută (prin diaree); 1.1.15. Tromboza venei splenice (hipertensiune portală segmentară).

1.2. Flux portal crescut: 1.2.1. Fistula arteriovenoasă.

2. *Hipertensiune portală de cauză intrahepatică:*

2.1. Boli hepatocelulare: 2.1.1. Hepatite virale acute şi cronice; 2.1.2. Ciroză; 2.1.3. Fibroză hepa-

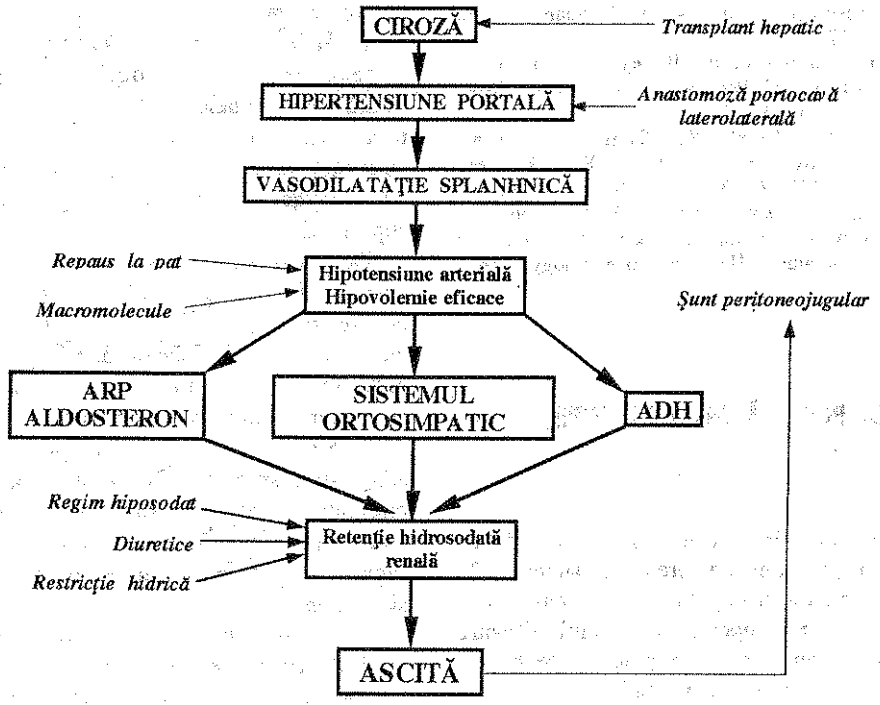


Fig. 10.44 – Principalele verigi fiziopatologice ale retenţiei hidrosodate în hipertensiunea portală.

tică congenitală; 2.1.4. Boală Wilson; 2.1.5. Deficit de alfa$_1$-antitripsină; 2.1.6. Glicogenoză tip IV; 2.1.7. Hepatotoxicitate; 2.1.7.1. Medicamente – Metotrexat; 2.1.7.2. Nutriţie parenterală.

2.2. Boli ale tractului biliar: 2.2.1. Atrezie biliară extrahepatică; 2.2.2. Fibroză chistică; 2.2.3. Chist de coledoc; 2.2.4. Colangită sclerozantă; 2.2.5. Paucitatea ductelor biliare intrahepatice.

2.3. Hipertensiune portală idiopatică.

3. *Hipertensiune portală de cauză suprahepatică (obstrucţie postsinusoidală):*

3.1. Boala venooclu zivă.

3.2. Sindromul Budd-Chiari.

3.3. Pericardita constrictivă.

Obstrucţia prehepatică. Obstrucţia axului splenoportal duce la constituirea unui cavernom prin „dezvoltarea" căilor suplinitoare în pediculul hepatic (venele parabiliare). Aceste vene se dilată, devin tortuoase şi realizează o veritabilă reţea de aspect angiomatos, dar care este oricum insuficientă pentru a drena ansamblul circulaţiei splanhnice.

Obstrucţia axului splenoportal este legată fie de o tromboflebită, fie este idiopatică.

Tromboflebita poate avea mai multe origini: omfalita neonatală; cateterismul venos-ombilical, a cărui patogenicitate este cu atât mai accentuată, cu cât cateterul este instalat mai tardiv, dacă extremitatea sa este blocată într-o ramură a venei porte, cu cât este menţinut mai mult timp, cu atât soluţiile pefuzate sunt mai agresive pentru endoteliu (soluţii hipertonice, alcalinizate sau fracţiuni coagulante); supuraţia abdominală (apendicita !); intervenţia chirurgicală (splenectomia !); deshidratarea acută prin diaree (!); infecţia neonatală.

Repermeabilizarea anarhică a unui tromb poate participa la aspectul morfologic al cavernomului.

Cel mai adesea însă nu se stabileşte nici o cauză precisă a obstrucţiei portale, în acest caz fiind denumită „idiopatică".

Originea malformativă este excepţională. Aceasta poate intra în discuţie bazându-se pe aspectul obstacolului splenoportal (diafragm) sau pe existenţa anomaliilor asociate (cardiovasculare sau viscerale). Pe plan practic, deşi este vorba de o eventualitate rară, posibilitatea unei asemenea etiologii trebuie să conducă la căutarea unei malformaţii vasculare, cu posibilitatea efectuării unei intervenţii chirurgicale de derivaţie.

Obstrucţiile prehepatice realizează o hipertensiune portală fără insuficienţă hepatocelulară.

Obstrucţia intrahepatică:

1. Ciroza. Evoluţia unei ciroze este cel mai adesea cauza genezei acestui tip de hipertensiune portală, care este o consecinţă tardivă a compresiei venelor de către nodulii de regenerare (bloc postsinusoidal) (vezi „Ciroza hepatică la copil", capitolul 10).

– Ciroza postnecrotică: evoluează după o hepatită cronică activă (se poate spera că prin metodele terapeutice actuale frecvenţa evoluţiei cirogene va fi redusă) sau după o mononucleoză infecţioasă (!).

– Cirozele metabolice: sunt observate în: deficitul de α_1-antitripsină, tirozinoza congenitală, glicogenoza tip IV, boala Wilson (care reprezintă o contraindicaţie a derivaţiei chirurgicale din cauza riscului de agravare a manifestărilor neurologice).

– Ciroza secheiară: după chimioterapia unei histiocitoze.

– Ciroza biliară prin anomalie a căilor biliare extra- sau intrahepatice:

• *Paucitatea căilor biliare interlobulare,* care cuprinde vechile entităţi descrise sub numele de: atrezia biliară intrahepatică; hipoplazia biliară intrahepatică; hipoplazia căilor biliare interlobulare; hipoplazia ductulară; paucitatea ductulară; paucitatea căilor biliare intrahepatice.

Termenul actual acceptat este din punct de vedere histologic definit ca o diminuare semnificativă a raportului numărului de căi biliare interlobulare comparat cu numărul spaţiilor portale examinate. Acest raport este totdeauna inferior la 0,4 în paucităţile interlobulare, în timp ce el are o valoare normală de la 1 la 4 la sugarul normal.

Două tipuri de paucitate a căilor biliare interlobulare pot fi observate ca o cauză a colestazei intrahepatice în perioada neonatală:

– Paucitatea de tip sindromatic.

– Paucitatea de tip nonsindromatic.

Paucitatea de tip sindromatic este mai frecventă, diagnosticul fiind uşurat dacă există un facies caracteristic al sugarului.

Asocierea malformaţiilor: vertebrale (vertebre în „aripi de fluture"), cardiovasculare (mai ales stenoză periferică a arterei pulmonare), oftalmologice (embriotoxon posterior) constituie un foarte bun ajutor diagnostic.

În general, colestaza cronică secundară acestui tip de paucitate a căilor biliare interlobulare este slab fibrogenă, chiar după mai mulţi ani de evo-

luţie, ciroza şi hipertensiunea portală (secundare) apărând relativ rar.

Această paucitate sindromatică are o incidenţă familială, cu prezenţa frecventă a formelor complete sau incomplete la mai mulţi fraţi, respectiv membri ai familiei. Modul de transmitere este autozomal dominant.

Paucitatea de tip nonsindromatic se prezintă la 1/2 din bolnavi sub forma unei colestaze incomplete, care debutează în primii ani de viaţă.

Testele de laborator şi pruritul sunt absolut asemănătoare cu cele de la pacienţii care prezintă o paucitate sindromatică. În schimb, biopsia ficatului arată, în afară de paucitatea interlobulară, frecvenţa unei fibroze portale mai mult sau mai puţin accentuate.

Aceste paucităţi nonsindromatice pot fi secundare agresiunilor multiple ale ficatului, de origine virală sau metabolică: citomegalovirusul, rubeola, deficitul de α_1-antitripsină, creşterea serică a acidului trihidroxicoprostanic, trisomia 21 sau trisomia 13-14 au fost semnalate în numeroase cazuri.

Paucitatea nonsindromatică are un prognostic sever: aproximativ 1/2 dintre pacienţi dezvoltă ciroză şi hipertensiune portală şi prin insuficienţă hepatică mor mai repede sau mai târziu, dar în copilărie.

- *Chistul de coledoc.*
- *Stenoza congenitală a coledocului.*

La aceste tipuri de ciroză biliară se adaugă încă două, a căror frecvenţă pare să crească în ultimii ani:

- *Cirozele biliare multifocale din fibroza chistică.* Din cauza alungirii progresive a supravieţuirii prin ameliorarea terapiei respiratorii, riscul evoluţiei cirogene este de 5-10%.
- *Atrezia căilor biliare după „restaurare" postoperatorie a fluxului biliar.* Hipertensiunea portală din ciroze se însoţeşte de insuficienţă hepatocelulară, a cărei intensitate variabilă este un element foarte important de prognostic, separându-se trei grupe:

– grupa A, cu prognostic bun, deoarece suferinţa hepatocelulară este discretă;

– grupa B, intermediară;

– grupa C, în care prognosticul este sever, deoarece interesarea hepatocelulară este majoră.

2. Hipertensiunea portală necirogenă din hepatopatiile (hepatitele) granulomatoase: tuberculoza ficatului; sarcoidoza hepatică (boala Boeck); sifilisul hepatic (inclusiv sifilisul congenital); actinomicoza ficatului; hepatita tifică şi paratifică; reumatismul; mycosis fungoides; febra Q; mononucleoza infecţioasă; hepatita cu virus hepatitic B, prin intervenţia CIC depuse „periportal", intrahepatic şi altele.

3. Fibrozele hepatice. Un număr de obstacole intrahepatice presinusoidale sunt legate de o fibroză a spaţiilor porte (spaţiile Kiernan), aşa cum realizează schistosomiaza hepatică sau „fibroza portală" de origine necunoscută observată în India.

În Europa, fibroza hepatică congenitală este exemplul clasic de bloc presinusoidal. Aceasta asociază o fibroză pulmonară şi o displazie biliară a spaţiilor porte. S-a observat, de asemenea, o dedublare a ramurilor intrahepatice ale venei porte, realizându-se o adevărată displazie venoasă asociată unei displazii biliare. Etiologia este necunoscută. Boala poate fi familială şi se poate transmite după modul autozomal recesiv sau sporadic. Ea realizează o hipertensiune portală cu hepatomegalie şi fără alterare hepatocelulară.

În 25-50% dintre cazuri, leziunile hepatice sunt asociate unor leziuni tubulare renale, care trebuie totdeauna căutate.

În plus faţă de problemele legate de hipertensiunea portală, prognosticul este condiţionat de riscurile angiocolitei grefate pe căile biliare dilatate şi de gradul interesării funcţiei renale.

4. Colangitele sclerozante ale copilului. Colangitele sclerozante sunt caracterizate prin leziuni fibroase şi inflamatorii ale căilor biliare intra- şi extrahepatice.

La adult, colangitele sclerozante sunt, aproape la 1/2 din cazuri, asociate unei boli inflamatorii a tubului digestiv, cu componentă autoimună.

Această afecţiune poate fi, în aparenţă, primitivă (primară) la sugar, în timp ce la copiii mai mari ea este secundară unor afecţiuni digestive autoimune (colita ulceroasă sau boala lui Crohn) sau deficitelor imune secundare (histiocitoza X) sau primare (primitive).

Echotomografia şi scanografia nu sunt de un mare ajutor în stabilirea diagnosticului. Doar colangiografia percutanată transhepatică sau endoscopia biliară retrogradă (ERCP) pot arăta imagini caracteristice de stenoză şi de dilataţii ale arborelui biliar extra- şi intrahepatic.

Examenul histologic al ficatului arată, în ordine descrescândă a frecvenţei, următoarele modificări: fibroză portală; „proliferare" a canaliculelor biliare

(foarte rar o „rărire" a acestora); semne de pericolangită („manşon" fibros sau inflamaţie).

Evoluţia tuturor cazurilor este în mod obişnuit spre ciroză, decesul datorându-se cel mai frecvent hipertensiunii portale şi insuficienţei hepatocelulare, care se produc în timp variabil.

Tratamentul specific al bolii asociate nu a reuşit evitarea progresiei suferinţei hepatobiliare.

Transplantul hepatic este apreciat, la ora actuală, ca singura soluţie terapeutică satisfăcătoare, exceptând cazurile cu deficit imun.

Obstrucţia suprahepatică. Excepţională ca etiologie în geneza unei hipertensiuni portale a copilului, obstrucţia cronică a sistemului venos se datorează în esenţă următoarelor 3 cauze:

1. *Boala venoocluzivă.* Este legată de alcaloizii hepatotoxici ai pirolizidinei; ei realizează o endoflebită a ramurilor intrahepatice ale venelor aferente. Intoxicaţia este de origine alimentară şi sugarii pot fi intoxicaţi prin laptele de mamă. Un element de orientare poate fi furnizat de apariţia mai multor cazuri într-o comunitate care trăieşte în zonă de endemie: Jamaica, Egipt, Antile.

2. *Sindromul Budd-Chiari.* Este consecinţa obstrucţiei venelor suprahepatice cu sau fără interesarea venei cave inferioare, rezultând dintr-o: tromboză, iradiere, tumoră hepatică, blocaj neoplazic al venei cave inferioare, la adolescente, după utilizarea de contraceptive.

3. *Pericardita constrictivă.* Hipertensiunea portală de origine suprahepatică se însoţeşte de hepatomegalie, de ascită şi, cel puţin la debut, de absenţa disfuncţiei hepatice (biopsia hepatică arată stază sanguină centrolobulară).

Circumstanţele de descoperire a hipertensiunii portale. HTP trebuie întotdeauna căutată la copiii cu risc: reanimaţi în perioada neonatală, îndeosebi cu aplicarea cateterismului venos ombilical; operaţi pe abdomen, în special pentru atrezie de căi biliare; urmăriţi pentru fibroză chistică; colestază neonatală prelungită.

La aceşti copii, apariţia unei splenomegalii, a scaunelor de culoare neagră sau a unei hematemeze este adeseori primul semn al constituirii unei hipertensiuni portale.

Principalele semne ale HTP. În afara unui context evocator, HTP a copilului este cel mai adesea diagnosticată printr-un accident de tip hemoragie digestivă sau prin splenomegalie, eventual prin constatarea unei ascite.

Hemoragia digestivă. Prin ruptura varicelor esofagiene poate fi moderată şi, în acest caz, se traduce sub formă de melenă, sau abundentă, realizând o hematemeză. Indiferent de cantitatea de sânge pierdută, fenomenul impune spitalizarea de urgenţă, aprecierea răsunetului hemodinamic şi aplicarea urgentă a tratamentului simptomatic.

Hemoragia este adeseori declanşată de un episod respirator (efort de tuse), administrare de aspirină sau de cortizon.

Nu s-a putut face o corelaţie între presiunea portală şi riscul hemoragic, care pare mai ales legat de mărimea varicelor, dar şi de starea mucoasei care le „acoperă".

Gravitatea hemoragiei pune în joc prognosticul vital în mai puţin de 2% dintre cazuri.

În centrele de terapie intensivă ea este cel mai adesea perfect controlată prin tratamentul medical şi aceasta, cu atât mai bine, cu cât este vorba de o hipertensiune prehepatică. Ea este, în schimb, mult mai gravă în hipertensiunile portale intrahepatice, deoarece hemoragia poate agrava insuficienţa hepatocelulară sau poate să declanşeze o encefalopatie portocavă.

Riscul recidivei este imprevizibil. El poate fi însă redus prin aplicarea unor măsuri de prevenire. S-ar putea chiar, în caz de hipertensiune prehepatică, să diminueze cu timpul, prin dezvoltarea anastomozelor portocave spontane, până la estompare, către vârsta de 15 ani.

Splenomegalia. Este, în mod cert, semnul cel mai precoce al hipertensiunii portale.

Volumul splinei este variabil; cel mai adesea, splina depăşeşte rebordul costal cu 1-2 laturi de deget, mult mai rar atinge creasta iliacă. Ea poate dispărea la 24-48 ore după o hemoragie digestivă.

Splenomegalia se însoţeşte în mod obişnuit de hipersplenism pe plan hematologic, cu o citopenie periferică şi o hematopoieză medulară bogată. Citopenia poate fi globală, asociind o anemie normocromă (Hb <10 g/dl), trombocitopenie (sub 100 000/mm^3) şi neutropenie (sub 2000/mm^3). Adesea, ea este disociată, trombocitopenia fiind elementul cel mai constant. În mod obişnuit, nu există semne clinice de trombocitopenie, dar dacă cifra este inferioară la 50 000/mm^3, ea împiedică o explorare temeinică din cauza riscului hemoragic. Dacă anemia asociată unei splenomegalii este hipocromă, atunci trebuie căutată o hemoragie digestivă ocultă.

Ascita. Ascita este în mod excepţional revelatoarea (primul semn) unei hipertensiuni portale şi în acest caz este mai adesea vorba de o hipertensiune suprahepatică.

Elaborarea diagnosticului:

1. Bilanţul clinic:

• Anamneza va căuta antecedentele neonatale, eventualele intervenţii chirurgicale anterioare.

• Inspecţia peretelui abdominal-toracic arată uneori o circulaţie venoasă colaterală parietală (fig. 10.45).

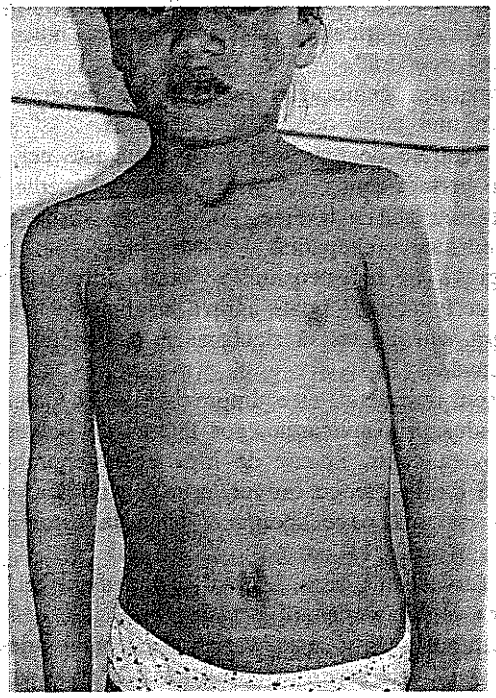


Fig. 10.45 – Dilataţie venoasă periombilical „în cap de meduză" la o pacientă în vârstă de 9 ani cu ciroză hepatică. (Colecţia Clinicii de Pediatrie „Grigore Alexandrescu", Bucureşti.)

• În caz de ciroză, se pot observa dilataţia venoasă periombilicală „în cap de meduză" Cruveillhier-Baumgarten şi suflul care o însoţeşte în mod obişnuit.

• Hemoroizii sunt rari la copil, dar posibili.

• Volumul ficatului este variabil, după etiologie. Hepatomegalia orientează spre o hipertensiune intrahepatică sau suprahepatică.

• Ascita nu este excepţională în evoluţia unei HTP. Un puseu ascitic tranzitoriu, uneori neglijat, poate surveni precoce în evoluţia hipertensiunii chiar prehepatice; în acest din urmă caz, ascita are un grad moderat şi se observă efemer după o hemoragie prin ruptură de varice. Ea este mai frecventă şi adesea mai abundentă în hipertensiunile intra- şi suprahepatice.

• Pot fi întâlnite manifestări de insuficienţă hepatică: icter; episoade de encefalopatie hepatică. Ele orientează spre o hepatopatie, cu toate că unele manifestări de encefalopatie minimă se pot constata şi în hipertensiunile prehepatice; angioame stelate.

• Un examen clinic general va căuta malformaţiile congenitale asociate.

2. Aprecierea consecinţelor HTP:

• Hemograma arată mai adesea un hipersplenism disociat cu trombocitopenie, decât o inferesare a tuturor liniilor.

• Căutarea varicelor esogastrice este clasic realizată prin tranzitul opac esogastroduodenal. În 20% din cazuri, această examinare nu aduce nici un aport, mai ales dacă se practică în decursul unui episod hemoragic. Această examinare poate să mai arate: o leziune asociată potenţial hemoragică, refluxul gastroesofagian, boala peptică, un edem retroperitoneal (semnul lui Clatworthy) care deplasează duodenul înainte; el este foarte semnificativ pentru un bloc prehepatic, care pune probleme de diagnostic chirurgical.

• Limitele opacificării radiologice în evidenţierea varicelor au condus la utilizarea fibroscopiei, care permite: decelarea varicelor esogastrice chiar minime şi aprecierea numărului, dimensiunilor, extinderii în lungime a esofagului şi aspectul mucoasei care le acoperă, urmărirea evoluţiei spontane sau după derivaţie, căutarea leziunilor asociate: esofagită de reflux sau ulcer.

• Dilataţia venelor epiploice, aspectul splinei pot fi studiate prin laparoscopie. Această metodă are, de asemenea, un interes etiologic, putând preciza aspectul ficatului şi permite „dirijarea" biopsiei hepatice.

• Din cauza caracterului noninvaziv, echografia a ocupat un loc foarte important în explorarea hipertensiunii portale. Ea vizează: urmărirea varicelor esofagiene; aspectul trunchiului portei; volumul şi structura ficatului, a splinei, a venelor, îndeosebi în eventualitatea unei derivaţii splenorenale.

Concluzii privind locul fibroscopiei şi echografiei în explorarea HTP:

– Fibroscopia esogastroduodenală în hipertensiunea portală, în pediatrie, are un loc preponderent

pentru a preciza riscul hemoragic şi locul hemoragiei şi pentru a controla eficacitatea tratamentului medical şi chirurgical.

– Fibroscopia trece pe locul imediat următor după examenul echografic în vederea depistării hipertensiunii portale şi în vederea controlului tratamentului chirurgical.

În *strategia examinărilor* la un copil suspect de HTP, derularea examinărilor trebuie să fie următoarea, după părerea noastră:

• Iniţial se va practica o echografie; dacă nu există semne de HTP, totul se rezumă aici; dacă există semne de HTP la echografie, trebuie practicată fibroscopia; dacă la aceasta nu există o hipertensiune portală majoră, investigaţia se poate opri aici, dar, dacă există semne de HTP majoră, este necesară o angiografie în vederea intervenţiei.

• Dacă copilul este operabil, este efectuat şuntul, cu un control postoperator echografic, apoi endoscopic.

• Dacă şuntul nu este realizabil, tratamentul medical va fi urmat de un control endoscopic.

• În caz de hemoragie digestivă, trebuie să se înceapă prin fibroscopie, restul conduitei rămânând aceeaşi.

3. Studiul sistemului port. El se realizează prin:

A. Explorările angiografice:

• Directe: prin cateterismul unuia dintre elementele sistemului port.

• Indirecte: prin opacifierea „reîntoarcerii" (returului), după injectarea substanţei radioopace în artera mezenterică superioară sau în trunchiul celiac.

B. Echo Doppler „pulsat" şi echo Doppler color.

A. Explorări angiografice:

• Opacifierea prin cateterismul port dă un excelent contrast prin injectarea directă a produsului opac în sistemul port.

– *Splenoportografia.* Aceasta este explorarea clasică pentru diagnosticul HTP. Singura contraindicaţie absolută este existenţa unei ascite. Tulburările severe de hemostază pot fi corectate tranzitoriu în orele premergătoare examinării. Ea se realizează în mod obişnuit sub anestezie generală, rareori după o simplă sedare. Metoda permite măsurarea presiunii intrasplenice, ceea ce reflectă presiunea portală; există însă, uneori, o discordanţă între presiunea intrasplenică şi măsurarea directă, de exemplu intraoperator, a presiunii portale.

Două cifre merită totuşi a fi reţinute:

– o presiune superioară la 25 cmH_2O obiectivează indiscutabil o hipertensiune portală;

– dacă aceasta este superioară la 40 cmH_2O, riscul hemoragic pare important.

Această investigaţie permite studiul axului splenoportal, precizarea taliei vaselor, a derivaţiilor esogastrice, fără a se cunoaşte precis dacă ele sunt periesofagiene şi deci nonpatogene sau intraesofagiene cu riscul lor hemoragic. Ea explorează teritoriile median şi stâng, dar nu dă informaţii asupra venei mezenterice superioare. Dacă derivaţiile hepatofuge sunt foarte importante, trunchiul port poate să nu se opacifieze şi deci nu se poate argumenta absenţa sau obstrucţia trunchiului port. Metoda poate fi repetată în perioadele de supraveghere a unei HTP neoperate sau după derivaţiile cu păstrarea splinei. Pentru multe echipe pediatrice, ea rămâne explorarea vasculară de bază, permiţând diferenţierea obstacolelor pre- şi intrahepatice şi evaluarea posibilităţilor de utilizare chirurgicală a venei splenice.

– *Ombilicoportografia şi cateterismul venelor suprahepatice.* Ombilicoportografia necesită descoperirea şi repermeabilizarea venei ombilicale, ea fiind o indicaţie excepţională. Cateterismul venei suprahepatice pe cale jugulară permite: măsurarea presiunilor suprahepatice liberă şi blocată; realizarea biopsiei hepatice; cateterismul şi opacifierea trunchiului port în obstacolele intrahepatice; cateterismul venei coronare a stomacului; embolizarea varicelor esogastrice în scop hemostatic

În cursul acestei explorări, absenţa anomaliei venei cave inferioare poate fi precizată.

• Explorări angiografice indirecte: opacifierea indirectă a sistemului port prin returul venos după injectarea produsului opac în trunchiul celiac şi/sau artera mezenterică superioară dă imagini adesea cu puţin contrast, a căror analiză este uşurată prin tehnici de „substracţie". Ea este utilă pentru a studia îndeosebi vena mezenterică superioară în vederea unei eventuale derivaţii mezentericocave. Timpii precoce permit, de asemenea, precizarea vascularizaţiei arteriale, informând şi asupra etiologiei şi oferă informaţii în vederea unei derivaţii tronculare.

Riscurile trombozei femurale sau iliace fac ca aceste tehnici să nu fie utilizate decât la copii peste 2 ani şi de către radiologi experimentaţi.

B. Echo Doppler-ul „pulsat" şi echo Doppler-ul color. Doppler-ul „pulsat" şi Doppler-ul color, folosite în mod curent în explorarea cordului şi vaselor periferice, pot fi utilizate pentru a studia vasele hepatice: artera hepatică, venele sistemului port, venele suprahepatice.

Doppler-ul „pulsat" permite un studiu spectral care informează asupra tipului de flux: regulat, laminar sau turbulent, arterial sau venos, asupra importanţei refluxului şi asupra direcţiei sale în raport cu sonda. Doppler-ul color este o reprezentare bidimensională, codificând în culori informaţiile spectrale aduse de către Doppler-ul „pulsat". El permite să se vizualizeze, în timp real şi în culori, vasele. Prin convenţie, fluxul vascular este codificat (codat) în roşu (sensul pozitiv) dacă el se apropie de sondă şi în albastru dacă se îndepărtează. Cel mai frecvent se utilizează aparatul Ultramark 9 (ATL).

• Aspectul Doppler al vaselor hepatice normale: artera hepatică are un flux hepatopet pulsatil, bifazic, cu un peak sistolic şi o fază diastolică pozitivă, ficatul fiind un organ de mică rezistenţă vasculară.

Vena portă şi colateralele sale au un flux continuu, cu o slabă variaţie inspiratorie a direcţiei hepatopete şi cu viteză de circulaţie lentă.

Venele suprahepatice şi vena cavă au un flux hepatofug cu modulaţii atriale trifazice.

• Aportul Doppler-ului "pulsat" şi al Doppler-ului în culori în diagnosticul trombozelor portale: pentru diagnosticul de tromboză portală completă, examenul Doppler este foarte performant, demonstrând absenţa fluxului în „sânul" trunchiului port:

– traseu spectral plat la Doppler-ul „pulsat";

– absenţa de culoare a venei porte la Doppler-ul color.

Pentru detectarea trombozei parţiale, Doppler-ul color este superior Doppler-ului „pulsat". De fapt, cu ajutorul culorii, fluxul canalului permeabil (codat în culoare) mulează trombul, în timp ce la echografie acest tromb este dificil de vizualizat, el fiind hipoechogen sau anechogen, pe când la Doppler-ul „pulsat" înregistrarea fluxului la nivelul lumenului rezidual poate face să se concluzioneze fals asupra permeabilităţii trunchiului port.

Aceste tromboze parţiale trebuie să fie sistematic căutate înainte de practicarea oricărei metode chirurgicale, îndeosebi înainte de transplantul hepatic sau de efectuarea unei anastomoze chirurgicale portocave.

Pentru evidenţierea unui cavernom portal pe o tromboză veche, echo Doppler-ul color identifică cu uşurinţă structurile tubulare tortuoase de mic calibru „pline" de culoare. Aceste structuri, al căror traseu spectral este de tip portal, global hepatopet, „înlocuiesc" la nivel pedicular vena portă.

• Aportul Doppler-ului şi al Doppler-ului în culori în patologia hepatică şi portală în afara trombozei portale:

– Hipertensiunea portală: Doppler-ul „pulsat" apreciază bine direcţia şi viteza fluxului la nivelul trunchiului port. Acest flux este diminuat şi uneori inversat în hipertensiunile portale evoluate. Examinarea poate, de asemenea, să pună în evidenţă un flux de tip „du-te-vino", hepatopet în momentul inspiraţiei şi hepatofug în momentul expiraţiei. Acest defect de aport sanguin este uneori compensat printr-o arterializare hepatică cu o arteră hepatică „lărgită" şi tortuoasă, având viteze de circulaţie foarte ridicate, bine vizualizată la Doppler-ul color.

Examenul Doppler caută, de asemenea, căile de derivaţie portocave: splenorenale, mezentericocave, venele periombilicale repermeabilizate.

Aceste căi de derivaţie trebuie cunoscute înainte de efectuarea oricărei anastomoze chirurgicale portocave.

Reperarea venelor de derivaţie paraombilicale superficiale, adesea vizibile doar la Doppler-ul color, poate evita gravele hemoragii intraperitoneale din cursul laparoscopiilor sau laparotomiilor. Astfel, chiar dacă detectarea endoscopică a varicelor esofagiene cu risc hemoragic rămâne elementul prognostic major al unei hipertensiuni portale, Doppler-ul trebuie, azi, să facă parte din bilanţul acestei hipertensiuni portale.

– Sindromul Budd-Chiari: punerea în evidenţă în fiecare din cele trei vene suprahepatice a unui flux normal, hepatofug şi trifazic, cu modulaţie auriculară, permite eliminarea diagnosticului de sindrom Budd-Chiari. În acest sindrom, fluxul este absent, turbulent sau continuu, în cel puţin una din venele suprahepatice. În acelaşi timp, trebuie ştiut că aceste anomalii nu sunt specifice şi pot fi întâlnite într-o ciroză cu compresia venelor suprahepatice. Vizualizarea în culori a venelor suprahepatice are deci un mare interes pentru detectarea unei ocluzii sau a unei stenoze a uneia din venele suprahepatice.

Doppler-ul color permite, de asemenea, identificarea anastomozelor venoase intrahepatice în sânul cărora există cel mai des un flux continuu cu viteză joasă.

În sfârşit, studiul Doppler al venei cave inferioare este, de asemenea, foarte important pentru căutarea unei tromboze a cavei inferioare, contraindicând o eventuală anastomoză portocavă.

– Pseudoanevrismul arterei hepatice: acest diagnostic trebuie evocat într-un context de traumatism sau de boală pancreatică în faţa constatării unei mase epigastrice cu echostructură lichidă.

Doppler-ul „pulsat" pune în evidenţă un flux arterial turbulent în interiorul masei, iar cu Doppler-ul color are aspect de „du-te-vino" al sângelui, codat atât în roşu, cât şi în albastru.

Drenarea unei mase de acest tip, fără o analiză Doppler anterioară, pentru un „pseudochist al pancreasului" ar putea fi catastrofală.

Doppler-ul ar avea şi rolul stabilirii unor caracteristici tumorale, fapt încă discutat în literatură, unii considerând acest aport doar accesoriu. Totuşi, Doppler-ul color permite detectarea în masa ficatului global heterogen a unei hipervascularizări tumorale şi deci ghidarea cu precizie a puncţiei.

• Aportul Doppler-ului „pulsat" şi al Doppler-ului în culori în urmărirea anastomozelor chirurgicale portocave: vizualizarea directă a şuntului este adeseori dificilă la echografie, şuntul putând să fie superficial sau, din contră, profund, mascat de gazele intestinale, transmiterea de ultrasunete jenată de materialul protetic. Doppler-ul color vizualizează spontan şuntul neobservat la echografie. Analiza spectrală arată, la nivelul venei porte, un flux hepatofug cu modulaţie cavă, semn indirect de permeabilitate a şuntului.

• Un rol cu totul aparte îl are echo Doppler-ul în transplantul hepatic.

4. Explorările etiologice sau cu scop terapeutic:

– *Urografia.* Urografia i.v. poate fi obţinută în decursul explorărilor vasculare precedente. Ea poate arăta leziuni renale în fibroza hepatică congenitală. Investigaţia este indispensabilă dacă s-a propus o derivaţie splenorenală.

– *Opacifierea venei cave inferioare.* Este necesară dacă se discută o derivaţie mezentericocavă.

– *Alte examinări.* Din cauza posibilităţii de asociere a unui blocaj prehepatic cu o suferinţă hepatică, explorarea completă a unei hipertensiuni portale cuprinde şi următoarele examinări: studiul funcţiilor hepatice pe sindroame; reacţia Paul-Bunnell-Davidsohn-Hăngănuţiu; examinări imunologice pentru studiul virusurilor B şi C; dozarea clorului în sudoare; ceruloplasmina; alfa$_1$-antitripsina; studiul acizilor urinari (tirozinoza); căutarea galactozuriei; scintigrafia hepatosplenică; echografia cardiacă şi electrocardiograma.

Printre multiplele explorări care se pot face în cadrul bilanţului unei hipertensiuni portale a copilului, care trebuie alese în primul rând în practică?

Oricare ar fi circumstanţele revelatoare ale HTP, riscul major este de ordin hemoragic şi legat de varicele esogastrice.

Primul examen de realizat este deci fibroscopia, care permite aprecierea importanţei varicelor şi a stării mucoasei care le acoperă. Bilanţul hemostazei, numărarea elementelor figurate ale sângelui şi îndeosebi a plachetelor apreciază hipersplenismul. Studiul funcţiilor hepatice şi biopsia hepatică, efectuată după corecţia tulburărilor de hemostază vor permite prima evaluare. Splenoportografia precizează cel mai adesea sediul obstacolului. Echo Doppler-ul „pulsat" şi color tinde să înlocuiască examinarea anterioară sau să o completeze.

Celelalte explorări vor fi discutate de la caz la caz, fie pentru precizarea etiologiei, fie în vederea definirii unui eventual gest chirurgical.

Tratament. Tratamentul HTP este simptomatic, prevenind sau corijând consecinţele acesteia, sau etiologic, scăzându-se presiunea în sistemul port.

În hipertensiunile prehepatice, un tratament simptomatic poate permite, cu timpul, dezvoltarea de derivaţii parietale favorabile, capabile să scadă presiunea portală.

1. Tratamentul consecinţelor hipertensiunii portale:

– *Tratamentul hipersplenismului.* Nu există un tratament medical al hipersplenismului. Splenectomia izolată sau asociată unei derivaţii splenorenale chirurgicale nu are nici o justificare: pe de-o parte, hipersplenismul este de regulă bine tolerat; pe de altă parte, splenectomia suprimă un „sediu" important de anastomoze portocave spontane (anastomoze cu vasele diafragmatice prin capsulă, anastomoze splenorenale directe).

În plus, splenectomia predispune copilul la riscuri infecţioase grave. O splenomegalie voluminoasă impune totuşi o relativă limitare a activităţii fizice.

– *Tratamentul varicelor esofagiene.* Tratamentul simptomatic vizează în principal varicele esofagiene.

• Prevenirea rupturii varicelor esofagiene: trebuie contraindicate copiilor preparatele pe bază de acid acetilsalicilic sau alte antiinflamatorii. Trebuie prevenite infecţiile respiratorii şi în cazul apariţiei tusei se vor utiliza, la copiii peste 2 ani, antitusive majore de tip codeină.

• Tratamentul rupturii varicelor esofagiene: apariţia oricărei hemoragii digestive, chiar aparent minimă, survenind în cadrul HTP, trebuie să determine internarea în spital pentru urmărire medicală continuă, până la oprirea hemoragiei. Răsunetul hemodinamic, importanţa pierderii sanguine, stabilită prin hematocrit şi hemoglobină (în dinamică), reglează terapia substitutivă, aceasta în paralel însă cu corectarea eventualelor tulburări de hemostază. Cel mai des, punerea în poziţie semişezând, sedarea (dar nu cu valium), sistarea alimentaţiei şi eventual terapia antiacidă opresc hemoragia. Introducerea cu blândeţe a unei sonde gastrice permite spălăturile reci şi o urmărire mai precisă a hemoragiei. Compresia varicelor cu balonaşul esofagian (sonda Sengstaken-Blakemore) adaptată vârstei copilului controlează cea mai mare parte a hemoragiilor legate de ruptura varicelor. Utilizarea sa este totuşi discutată.

Indicaţiile folosirii sondei cu balonaş Sengstaken-Blakemore (SB): (1) ineficienţa controlului hemoragiei esofagiene prin administrare i.v. de vasopresină, (2) complicaţii la administrarea continuă de vasopresină, (3) sângerare masivă imediat după scleroterapie.

Un tub SB corect adaptat ca dimensiune pacientului şi fixat corespunzător are o eficienţă de 85% în oprirea sângerării la pacienţii cu HTP prehepatică.

Complicaţiile sondei Sengstaken-Blakemore sunt: (1) poziţionarea incorectă a balonaşului esofagian şi umflarea sa cu o presiune prea mare prezintă risc letal prin obstrucţia căilor aeriene, (2) trebuie evitate tracţiunile pe sondă, datorită riscului ajungerii balonaşului esofagian în hipofaringe; aceasta se poate produce şi spontan în cazul în care balonaşul gastric este insuficient umflat, ceea ce permite balonaşului esofagian să migreze de-a lungul esofagului, (3) trebuie evitate presiunea excesivă pe esofag sau modificările bruşte ale acesteia, oricare dintre ele putând duce la perforarea esofagului şi/sau redeclanşarea hemoragiei, (4) acumularea secreţiilor deasupra balonaşului esofagian şi aspirarea lor declanşează tuse şi detresă respiratorie care, prin ele însele, constituie factori de risc pentru declanşarea unei noi hemoragii din varice.

Continuarea sângerării, deşi balonaşul esofagian este corect poziţionat, sugerează că hemoragia provine din varicele gastrice. În acest caz este necesară folosirea sondei Linton-Nachlas. Balonul esofagian trebuie decomprimat la 12-24 ore şi stomacul trebuie irigat cu blândeţe prin porţiunea intragastrică a sondei, pentru verificarea redeclanşării hemoragiei. Dacă aceasta reapare, balonaşul se reumflă pentru încă 6-8 ore, la aceeaşi presiune care a permis oprirea hemoragiei (în general, între 30-40 mmHg). Menţinerea umflată a balonaşului esofagian până la 24 ore nu prezintă risc de alterare semnificativă a mucoasei esofagiene.

Sonda SB are un mare dezavantaj, deoarece este greu suportată de pacienţi. Sedarea pacienţilor poate fi de ajutor, dar nu este lipsită de riscuri. Ca măsură de precauţie, pentru a evita o nouă instalare, după ce a fost dezumflată, sonda SB trebuie să rămână pe loc încă 12-24 ore după oprirea hemoragiei, anticipând o posibilă redeclanşare a hemoragiei.

• Acţiunea directă asupra varicelor: în cazuri excepţionale la copil, datorită abundenţei şi recidivei hemoragice, se ajunge la aplicarea unor măsuri directe asupra varicelor.

Sclerozarea endoscopică are meritul de a acţiona direct asupra dilataţiilor venoase submucoase, respectând derivaţiile periesofagiene benefice. Ea necesită în mod obişnuit mai multe şedinţe. Încă puţin utilizată la copil, această tehnică pare a fi de-a dreptul „seducătoare".

Agenţi sclerozanţi: pentru a putea fi folosit în scleroterapie, un agent sclerozant trebuie să aibă următoarele calităţi: o eficacitate crescută de sclerozare, o incidenţă scăzută a leziunilor esofagiene.

În prezent, cei mai des utilizaţi agenţi sclerozanţi sunt: etanolamina, polidocanolul (Aetoxisclerol) şi asocierea: tetradecil-sulfat-etanol-soluţie salină *(TES),* renunţându-se la moruatul de sodiu, care este mai puţin trombogenic şi mai ulcerogenic. Oprirea hemoragiei acute se produce prin spasm, tromboză sau compresiunea vaselor prin edem. Fibroza se produce în aproximativ 1 lună de la şedinţa de scleroterapie; acest proces, obliterând vasele superficiale, face ca presiunea crescută să se transmită altor vene, ceea ce are ca rezultat formarea de vene profunde, în musculara proprie sau periesofagiene. De asemenea, prin blocarea acestui şunt portocav (varicele esofagiene), creşte presiunea în sistemul port, ceea ce duce la deschiderea altor anastomoze naturale portocave (de exemplu, anastomoză splenorenală), acestea oferind protecţie împotriva reapariţiei hemoragiei, prin decomprimarea sistemului port.

O altă tehnică de obliterare a varicelor esofagiene, care pare la fel de eficientă pe cât este de

uşoară, constă în strangularea varicei hemoragice cu un inel elastic de formă circulară; acest procedeu poate fi utilizat atât în cazurile acute, cât şi în cele cronice, dar experienţa este limitată la copil din motive tehnice.

Embolizarea varicelor: după cateterismul retrograd al trunchiului portei şi al venei coronare a stomacului, opacifierea varicelor esogastrice poate fi completată printr-o embolizare. Mult mai puţin selectivă comparativ cu sclerozarea endoscopică, ea poate fi realizată o singură dată în timpul etapei vasculare de diagnostic. Ea riscă în acelaşi timp să antreneze o tromboză extensivă a sistemului port.

Ligatura chirurgicală a varicelor prin: transsecţiune esofagiană (operaţia Milnes-Walker sau ligatura pe butonul Wosschulte, Boerema sau Prioton); transsecţiunea gastrică (operaţia Tanner) are interes dacă este cuplată cu o operaţie antireflux (Skinner). Dacă intervenţia este realizată pe cale abdominală, ea poate fi asociată cu ligatura venei coronare a stomacului.

Procedeul Sugiura asociază: transsecţiune esofagiană, devascularizaţie paraesogastrică, vagotomie selectivă, piloroplastie şi splenectomie. Faţă de splenectomie există rezerve în pediatrie.

Rezecţia esogastrică cu înlocuirea printr-o plastie colică a permis în multe cazuri o stabilizare de lungă durată.

– *Tratamentul ascitei.* Ascita este, cel mai adesea, controlată printr-un regim hiposodat şi diuretice, eventual completat cu mai multe paracenteze. Şunturile peritoneojugulare (Le Veen) nu au decât un loc foarte restrâns în pediatrie.

Puncţia evacuatorie (paracenteza), tratamentul cel mai vechi şi cel mai simplu, a fost mereu criticat, datorită efectelor secundare uneori foarte periculoase: deshidratare, insuficienţă renală, hiponatremie, encefalopatie, suprainfecţie.

Meritul de a repune această metodă la locul ei revine echipei de hepatologie din Barcelona (1991), care sintetizează experienţa şi tehnica lor în tabelul 10.LII, metoda fiind aplicabilă şi în pediatrie la copilul mare:

TABELUL 10.LII

TEHNICA EVACUĂRII ASCITEI PRIN PARACENTEZĂ

- Dezinfecţie cutanată foarte atentă
- Câmpuri sterile
- Mănuşi sterile
- Ac tip Küss sau cateter de calibru mare cu trocar central (tip Cathlon sau Insite de 16 Gauge)
- Evacuare prin tub, prin simpla gravitaţie sau prin adaptare la o pompă de vid
- Perfuzare simultană de macromolecule:
  - Albumină 20% - 8 g pentru 1 litru evacuat, dacă creatinina serică este normală şi în absenţa fenomenelor alergice, după o injecţie i.v. de promin.

2. *Tratamentul hipertensiunii portale propriu-zise.* Scăderea presiunii în sistemul port este principiul terapeutic cel mai important.

– *Tratamentul medicamentos.* Câteva substanţe medicamentoase sunt capabile de a realiza acest obiectiv:

Vasopresina este cel mai frecvent folosit agent în hemoragiile variceale la copil. Produce vasoconstricţie pe arteriolele precapilare splanhnice, scăzând astfel fluxul sanguin spre intestin, ceea ce duce implicit la scăderea fluxului sanguin portal.

Administrarea i.v. a vasopresinei este indicată în hemoragiile masive sau în cele continue.

Vasopresina poate produce: hipertensiune, retenţie hidrică, hiponatremie de diluţie, bradicardie. De aceea, la pacienţii aflaţi în stare gravă este necesară cateterizarea venos centrală şi cateterismul urinar pentru monitorizarea balanţei hidrice.

Hemoleucograma completă trebuie efectuată la fiecare 6 ore. Având în vedere aceste inconveniente ale terapiei cu vasopresină, aceasta trebuie limitată doar ca măsură de început, în perioada hemoragică acută. Imediat ce pacientul este stabilizat, trebuie efectuată endoscopia pentru a depista sursa hemoragiei.

Triglicerii-vasopresina (Terlipressină) are efecte similare cu ale vasopresinei, dar are avantajul eliberării graduale, prelungite a vasopresinei active, aceasta permiţând administrarea ei in regim discontinuu, din 6 în 6 ore. Are mai puţine reacţii adverse decât vasopresina.

Somatostatina în perfuzie i.v. pe o durată de câteva ore a permis de asemenea să se controleze accidentele hemoragice grave.

Propranololul administrat pe cale orală în mod continuu antrenează o diminuare durabilă a presiunii portale.

Nitroglicerina poate scădea presiunea portală prin vasodilataţie şi a fost folosită în asociere cu vasopresina, putând ameliora multe din efectele vasoconstrictoare ale acesteia.

Antagoniştii α-adrenergici: clonidina.

Antagoniştii 5-hidroxitriptaminici: ketanserin.

– *Tratamentul chirurgical.* Dacă posibilităţile de utilizare (eficacitate şi toleranţă) a acestor substanţe medicamentoase sunt încă în studiu, metodele chirurgicale de scădere a presiunii sunt actualmente la ora bilanţului.

Folosite de mulţi ani, metodele chirurgicale permit o acţiune electivă şi eficace asupra sistemului port. Se disting: (1) derivaţii tronculare: anastomoze portocave terminolaterale sau laterolaterale; (2) derivaţii radiculare: anastomoze splenorenale sau mezentericocave; (3) derivaţii radicale: transpoziţia toracică a splinei.

Derivaţiile portocave nu au justificare decât în condiţii excepţionale; nu se recomandă în sens profilactic (înaintea oricărui episod hemoragic).

Ele îşi au indicaţia la copil, dar în condiţiile unor episoade hemoragice şi doar dacă scleroza endoscopică sau ligatura chirurgicală nu sunt urmate de rezultate favorabile, în sensul dezvoltării unor derivaţii spontane.

Bibliografie selectivă

CRAIG J.R.: Liver. In Kissane J.M. (eds.): Anderson's Pathology, ed. a 9-a. Vol. II. C.V. Mosby Company, St. Louis, 1990, p. 1199-1320.

HASSAL E., ISRAEL D.: Portal Hypertension. In Wyllie R., Hyams J.S. (eds.): Pediatric Gastrointestinal Disease-Pathophysiology, Diagnosis, Management. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1993, p. 370-390.

MIU N.: Pediatrie. Vol. III. Tipografia U.M.F., Cluj-Napoca, 1993.

MIU N., FĂRCAŞ G.: Patologia hepatică a copilului. Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1992, p. 41-42.

POLEY J.R.: Complications of chronic liver disease. In: Gracey M., Burke V. (eds.): Pediatric Gastroenterology and Hepatology, ed. a 3-a. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1993, p. 696-709.

ROY C.C., SILVERMAN A., ALAGILLE D. şi colab.: Pediatric Clinical Gastroenterology. C.V. Mosby Company, St. Louis, 1995, p. 779-811.

SUCHY F.J.: Portal hypertension and varices. In Behrman R.E., Kliegman R.M., Arvin A.M. (eds.): Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996, p. 1155-1157.

VAYSSE PH.: Hypertension portale. In Ghisolfi J., Dumas R. (eds.): Pédiatrie. Vol. VII. Pathologie digéstive, Nephrologie. Simep, Villeurbanne, 1986, p. 1419-1429.

ASCITA

Genghiz Mustafa, Manuela Grozavu, Elena Mustafa

Definiţie: ascita (din gr. ascos = burduf) reprezintă o acumulare excesivă de lichid în cavitatea peritoneală.

Termenul de ascită se foloseşte de obicei numai pentru revărsatele seroase, fie că este vorba de un transsudat sau un exsudat, dar nu pentru cele purulente şi nici pentru cele sanguine. Ascita nu este o boală sau o afecţiune prin sine; este un sindrom, cu un complex simptomatic determinat de o serie de alte stări patologice.

Etiopatogenie: producerea lichidului peritoneal este un proces dinamic, realizându-se un echilibru între producţie şi absorbţie.

Patogenia ascitei este variabilă, în funcţie de cauza care a produs-o; în majoritatea cazurilor de ascită intervin mai mulţi factori, dintre care unul predomină.

Principalele mecanisme patogenice implicate în apariţia ascitei sunt următoarele:

1. Inflamaţia, în care lichidul de ascită este exsudat.

2. Hipertensiunea portală (HTP): prehepatică, hepatică, posthepatică (vezi „Hipertensiunea portală la copil").

Cele mai frecvente boli cu hipertensiune portală şi ascită la copil sunt ciroza hepatică şi HTP prehepatică prin obstrucţia venei porte, datorită transformării cavernoase posttrombotice a acesteia.

3. Tulburări ale circulaţiei limfatice, prin defecte congenitale ale sistemului limfatic, prin inflamaţie, neoplazii la nivelul ganglionilor mezenterici.

4. Scăderea presiunii coloid-osmotice în hipoalbuminemiile din bolile hepatice, gastrointestinale şi renale.

Mai intervin în determinarea acumulării lichidiene şi alţi factori, ca: tulburările în metabolismul hidroelectrolitic cu creşterea hidrofiliei ţesuturilor, creşterea permeabilităţii capilare, secundară insuficienţei hepatice, factori endocrini, ca excesul de hormon antidiuretic, excesul de aldosteron, insuficienţa hormonului tiroidian.

În cadrul *ascitei inflamatorii,* tuberculoza peritoneală reprezintă cauza cea mai frecventă la copiii de toate vârstele, dar mai ales la pubertate, la sexul feminin. Se prezintă sub următoarele aspecte:

– acută, în cadrul unei granulii;
– subacută, care evoluează concomitent cu o pleurezie serofibrinoasă.

Tot de cauze inflamatorii este şi ascita din tuberculoza mezenterică, din poliserozita din lupusul eritematos sistemic şi cea din formele sistemice de artrită juvenilă.

Ascita din HTP:

a) prehepatică, cea mai frecventă formă de HTP la copil. Cauzele HTP prehepatice sunt:

• tromboza venei porte urmată de transformarea cavernoasă – cea mai frecventă cauză de HTP prehepatică la sugar şi copilul mic. În funcţie de prezenţa în anamneză a cateterizării venei ombilicale în perioada neonatală, se disting două situaţii: postcateterizare venă ombilicală şi idiopatică;
• anomalii congenitale ale venei porte: hipoplazia asociată frecvent cu atrezia biliară, stenoza;
• infecţii: septicemie neonatală, apendicită cu abces hepatic;
• boli maligne cu infiltrarea neoplazică a pereţilor venei porte;
• boli mieloproliferative;
• intervenţii chirurgicale asupra ficatului şi/sau căilor biliare, transplantul hepatic;
• adenopatii locale compresive;
• pancreatite;
• traumatism abdominal;

b) hepatică:

• presinusoidală (fibroza hepatică congenitală, hemangiomatoza, glicogenoze hepatice, boala Gaucher, boala granulomatoasă, intoxicaţia cu vitamina A, boala Rendu-Osler-Weber);
• sinusoidală (ciroza hepatică postnecrotică sau biliară);
• postsinusoidală (boli hematologice, ca leucemia, policitemia, deficitul de antitrombină III, lupusul eritematos sistemic, reacţia grefă contra gazdă);

c) posthepatică (suprahepatică):

• sindromul Budd-Chiari;
• boala venoocluzivă;
• malformaţii congenitale obstructive ale venei cave inferioare;
• insuficienţa cardiacă dreaptă, insuficienţa cardiacă congestivă;
• pericardita constrictivă (vezi capitolul „Pericardite");
• hipertensiunea pulmonară primară;
• cardiomiopatii.

De precizat că hipertensiunea portală izolată nu determină ascită sau aceasta este moderată, la realizarea ascitei importante contribuind şi retenţia hidrosalină secundară unei insuficienţe hepatocelulare.

Ascita din tulburări ale circulaţiei limfatice datorate unor:

– anomalii, leziuni traumatice sau obstrucţii ale canalului toracic;
– inflamaţii sau neoplazii la nivelul ganglionilor mezenterici; mult mai rar, mezoteliom chistic cu potenţial de malignizare;
– tumori primitive sau metastatice în ganglionii limfatici (limfoame hodgkiniene şi non-hodgkiniene);
– obstrucţii parazitare, filariază.

Ascita din hipoalbuminemie, în:

– sindromul nefrotic;
– boli hepatice;
– sindroame de malabsorbţie, malnutriţie proteincalorică, gastroenteropatie exsudativă.

Luând drept criteriu vârsta de apariţie, în *perioada de nou-născut* afecţiunile incriminate în producerea ascitei sunt:

– anasarca fetoplacentară prin izoimunizare Rh, AB0;
– infecţii sistemice: sifilis congenital, toxoplasmoză, septicemie, boala incluziilor citomegalice;
– boli hepatice: hepatita, ficatul polichistic, ciroza familială, atrezia biliară, galactozemia, obstrucţia şi hipoplazia venei porte;
– boli gastrointestinale: atrezia ileală, volvulusul, perforaţia apendiculară sau a diverticulului Meckel, imperforaţia anală;
– boli ale aparatului urogenital: malformaţii obstructive ale căilor urinare, hidronefroza congenitală, tromboza venei renale;
– boli cardiace: hipoplazia cordului stâng;
– tulburări ale circulaţiei limfatice: ocluzia sau stenoza canalului toracic;
– hidramnios, corioangiom placentar.

În *perioada de sugar* ne gândim la o etiologie inflamator-infecţioasă a ascitei, precum şi la un sindrom de malnutriţie proteică, asociat cu hipoalbuminemie.

La *copil* ascita este frecventă în:

– boli renale (sindrom nefrotic);
– boli care realizează sindrom de HTP;
– pancreatită;
– boli cardiace (insuficienţa cardiacă, pericardita constrictivă). Tot la această vârstă, cauze de false

epanşamente peritoneale pot fi: hidrometrocolposul, chistul ovarian gigant, chistul de mezenter, chisturi omentale, globul vezical, hidronefroza, megacolonul gigant, sarcina.

Clinica asociază simptomele produse de ascită la tabloul clinic al bolii în contextul căreia a apărut.

Semnele funcţionale asociate ascitei sunt determinate de:

– creşterea presiunii intraabdominale (senzaţie de plenitudine intraabdominală, dispnee, dureri lombare, inapetenţă, greţuri, vărsături, tulburări de tranzit intestinal, dureri abdominale, oligurie). Intensitatea simptomelor este variabilă în funcţie de cantitatea de lichid acumulată în cavitatea peritoneală şi de viteza acumulării;

– boala care a dus la apariţia ascitei.

Cel mai important şi constant semn clinic la inspecţie este mărirea de volum a abdomenului cu modificarea formei sale; mărirea este direct proporţională cu volumul ascitei, viteza acumulării lichidului şi tonicitatea musculaturii parietoabdominale.

Se mai constată modificarea aspectului tegumentelor peretelui abdominal, care devin lucioase, netede, uneori cu prezenţa de vergeturi, circulaţie venoasă subcutanată abdominală de tip portocav sau cavocav, deplisarea sau proeminarea în deget de mănuşă a cicatricei ombilicale; edeme ale membrelor inferioare.

La palparea abdomenului se remarcă rezistenţa elastică, semnul bulgărelui de gheaţă.

Percuţia evidenţiază matitate declivă şi în flancuri, mobilă cu poziţia bolnavului, cu concavitatea dispusă cranial, deasupra matităţii existând timpanism exagerat. Senzaţia de val transabdominal apare la combinarea palpării abdomenului cu percuţia.

În cazuri de ascită frustă, diagnosticul clinic este dificil, deoarece totul se reduce la o matitate a unui flanc, apărând sau accentuându-se în decubit de aceeaşi parte.

Examene complementare: cea mai utilizată şi mai importantă investigaţie este echografia, care confirmă prezenţa lichidului în cavitatea peritoneală, inclusiv colecţiile foarte mici (fig. 10.46, 10.47).

Examenul radiologic al abdomenului (simplu sau după ingestie de bariu) nu aduce date suplimentare faţă de echografie.

Tomografia computerizată se foloseşte la cazurile la care examenul echografic a fost insuficient pentru orientarea etiologică a diagnosticului.

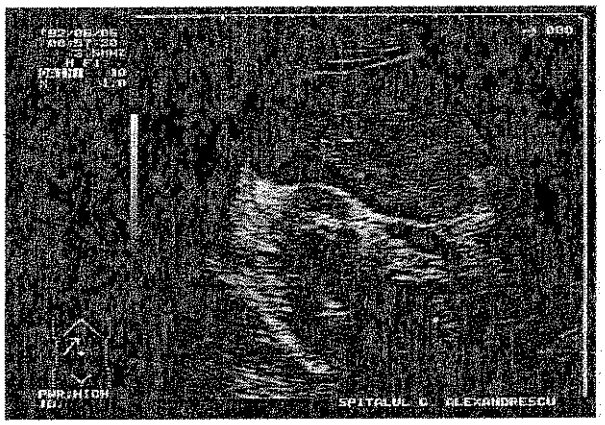


Fig. 10.46 – Ascită. Aspect echografic: semnul „cornului de lună". (Colecţia Clinicii de Pediatrie „Grigore Alexandrescu", Bucureşti.)

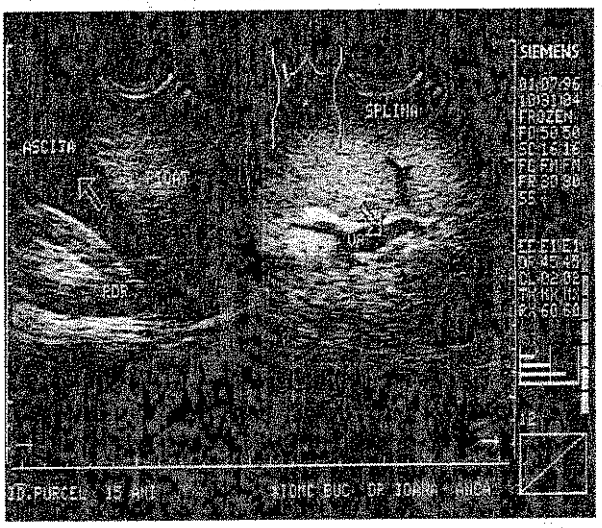


Fig. 10.47 – Ascită. Aspect echografic la un bolnav cu sindrom de hipertensiune portală, cu dilataţie intrahepatică a venei porte. (Colecţia Clinicii de Pediatrie „Grigore Alexandrescu", Bucureşti.)

Puncţia abdominală, prin scoaterea lichidului stabileşte cu certitudine diagnosticul de ascită.

Informaţii orientative decurg de la aspectul macroscopic al lichidului (seros, serocitrin, serohematic, opalescent); caracterele fizicochimice, citologice, bacteriologice ale revărsatului peritoneal constituie date de mare utilitate în stabilirea etiologiei.

– Transsudat: lichid clar, citrin, reacţie Rivalta negativă, proteine sub 2,5 g/dl, fără fibrină, densitate 1005-1015, celule sub 250/mm^3. Apare în sindromul de HTP, sindromul nefrotic, sindroame de malnutriţie-malabsorbţie, pericardită constrictivă.

– Exsudat: lichid citrin, reacţie Rivalta pozitivă, proteine mai mult de 2,5 g/dl, conţinut bogat în fibrină, densitate mai mare de 1016, peste 250 elemente/mm^3. Apare în ascita inflamatorie, neoplazică, unele ciroze hepatice.

– Aspectul bilios este întâlnit în perforaţia căilor biliare prin litiază, necroze vasculare, traumatism chirurgical.

– Aspectul serohemoragic este întâlnit în neoplazii, în chistul de mezenter (de fapt, o falsă ascită).

– Aspectul chilos apare în limfoame, unele sindroame nefrotice, blocajul limfatic neoplazic, metastaze ganglionare.

– Aspectul chiliform: în inflamaţii peritoneale vechi, torpide, ajunse la fenomene degenerativ-distrofice în endoteliul peritoneal.

Peritoneoscopia cu biopsie peritoneală este rezervată cazurilor la care diagnosticul etiologic nu a putut fi precizat prin celelalte metode.

Diagnosticul diferenţial al abdomenului mare ascitic nu comportă dificultăţi.

Trebuie fixate în atenţie afecţiunile care măresc abdomenul şi pot fi confundate cu ascita:

– abdomenul mare adipos din obezitate (lipseşte matitatea deplasabilă, iar grosimea peretelui se impune diagnosticului, mai ales încadrată într-o adipoză generalizată);

– infiltraţia edematoasă a peretelui, recunoscută prin godeul care rămâne după compresia digitală;

– abdomenul mare rahitic, prin hipotonie musculară;

– meteorismul abdominal accentuat (lipseşte matitatea, există hipersonoritate);

– megacolonul congenital;

– chisturi omentale, chisturi hidatice ale mezenterului;

– hidronefroza şi tumora renală (unilaterală, nedeplasabilă, cu contact lombar, coexistă cu tulburări renale şi urinare);

– globul vezical (dispare după micţiune);

– tumorile abdominale lichid-chistice sau chiar solide;

– chistul ovarian, hidrometrocolposul, sarcina;

– visceroptoza abdominală pronunţată;

– hemoperitoneul de origine traumatică.

Evoluţia şi prognosticul sunt variabile în funcţie de boala cauzatoare a ascitei.

Complicaţiile ascitei:

– suprainfecţia, în special cu germeni gramnegativi, ducând la septicemii sau suprainfecţia apărută în cadrul unei septicemii cu alt punct de plecare;

– infecţia tuberculoasă, destul de rară astăzi;

– dezechilibrele electrolitice: hiponatremie, hipopotasemie, apar atât la debut, cât şi după aplicarea tratamentului diuretic;

– hernia ombilicală, ruptura ombilicală, hidrocelul (uşor reductibil când persistă canalul peritoneovaginal);

– împingerea proximală a diafragmului cu risc de insuficienţă cardiorespiratorie;

– insuficienţa renală apărută spontan sau sub efectul diureticelor din cauza scăderii importante şi de durată a debitului sanguin renal.

Tratamentul ascitei trebuie să fie în primul rând etiologic:

– tratamentul cirozei (regim igieno-dietetic, diuretic, cortizonic, hepatoprotector, plasmă, albumină i.v., profilaxia hemoragiilor digestive cu propranolol, scleroterapia endoscopică a varicelor esofagiene);

– tratamentul peritonitei TBC (tuberculostatice, cortizon);

– tratament antineoplazic, al pancreatitei, al insuficienţei tiroidiene, al sindromului nefrotic, al insuficienţei cardiace, corectarea disproteinemiilor ascitogene.

Pentru ascita însăşi nu se face tratament special decât în situaţii de necesitate, când constituie un fenomen jenant pentru bolnav:

– ascita voluminoasă care determină dispnee, aritmii, dureri, greutate în alimentaţie, tulburări digestive;

– strangulare herniară, iminenţa de ruptură ombilicală;

– lipsa de răspuns la tratament etiotrop.

Mijloacele folosite în mod direct, neetiologic sunt:

– terapia diuretică (furosemid, antialdosteronice);

– paracenteze evacuatoare precedate de perfuzii cu albumină, plasmă (vezi capitolul 10, „Hipertensiunea portală la copil").

Se contraindică abordarea terapeutică directă a ascitei: în faza terminală a cirozelor, neoplaziilor, ascita TBC, caşexie, hipotiroidie, când coexistă o insuficienţă renală.

Bibliografie

ACKERMAN Z.: Ascites in nephrotic syndrome. Incidences, patients characteristics and complications. J. Clin. Gastroenterol. 1996; 22:31-34.

ANONYMOUS: Case Records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinico-pathological exercises. Premature newborn infant with congenital ascites. New Engl. J. Med. 1997; 337:260-267.
CIOFU CARMEN, CIOFU E.: Dicţionar de pediatrie. Semne şi simptome. Edit. Univers Enciclopedic, 1995, p. 31-33.
CONSTANTINESCU C., COMAN-PETRESCU V.: Îndreptar de diagnostic şi tratament în pediatrie. Edit. Medicală, Bucureşti, 1964, p. 228-235.
D'CRUZ A.J., KAMATH P.S. şi colab.: Pediatric ascites in children. Acta Pediatr. Jap. 1995; 37:630-633.
DOUSSET B., VALVERDE A., HOUSSIN D. şi colab.: Ascites after liver transplantion in children. Ann. Radiol. 1994; 37:386-390.
DUNCAN K.A., KING S.E., RATCLIFE J.F.: Intraperitoneal fluid collection following liver transplantations in a pediatric population. Clin. Radiol. 1995; 50:40-43.
FEJJI S., MOUGALGI M.A., BOUKTHIR S. şi colab.: Neonatal ascites caused by obstruction urologic disease. Pediatr. 1993; 48:788-791.
GRIGORESCU SIDO PAULA: Tratat elementar de pediatrie. Vol. III. Edit. Casa Cărţii de Ştiinţă, 1997, p. 249-258.
GRUHN B., FUCHS D., HERMAN I. şi colab.: Therapy – induced formation of ascites and pleural effusion during initial chemotherapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. Ascites and pleural effusion during initial chemotherapy. Klin. Pediatr. 1995; 207:317-320.
MC CULLAGH M., KEEN C., DYKES E.: Cystic mesothelioma of the peritoneum: a rare cause of ascites in children. J. Pediatr. Surg. 1994; 29:1205-1207.
MIU N., FARCAS G.: Patologia hepatică a copilului. Edit. Dacia, 1992, p. 42-43.
PĂUNESCU-PODEANU A.: Baze clinice pentru practica medicală. Vol. V. Edit. Medicală, Bucureşti, 1980, p. 747-790.
PUVABANDITSIN S., GARROW E., VIZANA R.: An unusual cause of congenital ascites. Acta Pediatr. 1995; 84:829-830.
REJJAL A.R., GALAL M.O., NAYER H.M. şi colab.: Complication of parenteral nutrition via an umbilical vein catheter. Eur. J. Pediatr. 1993; 152:624.
SIVIT C.J.: Significance of peritoneal fluid identified by ultrasonographic examination in children with acute abdominal pain, J. Ultrasound Med. 1993; 12:943-746.
ŞERBAN MARGIT: Dificultăţi şi erori de diagnostic în pediatrie. Edit. de Vest, Timişoara, 1994, p. 142-151.

INSUFICIENŢA HEPATICĂ

Florea Iordăchescu, Mihai Iordăchescu

Definiţie. Insuficienţa hepatică (IH) este un sindrom clinic care reflectă consecinţele disfuncţiei hepatocitare severe. În unele cazuri, aceasta este cauzată de o boală hepatică acută care duce la leziuni fulminante ale hepatocitelor, cu apariţia rapidă a manifestărilor clinice ale insuficienţei hepatice; în altele, funcţia hepatică este serios compromisă în stadiul final al unor hepatopatii cronice. Indiferent de felul şi de durata bolii hepatice cauzale, IH se caracterizează clinic prin encefalopatie hepatică, o coagulopatie complexă, tulburări ale căilor metabolice intrahepatice, respectiv prin complicaţii ca disfuncţie renală, edem cerebral, susceptibilitate la infecţii, tulburări hemodinamice – toate legate de alterarea funcţiilor hepatice de sinteză sau de degradare a mediatorilor chimici ai acestor procese.

Insuficienţa hepatică fulminantă (IHF) a fost definită, tradiţional, ca un sindrom de insuficienţă hepatică acută în care encefalopatia hepatică se dezvoltă în primele 8 săptămâni de la debutul primelor semne şi simptome ale bolii hepatice cauzale, fără antecedente de boală hepatică (adică, fără istoric sau semne fizice de boală hepatică cronică). Nu există un acord general cu privire la intervalul de timp dintre debutul icterului şi apariţia encefalopatiei. Unii autori etichetează IHF acută numai dacă simptomele encefalopatiei hepatice apar în primele 2 săptămâni de evoluţie a bolii hepatice cauzale (sau 6 săptămâni, după alţii).

Pentru cazurile în care encefalopatia hepatică a apărut după 2 săptămâni (sau 6 săptămâni), dar până la 6 luni de la debutul bolii, au fost folosiţi termeni ca *insuficienţă hepatică subfulminantă, subacută sau cu debut tardiv.*

Termenul de IHF implică însă şi posibilitatea regenerării ficatului, cu normalizarea anatomiei şi funcţiilor hepatice.

Etiologie. În tabelul 10.LIII sunt prezentate cauzele de insuficienţă hepatică la sugar, copil şi adolescent, clasificate după vârsta la care aceasta apare, după istoria naturală a bolii hepatice cauzale şi evoluţia semnelor clinice.

Analiza mortalităţii prin boli hepatice reprezintă o modalitate de apreciere a frecvenţei relative a diferitelor cauze de IH cu debut tardiv la copil; o astfel de statistică indică, în ordine descrescătoare: boli metabolice (tirozinemia, fibroza chistică, deficienţa de α_1-antitripsină, boala Wilson, sindromul Zellweger), atrezia biliară extrahepatică, infecţii (HVB, HVC, adenovirus, citomegalovirus); sindroame colestatice/colestază intrahepatică (sindromul Alagille şi alte sindroame familiale, boala hepatică asociată cu nutriţia parenterală totală); cauze diverse (sindromul Budd-Chiari, hepatita cronică activă autoimună, tumori hepatice primitive). În statisticile mai re-

TABELUL 10.LIII

ETIOLOGIA INSUFICIENȚEI HEPATICE LA SUGAR, COPIL ȘI ADOLESCENT

Tipul de insuficiență hepatică	*Nou-născut/sugar mic (0-6 luni)*	*Sugar mare-copil mic (6-36 luni)*	*Copil*	*Adolescent*
• Fulminantă debut în primele 2 săptămâni le boală)	• INFECȚII (congenitale, dobândite) – Herpesvirus (Herpes simplex virus = HSV) – Virusuri ECHO – Virusuri Coxsackie – Adenovirusuri – Virusul hepatitei B – Citomegalovirus (CMV) – Virusul Epstein-Barr – Parvovirus B_{19} – Herpes virusul uman, tip 6	– Hepatite virale: A, B, C, D, E, G (GB-C) – V. Epstein-Barr – CMV, VHS – V. varicela-zoster – Leptospiroza – Febra galbenă – Agent paramyxovirus-like	→ → → → → → → – Sindromul Reye	→ → → → → → →
	• Cauze METABOLICE Galactozemie • INTOXICAȚII (medicamente, toxine): rare • ISCHEMICE, HIPOXICE/ REPERFUZIE – Cardiopatii congenitale – Asfixie severă/ hipotensiune la naștere – Miocardită virală – Postchirurgie cardiacă • ALTE cauze:	– Acetaminofen (paracetamol), acid valproic, fenitoina, HIN, salicilați, anestezice (Halotan), Amanita phalloides, CCl_4, Fe ș.a. – Insuficiență cardiacă congestivă (miocardită virală, cardiomiopatie ș.a.) – Postchirurgie cardiacă – Ischemie/anoxie, șoc – Sindrom Budd-Chiari – Hipertermie – Rejet acut de transplant hepatic	→ → →	→ →
• Cu debut tardiv (subacută, debut între 2 săpt.-6 luni)	• INFECȚII • Cauze METABOLICE – Tirozinemie – Boala de stocare a fierului (neonatală) – Defecte de sinteză a acizilor biliari – Tulburări de oxidare a acizilor grași – Tulburări de fosforilare oxidativă – Defecte ale lanțului de transport de electroni - mitocondrial – Boala Wolman • INFILTRATIVE – Limfohistiocitoza eritrofagocitară familială • INTOXICATII: rare • ALTE – Sindrom Zellweger	– Hepatite virale – Intoleranța ereditară la fructoză – Boala Alpers – Sindromul limfoproliferativ X-linkat – Hepatoblastom, neuroblastom, leucemie acută/ limfom – Aceleași ca pentru forma fulminantă – Boala venoocluzivă – Hepatita autoimună – Boala grefă-versus-gazdă	→ – Boala Wilson → → → →	→ → – Ficatul gras de sarcină → → →
• În stadiul final al bolilor hepatice cronice	• Hemangiomatoza	• Atrezia biliară (extrahepatică) • Sindromul Alagille, paucitatea nonsindromatică a ducturilor biliare intrahepatice • Ciroza de tip indian (boala venoocluzivă) • METABOLICE: deficiența de α_1-antitripsină, boala Niemann-Pick, nutriția parenterală totală (NPT)	• Boala Wilson • Fibroza chistică • Sindromul Byler • Colangita sclerozantă • Deficiența de α_1-antitripsină • Hepatita cronică activă • Glicogenoza tip IV	→ → → →

cente, sindromul Reye este mai puţin frecvent responsabil de deces, deoarece frecvenţa lui a scăzut dramatic după 1980.

Contribuţia diferitelor etiologii la realizarea IH la copil poate fi estimată şi prin analiza candidaţilor pentru transplant hepatic, în majoritatea centrelor aceştia prezentând atrezie biliară extrahepatică, erori înnăscute de metabolism (îndeosebi deficienţă de α_1-antitripsină, mai rar boala Wilson, tirozinemie, glicogenoze, sindrom Crigler-Najjar/tipul 1), ciroza hepatică (prezumtiv secundară HVC sau hepatitei cronice active autoimune), sindroame colestatice familiale, colangită sclerozantă, tumori hepatice, IHF (de diverse cauze).

În tabelul 10.LIV sunt grupate drogurile/toxicele care pot produce IH, după tipul histologic caracteristic sau predominant pe care-l realizează; în cazul valproatului, steatoza microveziculară este o modificare importantă la cazurile cu IHF.

TABELUL 10.LIV

MEDICAMENTE ASOCIATE CU INSUFICIENŢA HEPATICĂ ACUTĂ LA COPIL ŞI TIPUL PREDOMINANT DE LEZIUNI HISTOLOGICE PE CARE LE PROVOACĂ

Necroza masivă	*Necroza centrolobulară*	*Necroza periportală*	*Steatoza*
Allopurinol	Acetaminofen	Fe sulfat	Valproat
Amitriptilină	(Paracetamol)	Fosfor	Tetraciclină
Carbamazepină	Allopurinol	Cocaină	Amiodaronă
Clordiazepoxid	Chinidină		
Halotan	Diazepam		
Hidralazină	Enfluran		
Indometacină	Halotan		
Izoniazidă (HIN)	Imipramină		
Ketoconazol	Indometacină		
Metildopa	Isoniazidă		
Nitrofurantoin	6-Mercaptopurină		
Fenobarbital	Metoxifluran		
Fenitoină	Metildopa		
Propiltiouracil	Rifampicină		
Sulfametoxazol	Sulfasalazină		
Valproat	Valproat		

Encefalopatia hepatică:

Manifestări clinice ale IH şi encefalopatiei. Encefalopatia este manifestarea cardinală a insuficienţei hepatice. Encefalopatia hepatică este o alterare reversibilă a funcţiei SNC, datorată perturbărilor metabolice şi manifestată prin scăderea nivelului conştienţei. Aspectul clinic al encefalopatiei hepatice este variabil şi depinde de extinderea şi rapiditatea apariţiei leziunilor hepatice, de gradul şuntării portosistemice şi de contribuţia unor factori precipitanţi. Dacă în HVA instalarea cauzei poate surveni în câteva zile de la debutul icterului, alterarea stării mentale este progresivă în boala Wilson (devenind severă de-a lungul unei perioade de mai multe luni). Ciroza hepatică poate fi bine compensată până când apariţia encefalopatiei hepatice este precipitată de o hemoragie gastrointestinală majoră sau de o infecţie.

În tabelul 10.LV sunt prezentate semnele clinice şi biologice care semnifică o evoluţie „atipică" a hepatitei virale şi sugerează că bolnavul are risc de a dezvolta IHF; de fapt, acestea reprezintă înseşi trăsăturile clinice ale encefalopatiei hepatice.

TABELUL 10.LV

TRASĂTURILE CLINICE ŞI BIOLOGICE ALE INSUFICIENŢEI HEPATICE ACUTE

- Simptome/semne de boală hepatică cu durata < de 8 săptămâni.
- Anorexie şi/sau vărsături persistente.
- Reapariţia simptomelor iniţiale; febră după apariţia icterului.
- Disfuncţie hepatică severă:
  - scăderea rapidă a dimensiunilor ficatului („atrofie hepatică acută") cu scăderea aminotransferazelor serice şi creşterea progresivă a bilirubinemiei;
  - apariţia ascitei;
  - hipoprotrombinemie necorectabilă cu vitamina K administrată parenteral (vitamina K rezistentă);
  - hipoglicemie, necesităţi persistent crescute de glucoză;
  - ureea, albumina, colesterolul (sânge) scăzute.
- Encefalopatie
  - modificări ale stării mentale;
  - hiperventilaţie şi alcaloză respiratorie;
  - hiperamoniemie.

S-a propus o stadializare a manifestărilor clinice ale encefalopatiei, în 5 sau 4 grade, care se corelează cu severitatea clinică şi prognosticul (tabelul 10.LVI); se evaluează starea mentală, semne neurologice şi alte semne fizice. La sugar şi copilul mic, boala nu poate fi stadializată după aceste criterii.

Există o mare variaţie în ceea ce priveşte rata progresiunii prin aceste stadii de encefalopatie; trecerea poate fi rapidă, ca în sindromul Reye (astfel că stadiile precoce pot lipsi), sau mai gradată, când stadiile iniţiale, uşoare, pot fi confundate cu tulburări de comportament sau psihiatrice şi observate mai întâi la şcoală, de către profesori. De aceea, un copil care prezintă brusc comportament agresiv sau

TABELUL 10.LVI

STADIALIZAREA CLINICĂ A ENCEFALOPATIEI HEPATICE

Stadiul	*Manifestări clinice*	*Flapping tremor*	*Manifestări EEG*
I (prodromal subclinic)	Lentoare mentală (uşoară), tulburări ale ciclului somn-veghe	Discret	Minime
II (coma iminentă)	Somnolenţă, confuzie, comportament inadecvat/bizar, dezorientare, oscilaţii/schimbări de dispoziţie	Uşor de evidenţiat	Ritm lent, generalizat
III (stupor)	Foarte somnolent, dar poate fi trezit; nu răspunde la comenzi verbale, confuzie marcată, delir, hiperreflexie, semnul Babinski pozitiv	Prezent, dacă pacientul cooperează	Ritm foarte lent
IV (coma propriu-zisă)	Pierderea conştienţei; decerebrat sau decorticat IV A – răspuns la durere: prezent IV B – răspuns la durere: absent	De obicei absent	Apar undele delta de amplitudine scăzute

iraţional/ciudat trebuie suspectat întotdeauna şi explorat şi pentru encefalopatie hepatică.

Stadializarea encefalopatiei hepatice are importanţă prognostică, îndeosebi ca IHF, cât şi pentru indicaţia de transplant hepatic.

Tremorul (asterixis) este descris ca un „fâlfâit" („flapping tremor") al degetelor mâinilor şi pumnilor, care se evidenţiază când pumnii sunt în flexie dorsală (extensie), cu braţele extinse şi antebraţul fixat; tremorul dispare în stare de comă. Semnul nu este specific pentru encefalopatia hepatică, putând fi prezent şi în uremie, insuficienţa respiratorie, insuficienţa cardiacă congestivă severă.

Halena hepatică (fetor hepaticus): un miros particular emanat prin respiraţie, descris ca dulceag, de fructe, de fecale sau de mucegai este specific pentru insuficienţa hepatică şi probabil de origine intestinală (dat fiind că devine mai puţin intens cu un tratament care modifică flora intestinală). Se crede că fetorul hepatic este dat de mercaptani (metanetiol şi derivaţii săi dimetildisulfura sau dimetilsulfura), care au fost evidenţiaţi în sângele, aerul expirat şi urina bolnavilor cu IH. În mod normal prezenţi în aerul expirat, mercaptanii cresc de 4 ori în IH; ei sunt rezultatul acţiunii florei intestinale asupra metioninei şi sunt crescuţi în boli hepatice şi/sau prin inhibarea reacţiilor normale hepatice de demetilare.

Patogenia encefalopatiei hepatice. Există patru ipoteze majore, nici una complet satisfăcătoare, pentru explicarea fiziopatologiei encefalopatiei hepatice, care poate fi multifactorială şi poate implica aspecte sau părţi din toate aceste teorii.

a) *Ipoteza amoniacală* sugerează că acumularea de amoniac în creier este responsabilă în mod primar de encefalopatia hepatică.

Argumentele în favoarea ipotezei amoniacale pot fi rezumate astfel:

– la bolnavii cu ciroză, administrarea de săruri de amoniu, proteine, aminoacizi sau uree induce un sindrom neurologic asemănător cu encefalopatia hepatică;

– măsurile terapeutice care scad producţia/absorbţia intestinală de amoniac duc la ameliorarea encefalopatiei la bolnavii cirotici;

– laptele şi proteinele vegetale, care generează mai puţin amoniac decât carnea/proteinele animale sunt mai bine tolerate de către cirotici cu şuntări portosistemice importante;

– în sindroamele hiperamoniemice congenitale, sugarii prezintă comă, ca şi adulţii cirotici cu encefalopatie hepatică;

– administrarea unei încărcături mici de amoniac, în mod obişnuit netoxică, la animale cu şunt portocav (experimental) şi exces moderat de amoniac produce efecte neurologice similare cu cele din encefalopatia hepatică.

În ciuda acestor dovezi, ipoteza amoniacală a patogenezei encefalopatiei hepatice este puternic criticată:

– există diferenţe între encefalopatia indusă de amoniac şi encefalopatia hepatică, constatate pe baza studiilor animale şi umane (de exemplu, în absenţa convulsiilor există mari diferenţe între tipurile de potenţiale evocate vizuale din IHF galactozamin–indusă şi encefalopatia hiperamoniemică);

– hiperamoniemia nu produce modificări EEG caracteristice encefalopatiei hepatice, la modelele animale sau la bolnavii cu boli hepatice cărora li s-au administrat săruri de amoniu;

– amoniacul scade neurotransmisia inhibitorie prin scăderea conductanţei clorului prin membrana celu-

lară a neuronilor postsinaptici, promovând excitaţia şi convulsiile, pe când encefalopatia hepatică se caracterizează prin inhibiţia neurală şi lipsa convulsiilor.

Este probabil că alte substanţe azotate, neuroactive, alături de amoniac să crească după ingestia de proteine sau sânge la bolnavii cu ciroză, respectiv să scadă prin inhibarea bacteriilor intestinale (prin antibioterapie sau alte măsuri).

În concluzie, există o slabă corelaţie între amoniacul din sângele arterial şi stadiul encefalopatiei hepatice, iar semnele clinice pot apărea înainte ca nivelul amoniemiei să crească.

b) *Ipoteza neurotoxinelor sinergice* afirmă că encefalopatia şi coma hepatică sunt produse prin efectele sinergice ale acumulării de toxine: amoniu, mercaptani, acizi graşi cu lanţ scurt şi mediu, fenoli, care ating concentraţii în creier ce n-ar putea produce encefalopatie dacă ar acţiona fiecare separat. Toate aceste substanţe sunt crescute în plasmă şi creier în IH şi toate produc coma reversibilă la animale, dacă sunt administrate singure, în doze mari. Obiecţia majoră la această ipoteză este că encefalopatia indusă de neurotoxine sinergice ar putea fi mediată printr-un mecanism diferit de acela care mediază encefalopatia hepatică.

c) *Ipoteza falşilor neurotransmiţători* sugerează că acumularea de neurotransmiţători inhibitori (serotonina) şi de falşi neurotransmiţători (octopamina), combinată cu depleţia neurotransmiţătorilor excitatori (dopamina, norepinefrina) în creier, este răspunzătoare de sindromul encefalopatiei hepatice, îndeosebi la bolnavii cu insuficienţă hepatică cronică. La aceasta ar contribui dezechilibrul aminoacizilor plasmatici, prin apariţia şi exacerbarea unui raport crescut între aminoacizii aromatici şi aminoacizii cu lanţ ramificat (valina, leucina, izoleucina), în favoarea celor din prima categorie; acest dezechilibru permite intrarea unor cantităţi crescute de aminoacizi aromatici şi de triptofan în creier, intrare facilitată de acumularea de amoniac în creier, respectiv de formarea unor cantităţi mari de glutamină prin detoxifierea amoniacului în creier (glutamina fiind schimbată cu aminoacizii aromatici din sânge, printr-un mecanism comun de transport membranar).

Cu toate că aceste anomalii ale aminoacizilor plasmatici au fost demonstrate de multe studii în ciroza hepatică, cu şi fără encefalopatie, nu există o corelaţie clară între nivelele de aminoacizi şi gradul encefalopatiei hepatice. Dacă eficienţa folosirii aminoacizilor cu lanţ ramificat în encefalopatia hepatică este îndoielnică, aceasta poate fi importantă ca terapie nutriţională (a se vedea tratamentul IH!).

d) *Ipoteza neurotransmiţătorilor inhibitori* GABA-ergici împarte aminoacizii în neurotransmiţători excitatori şi inhibitori şi se concentrează asupra acidului gama-aminobutiric (GABA) şi a glicinei ca neurotransmiţători inhibitori principali (GABA fiind principalul neurotransmiţător inhibitor al creierului la mamifere). Conform acestei ipoteze, encefalopatia hepatică ar fi rezultatul creşterii neurotransmiterii GABA-ergice şi glicinergice.

Rezultatele studiilor făcute la om, pe bolnavi sau material de autopsie, nu susţin ipoteza GABA. Este posibil ca o substanţă endogenă (sau mai multe!), cu proprietăţi de agonist al benzodiazepinelor, să contribuie la apariţia encefalopatiei hepatice prin potenţarea neurotransmiterii GABA-ergice. Chiar dacă identitatea acestei/acestor substanţe şi nici locul de origine nu sunt determinate, această posibilitate poate împăca datele contradictorii privind nivelele GABA în LCR/creier şi densităţile GABA-receptorilor, cu datele care arată o ameliorare după folosirea de antagonişti ai benzodiazepin-receptorilor.

e) *Alte tulburări prezente în IH:* toate ipotezele sau explicaţiile fiziopatologice depind într-o oarecare măsură de tulburările care sunt prezente aproape întotdeauna în insuficienţa hepatică.

• *Şunturile portosistemice:* pe măsură ce distrucţia ficatului progresează, tot mai mult sânge provenit de la intestin este derivat complet în afara ficatului sau în interiorul acestuia, ocolind hepatocitele viabile, funcţionale. Drept consecinţă, ficatul nu poate înlătura metaboliţii potenţial toxici care se formează în mod normal în intestin prin degradarea bacteriană a proteinelor, aminoacizilor şi sângelui. Există deci şuntări portosistemice intrahepatice (prin hepatocitele lezate sau necrozate în insuficienţa hepatică acută sau şunturi vena portă-vena hepatică în jurul nodulilor cirotici) şi prehepatice, prin colaterale venoase spontane, mari (splenorenale, splenointercostale).

Clinic, encefalopatia hepatică este rară la copiii cu şunt portosistemic prehepatic produs prin transformarea cavernoasă a venei porte, fiind observată după procedee de şuntare chirurgicală (cu funcţia hepatocitară aparent normală – analog cu modelul animal de encefalopatie hepatică/fistula Eck: anastomoza portocavă creată chirurgical, urmată de ali-

mentaţie hiperproteică, la un animal cu ficatul anterior normal).

• *Permeabilitatea barierei hemoencefalice:* bariera hemoencefalică (BHE) joacă un rol esenţial în a împiedica substanţele toxice aduse prin circulaţia sistemică să intre în creier, datorită unor particularităţi/proprietăţi unice:

– spre deosebire de sistemele capilare din orice altă parte a corpului, celulele endoteliale ale capilarelor cerebrale sunt impermeabile, fără fenestraţii şi cu puţine vezicule pinocitare;

– BHE este întărită de către membrana bazală endotelială şi de către prelungirile astrocitare care învelesc complet capilarele.

Este probabil ca hiperpermeabilitatea BHE să contribuie la geneza şi întreţinerea encefalopatiei hepatice. S-a demonstrat permeabilitatea pentru substanţele care în mod normal nu traversează BHE pe modelele animale de insuficienţă hepatică acută; mai mult, injectarea de amoniac şi alte substanţe toxice creşte permeabilitatea BHE. Aşadar, acumularea de toxine în encefalopatia hepatică poate facilita propria creştere a intrării în organul ţintă, adică în creier; totuşi, studiile de microscopie electronică în insuficienţa hepatică acută experimentală n-au demonstrat modificări semnificative ale joncţiunilor etanşe intercelulare din BHE.

• *Tulburările metabolice* care însoţesc IH joacă probabil un rol secundar în evoluţia şi prognosticul encefalopatiei hepatice.

Hipoglicemia este prezentă în mod obişnuit în IHF a copilului, ca şi în sindroamele care provoacă disfuncţie mitocondrială şi împiedică gluconeogeneza (sindromul Reye, tulburări genetice sau dobândite ale oxidării acizilor graşi). În necroza hepatică masivă, rezervele hepatice de glicogen sunt epuizate şi gluconeogeneza este alterată; în plus, metabolismul insulinei este încetinit, realizându-se nivele circulatorii crescute de insulină. Scăderea disponibilităţii de glucoză poate contribui la scăderea metabolismului energetic cerebral.

Sinteza scăzută a proteinelor şi albuminemia pot, de asemenea, contribui la apariţia encefalopatiei hepatice, prin legarea scăzută a substanţelor endogene şi exogene cu albumina; în forma liberă, aceste substanţe traversează BHE (exemplu, drogurile sedativ-hipnotice/benzodiazepine, acizi graşi liberi). În plus, hipoalbuminemia contribuie la formarea/acumularea edemelor şi ascitei şi la depleţia volumului intravascular (prin scăderea presiunii oncotice a plasmei).

Hipoxemia este frecvent întâlnită la bolnavii cu ciroză, fiind legată de şuntare intrapulmonară prin fistule arteriovenoase microscopice; în IHF, la acestea se adaugă scăderea rezistenţei vasculare pulmonare, vasodilataţie pulmonară periferică, dar şi vasoconstricţie pulmonară hipoxică ce duce la un dezechilibru ventilaţie – perfuzie (ventilaţie risipită); când apare encefalopatia hepatică, creşte 2,3-difosfogliceratul eritrocitar, cu deplasarea curbei de disociere a oxigenului spre dreapta şi scăderea mai accentuată a furnizării oxigenului la ţesuturi. Experimental s-a demonstrat că hipoxemia şi hipoxia agravează encefalopatia indusă de amoniac.

Tulburările acidobazice precedă adesea apariţia encefalopatiei hepatice; în IH, centrul respirator este stimulat şi apare alcaloza respiratorie, prin hiperventilaţie, care duce la scăderea fluxului sanguin cerebral. Potasemia are tendinţa la scădere prin pierderi urinare (datorită hiperaldosteronismului din IH, disfuncţiei tubulare renale, terapiei diuretice), aport scăzut, vărsături, administrarea crescută de glucoză (i.v.); aceasta duce la alcaloză metabolică, accentuând modificarea pH-ului. În prezenţa alcalozei, NH_4^+ (amoniu) impermeabil devine NH_3 (amoniac), ceea ce favorizează absorbţia intestinală a amoniacului, intrarea lui în celule şi acumularea în creier. Poate apărea şi acidoză metabolică, datorită necrozei hepatice, şocului şi creşterii metabolismului anaerob, cu scăderea clearance-ului pentru lactat.

Complicaţii:

1) *Edemul cerebral cu hipertensiune intracraniană* (HIC) este o cauză majoră de deces în IHF; cauza directă de moarte la mulţi dintre aceşti pacienţi o reprezintă edemul cerebral şi hernierea trunchiului cerebral, în unele cazuri asociindu-se şi hernierea amigdalelor cerebeloase sau a lobilor temporali (hernia uncală).

Principala modificare histologică observată la cazurile decedate cu IHF, dar mai ales la cele cu hepatopatie cronică şi comă hepatică terminală, este creşterea numărului şi mărimii (umflarea) astrocitelor protoplasmice (Alzheimer, tip II) din substanţa cenuşie corticală. Observaţiile clinice şi experimentale sugerează că intoxicaţia amoniacală are un rol cheie în apariţia acestor modificări structurale. Conţinutul de apă al creierului este semnificativ crescut, de asemenea în substanţa cenuşie (corticală şi hipocampică).

Observarea edemului în substanţa cenuşie cerebrală sugerează un mecanism predominant citotoxic al edemului cerebral din IHF; ameliorarea acestuia prin administrare de manitol hiperosmolar este încă un argument pentru mecanismul citotoxic, deoarece se apreciază că acţiunea osmotică a manitolului depinde de o BHE intactă. Este probabil însă ca şi perturbări ale BHE să contribuie la edemul cerebral din IHF, având în vedere că apa trebuie s-o traverseze pentru a trece din plasmă în substanţa cenuşie a creierului.

Semnele clinice tipice ale HIC includ postura anormală, convulsii, pierderea reflexelor de trunchi cerebral; ele pot apărea precoce (hipertonie musculară/ mioclonii, hiperventilaţie, midriază/inegalitate pupilară, răspuns pupilar fotomotor leneş, convulsii focale) sau mai tardiv (edem papilar, trismus, postură decerebrată, midriază fixă, pierderea reflexelor oculocefalic şi oculovestibular). La acestea se adaugă hipertensiunea sistemică persistentă, respectiv presiunea intracraniană (PIC) cu valori > 20 mmHg, timp de 5 minute. HIC refractară este definită de persistenţa semnelor pupilare sau a PIC la valori ≥ 30 mmHg, timp de peste 5 minute, în ciuda tratamentului cu hiperventilaţie şi manitol. Nu există o corelaţie între edemul cerebral şi alte complicaţii, sau cu nevoia de ventilaţie mecanică, nici între apariţia edemului cerebral şi durata stadiului 4 al encefalopatiei hepatice.

2) *Tulburările hemostazei* – ficatul are un rol central în hemostază, fiind sediul major al sintezei majorităţii factorilor coagulării, ai fibrinolizei şi inhibitorilor coagulării; fiind şi un important organ reticuloendotelial, ficatul înlătură din circulaţie mulţi dintre factorii activaţi şi produşii lor de degradare. De aceea, în IH este inevitabil să existe modificări semnificative ale hemostazei, diateza hemoragică prin coagulopatie sau trombocitopenie fiind o cauză principală de deces (alături de edemul cerebral), îndeosebi în IHF; hemoragiile pot surveni spontan (îndeosebi în tractul gastrointestinal, dar şi intracraniene, pulmonare) sau secundar unor traumatisme/proceduri de diagnostic ori chirurgicale.

Impactul IH asupra hemostazei constă în efecte asupra factorilor de coagulare şi inhibitorilor coagulării, care duc la o coagulopatie (secundară, dobândită), cel mai frecvent de producţie, sau una de consum, acestea putând coexista la acelaşi pacient. Modificările trombocitare din IH, în primul rând trombocitopenia, pot avea mai multe mecanisme de producere: scăderea duratei de viaţă a trombocitelor prin sechestrare splenică, datorită anticorpilor antiplachetari (în hepatita cronică activă) sau prin CID; aspectul morfologic, cu număr crescut de trombocite mici, sugerează atât o scădere a eliberării medulare de trombocite tinere, mari, cât şi un clearance întârziat al plachetelor bătrâne de către SRE (sistem reticuloendotelial).

Cele mai comune defecte de coagulare din IH sunt nivelele scăzute ale factorilor plasmatici ai coagulării II, VII, IX, X („complexul/grupul protrombinic" = factorii vitamino-K dependenţi/FKD) şi ale factorului V. Deoarece factorul VII are cea mai scurtă semiviaţă dintre factorii coagulării, testele care-i determină concentraţia plasmatică sunt indicatori sensibili ai funcţiei hepatice; hipoproconvertinemia este cea mai precoce modificare a coagulării ce însoţeşte afectarea hepatocelulară acută, dar nu are valoare predictivă/prognostică semnificativă.

În acest sens, de mai mare valoare sunt determinările repetate („în dinamică") ale factorilor complexului protrombinic, nivelele acestora scăzând/ crescând rapid la cei care se vindecă. Indicatorii prognostici buni sunt şi concentraţiile plasmatice ale factorului V şi antitrombinei III (AT III). Este general acceptat că un timp de protrombină crescut (cu activitate protrombinică sub 50%), care nu răspunde la administrare parenterală adecvată de vitamina K_1 (fitomenadiona = filochinona), indică funcţie hepatică de sinteză scăzută şi deci afectare hepatocelulară severă. O scădere a activităţii protrombinice şi a factorului V la/sub 20% semnifică risc de hemoragie, chiar spontană; în schimb, o activitate ≥ 50% este suficientă, chiar pentru inerventii chirurgicale majore. Explorarea funcţiei hepatice, în particular a activităţii protrombinice şi a factorului V, alături de trombocite, este mandatorie înaintea oricăror intervenţii chirurgicale sau proceduri diagnostice/biopsii cu risc potenţial de sângerare. La cazurile cu colestază cronică este important să se facă diferenţierea între IH şi hipovitaminoza K, ambele putându-se însoţi de hipoprotrombinemie; în caz de ciroză biliară şi insuficienţă hepatică, administrarea parenterală a unor doze mari de vitamina K_1 nu are efect asupra sintezei/activării factorilor II, VII, IX şi X, pe când în deficienţa de vitamină K această administrare, chiar în doză mică (1 mg de vitamina K_1) corectează defectul de coagulare şi opreşte rapid eventuala sângerare (testul clasic cu vitamina K - Koller).

3) *Disfuncţia renală şi retenţia de sodiu:*

a) Oliguria este prezentă în mod obişnuit în IH acută, cât şi în cea cronică; ea recunoaşte trei mecanisme de producere: necroza tubulară acută (NTA), azotemia prerenală secundară hipovolemiei şi sindromului hepatorenal (SHR).

Sindromul hepatorenal este definit ca o disfuncţie renală progresivă, cu păstrarea funcţiei tubulare, fără leziuni histologice evidente, fiind numit şi „insuficienţa renală funcţională din ciroză" (IRFC). El se caracterizează prin oligurie rezistentă la creşterea volumului intravascular, retenţie marcată de sodiu, eliminare neglijabilă de sodiu în urină, absenţa proteinuriei şi sediment urinar normal (absenţa celulelor şi cilindrilor). Modificările urinare semnificative din SHR permit diferenţierea de oliguria din NTA şi, într-o mai mică măsură, de cea din azotemia prerenală (tabelul 10.LVII).

TABELUL 10.LVII

DIFERENŢIEREA SINDROMULUI HEPATORENAL DE ALTE CAUZE DE OLIGURIE

Date de laborator şi terapeutice	*Azotemia prerenală*	*Insuficienţa renală acută (NTA)*	*Sindromul hepato-renal*
Na^+ urinar (mEq/l)	< 10	> 30	< 10
Creatinina plasmatică/ Creatinina urinară	> 30:1	< 20:1	> 30:1
Osmolalitate urină/plasmă	> 1	1	> 1
Excreţia fracţionată a Na	< 1 %	> 2 %	< 1 %
Sedimentul urinar	nesemnificativ	celule, cilindri etc.	nesemnificativ
Presiunea capilară pulmonară	< 10 mmHg	–	> 12 mmHg
Răspunsul la expansiune acută a volemiei	diureză	fără diureză	fără diureză

Studiile angiografice (inclusiv post-mortem) efectuate pe rinichii bolnavilor sau ai celor decedaţi de SHR, alături de studii izotopice, au demonstrat o scădere a fluxului sanguin renal, cu vasoconstricţie în cortexul renal, scăderea perfuziei corticale şi redistribuirea corticomedulară a sângelui, pentru a menţine o perfuzie relativ normală a medularei renale. Aceasta s-ar datora unui dezechilibru dintre factorii vasodilatatori şi vasoconstrictori intrarenali. Scăderea sintezei renale a prostaglandinelor vasodilatatoare (PGE_2) la pacienţii cirotici sau cu IHF care dezvoltă insuficienţă renală, respectiv creşterea concentraţiei urinare a tromboxanului B_2 (TXB_2) în IH cu SHR (comparativ cu IH fără SHR), sunt argumente în sprijinul acestui concept.

De reamintit că TXB_2 este un metabolit nonenzimatic al tromboxanului A_2 (TXA_2), un vasoconstrictor puternic al cortexului renal. Administrarea unui inhibitor puternic al sintezei intrarenale a TXA_2 duce la scăderea concentraţiei plasmatice şi excreţiei urinare a TXB_2, creşterea natriurezei şi excreţiei de apă post-furosemid. În schimb, administrarea de prostaglandine vasodilatatoare are efecte minime asupra perfuziei renale la bolnavii cu ascită şi funcţie renală stabilă sau la cei cu SHR. În IHF, sindromul hepatorenal este o afectare renală frecvent întâlnită şi se asociază cu un prognostic fatal.

b) Retenţia de sodiu este anomalia excretorie renală majoră care duce la retenţie lichidiană în IH. Pentru explicarea patogenezei tulburării homeoastaziei sodiului, au fost avansate două teorii:

– *Teoria „sub-umplerii" („underfill")* afirmă că formarea ascitei este evenimentul primar, iar retenţia de sodiu este un eveniment secundar redistribuirii volumului plasmatic şi scăderii volumului circulator eficace cauzate de formarea ascitei; scăderea perfuziei renale şi a altor volum-receptori activează sistemul nervos simpatic şi sistemul renină-angiotensină-aldosteron, ducând la modificarea fluxului sanguin intrarenal şi retenţie de sodiu (prin creşterea reabsorbţiei tubulare). Argumentele în sprijinul acestei teorii provin îndeosebi din observaţiile clinice de ameliorare tranzitorie a eliminării renale de sodiu şi apă consecutiv expansiunii rapide a volumului intravascular (folosind ser fiziologic, manitol sau albumină). În plus, experimentele făcute pentru mărirea volumului plasmatic circulant eficace, la bolnavii cirotici cu ascită, fără creşterea volumului plasmatic total, prin tehnica imersiunii în apă, cu capul în afară („head-out-of-water immersion") au dus la o natriureză marcată.

– *Teoria „supra-umplerii" („prea-plinului", „overflow")* propune retenţia crescută de sodiu ca anomalie primară, prezentă înainte de apariţia ascitei şi mediată de baroreceptori intrahepatici, de scăderea clearance-ului hepatic al unui hormon care reţine sarea sau de scăderea sintezei hepatice a unui hormon natriuretic. În faza preascitică a cirozei, volumul plasmatic este crescut, cu supresia reninei şi aldosteronului din plasmă; după scăderea volumului plasmatic eficace secundar formării ascitei, survine

creşterea progresivă a reninei, hormonului antidiuretic şi catecolaminelor din plasmă.

În sprijinul acestei teorii vin o serie de date experimentale, animale şi umane, privind ciroza hepatică, formarea ascitei şi tratamentul acesteia, care au demonstrat că retenţia de sodiu precedă apariţia ascitei.

Cele două ipoteze nu se exclud reciproc: mai întâi, precoce în apariţia şi dezvoltarea cirozei, există un defect primar în manipularea renală a sodiului, care duce la mărirea volumului plasmatic, ca, mai târziu, odată cu formarea ascitei şi scăderea volumului plasmatic eficace, renina, aldosteronul şi alţi factori să medieze retenţia secundară de sodiu.

Printre factorii care ar putea acţiona ca efectori primari ai retenţiei renale de sodiu s-ar putea număra şi factorul natriuretic atrial uman (FNA), al cărui rol a fost mult cercetat. FNA este un hormon (peptidic) cu proprietăţi natriuretice, diuretice şi vasorelaxante puternice, stocat în celulele miocardice ale atriilor umane şi eliberat prin distensie atrială/hipervolemie centrală indusă de imersiune. O deficienţă a FNA ar putea duce la vasoconstricţie arterială/arteriolară renală şi retenţie crescută de sodiu, ca în SHR. S-a demonstrat însă că pacienţii cu hepatopatii cronice şi retenţie de sodiu fără insuficienţă renală funcţională ca şi cei cu SHR au nivele plasmatice crescute de FNA, ceea ce sugerează o insensibilitate renală la efectele natriuretice ale FNA.

Aldosteronul este slab metabolizat de către ficatul cirotic, rata degradării sale hepatice fiind legată direct de fluxul sanguin hepatic (care este mult scăzut în ciroza decompensată cu ascită). Spironolactona, un antagonist al aldosteronului, creşte excreţia de sodiu la aceşti bolnavi. Pe de altă parte, aldosteronul plasmatic nu este crescut în toate cazurile de ciroză hepatică. Aceste discrepanţe pot fi explicate prin subîmpărţirea bolnavilor cirotici în excretori şi nonexcretori ai unei încărcături de apă:

– Nonexcretorii au hipovolemie şi nivele sanguine crescute de renină, catecolamine, arginină/vasopresină, aldosteron; trataţi prin imersiune (cu capul afară din apă) pentru a creşte în mod uniform volumul plasmatic eficace, eliminarea de sodiu creşte progresiv (la nivelul tubilor distali), în timp ce activitatea reninei şi nivelul aldosteronului în plasmă scad.

– Cei care excretă apă normal au nivele normale de aldosteron şi alţi hormoni.

c) Hiponatremia este tulburarea electrolitică cea mai frecventă din IH, îndeosebi la cirotici, în ciuda retenţiei crescute de sodiu, ceea ce presupune existenţa unui defect de excreţie a apei şi sodiului, cu retenţie de apă disproporţionată, mai mare decât cea sodică. În plus pot exista surse/căi de pierdere crescute de sodiu, precum terapia diuretică, vărsăturile, diareea sau aportul oral insuficient. Cum hiponatremia este constant întâlnită, cu sodiul seric sub 130 mEq/l, în absenţa acestor circumstanţe, au fost propuse două mecanisme pentru explicarea acestei tendinţe: scăderea filtratului disponibil la nivelul segmentului diluant al nefronului şi creşterea nivelelor hormonului antidiuretic arginină – vasopresină. În patogeneza alterărilor renale ale manipulării apei şi sodiului, la aceşti bolnavi, un rol l-ar avea prostaglandinele intrarenale (vezi SHR).

4) *Tulburările hemodinamice şi ascita:* atât IHF, cât şi ciroza cu encefalopatie portosistemică se caracterizează printr-o scădere accentuată a rezistenţei periferice totale, hipotensiune arterială şi debit cardiac crescut, în contrast cu nivelele crescute de epinefrină şi norepinefrină. La baza acestor modificări hemodinamice ar sta incapacitatea ficatului de a metaboliza unele substanţe vasodilatatoare endogene, precum glucagonul, peptidul intestinal vasoactiv (PIV), substanţa P, metionin-enkefalina/peptidele opiacee.

Substanţa P, un compus vasodilatator produs în intestin şi inactivat de către ficat, este mult crescută în encefalopatia hepatică, nivelele sale plasmatice fiind semnificativ mai mari şi continuând să crească la cazurile de IH care au decedat, în comparaţie cu cele care au supravieţuit; nivelele plasmatice de norepinefrină sunt şi ele crescute, şi acest paralelism cu nivelele plasmatice ale substanţei P este interpretat ca o activare reflexă a sistemului nervos simpatic ca răspuns la vasodilataţia periferică. Nivelele circulante ale metionin-enkefalinei sunt crescute la pacienţii cu ciroză şi ascită (nu şi la ciroticii nonascitici); şi în aceste cazuri, nivelele plasmatice de epinefrină şi norepinefrină sunt crescute în paralel cu metionin-enkefalina.

Conform teoriei „vasodilataţiei arteriale periferice", retenţia de sodiu şi de apă în ciroza hepatică este secundară vasodilataţiei arteriale periferice, care duce la hipotensiune arterială şi creşterea consecutivă, reflexă, a tonusului simpatic şi a debitului cardiac. Retenţia de sodiu şi apă este mediată

de scăderea volumului sanguin arterial „eficace" şi creşterea imediată a nivelelor circulante de catecolamine, angiotensină-vasopresină, renină, aldosteron; aceşti hormoni scad fluxul sanguin renal şi rata filtrării glomerulare, cu retenţia crescută de sodiu şi apă. Ascita se formează atunci când expansiunea volumului plasmatic, consecutivă retenţiei de sodiu, este încă insuficientă pentru reumplerea completă a compartimentului vascular arterial lărgit. În ciroză, circulaţia splanhnică este sediul cel mai important al vasodilataţiei arteriale, cauza acesteia părând să fie legată de hipertensiunea portală. Astfel, deşi umplerea centrală şi debitul cardiac sunt crescute, umplerea insuficientă a paturilor vasculare regionale activează baroreceptorii arteriali şi menţin nivelele crescute de hormoni vasoconstrictori. Retenţia renală crescută de sodiu şi apă şi creşterea volumului plasmatic sunt accentuate de hipoalbuminemie (cu scăderea presiunii oncotice) şi de hipertensiunea portală (cu creşterea presiunii hidrostatice în sistemul venos port), ducând la formarea ascitei.

5) *Infecţiile:* bolnavii cu boli hepatice severe au o predispoziţie la bacteriemie şi fungemie.

Infecţia este cauza majoră de morbiditate şi letalitate în IH, îndeosebi în IHF, atât la copil, cât şi la adult, şi se datorează disfuncţiei globale a sistemului imun. Predominant, se întâlneşte bacteriemie cu germeni grampozitivi: pneumococ, stafilococ auriu şi streptococi de grup A, beta-hemolitici, iar dintre agenţii gramnegativi, E. coli este cel mai frecvent izolat. Manifestările clinice cele mai frecvente sunt: infecţii de părţi moi (celulită, infecţii ale plăgilor, flebite asociate cu catetere venoase/şunturi arterio-venoase), pneumonie, peritonită bacteriană spontană (la pacienţii cu ascită), infecţie de tract urinar (mai ales la cei cu cateterism urinar). Relativ frecvent, sediul infecţiei nu poate fi precizat.

Evaluare şi monitorizare. Evaluarea diagnostică completă este justificată la toţi copiii cu IH (dar mai ales atunci când cauza acesteia nu este clară) şi se bazează pe anamneză, examenul fizic, teste de laborator, imagistică, EEG ş.a.

Anamneza trebuie să aducă informaţii despre modul debutului şi evoluţia simptomelor/semnelor bolii hepatice, contactul apropiat cu bolnavii cu hepatită/icter, transfuzie de sânge în antecedente, infecţii recurente, anestezie recentă (cu halotan), ingestie medicamentoasă (acetaminofen) sau folosirea drogurilor ilicite, depresie psihică/tentativă de suicid, ingestie de ciuperci sălbatice (de pădure), expunere la diverse chimicale sau toxice; prezenţa unor simptome neuropsihiatrice înaintea apariţiei semnelor clinice de boală hepatică (boala Wilson), istoric de vărsături recurente/persistente şi alterarea stării mentale/convulsii repetate (evocatoare pentru boli ereditare de metabolism). Un accent deosebit se va pune pe prezenţa/absenţa semnelor sau simptomelor de boală hepatică cronică în antecedentele personale: icter, prurit, echimoze (în absenţa traumatismelor), sângerare prelungită/hemoragie gastrointestinală, edeme, ascită, durere abdominală.

Anamneza familială se va concentra asupra bolilor hepatice (hepatită, purtător de VHB în familie), tulburări neuropsihice (boala Wilson?), boală pulmonară obstructivă/emfizem pulmonar precoce (deficienţa de α_1-antitripsină), deces al unui sugar (prin boală metabolică sau imunodeficienţă congenitală?).

Examenul fizic, complet trebuie să evalueze câteva aspecte importante:

– prezenţa unor semne ca icterul, fetorul hepatic, purpura, hemoragia digestivă/sânge în scaun, insuficienţa respiratorie, insuficienţa cardiacă congestivă;

– statusul neurologic/stadializarea encefalopatiei hepatice, evidenţierea semnelor de HIC;

– diferenţierea dintre o boală hepatică acută şi una cronică, o hepatopatie cronică fiind sugerată de prezenţa mai multor elemente clinice: semne de deficienţă a vitaminelor liposolubile (rahitism, xeroftalmie/ulceraţii corneene, areflexie osteotendinoasă), malnutriţie cronică, angiomatoză cutanată („păianjen"), eritem palmar, xantoame, distensia venelor abdominale (vizibile pe peretele anterior), ficatul dur şi lobulat (ciroză), splenomegalie importantă, ascită;

– prezenţa inelului Kayser-Fleischer (de căutat la copiii în vârstă de peste 4 ani, prin examen oftalmologic/lampă cu fantă).

Evaluarea de laborator include teste care să determine cauza IH (tabelul 10.LVIII) şi altele care să aprecieze starea funcţională a ficatului şi a altor organe/sisteme, îndeosebi în IHF (vezi tabelul 10.LIX). Selectarea acestor investigaţii se face individualizat, după vârsta şi semnele clinice ale bolnavului; când diagnosticul este greu de precizat, iar starea bolnavului impune un diagnostic rapid, evaluarea de laborator va fi mai cuprinzătoare. Biopsia hepatică poate fi, uneori, utilă în scop diagnostic şi pro-

TABELUL 10.LVIII

EVALUAREA DIAGNOSTICĂ PENTRU ELUCIDAREA ETIOLOGIEI INSUFICIENŢEI HEPATICE LA COPIL

Boli infecţioase	**Serologie**	– VHA: Anticorpi (Ac) IgG şi IgM – VHB: AgHBs, AcHBs, AgHBe, AcHBe AcIgG şi IgM HBc – VHC: ARN VHC, AcVHC (ELISA, PCR) – VHD: la cei cu HBs + AcIgM şi IgA – HIV: Ac (ELISA, Western blot) – Virusul Epstein-Barr (VEB): serologie (+ ADN prin PCR) – Lues: VDRL
	Culturi	– pentru virusuri: din diverse lichide şi ţesuturi (urină, sânge, LCR ş.a.) – pentru bacterii: sânge, urină, scaune
Droguri toxice	Nivel sanguin al acetaminofenului (paracetamolul) Nivel – diverse toxice/droguri în sânge Screening toxicologic general: sânge, urină	
Hepatită autoimună	Ac antinucleari (AAN), Ac anti-mişchi neted, Ac anti-microzomali ficat/rinichi	
Boli metabolice	**Urină** = substanţe reducătoare, succinil-acetonă, acizi organici, acizi biliari anormali, Cu/24h **Sânge** = galactoză-1-fosfat uridil transferază (eritrocitară), α_1-antitripsină (fenotip), ceruloplasmină, Cu seric, feritină serică **Sudoare:** Cl, Na	
Alte investigaţii	Echografie abdominală (inclusiv Doppler) şi cardiacă EEG Radiografie de torace CT craniană Biopsie hepatică	

gnostic, dar este de evitat la un copil cu IHF (risc de hemoragie severă/fatală) şi trebuie indicată numai atunci când informaţiile pe care le furnizează pot influenţa tratamentul bolnavului. EEG este utilă pentru stadializarea encefalopatiei sau când se suspectează prezenţa convulsiilor.

Evaluarea imagistică iniţială include radiografia de torace şi echografiaz (inclusiv Doppler) – care poate evidenţia afectarea parenchimului hepatic (ciroză, tumoră, abces, chist), starea venei porte şi posibilitatea anastomozei vasculare (inclusiv pentru transplantul de ficat), obstrucţia venelor (supra-) hepatice (ca în sindromul Budd-Chiari). Echocardiografia este necesară dacă există semne de insuficienţă cardiacă, iar CT craniană, fără substanţă de contrast, pentru evidenţierea edemului cerebral sau a unei hemoragii intracraniene (atunci când apar semne neurologice de localizare, convulsii sau când starea neurologică se deteriorizează brusc şi inexplicabil); substanţele de contrast pe cale i.v. se vor folosi rareori, numai dacă este necesar şi dacă funcţia renală este normală.

TABELUL L.IX

MONITORIZAREA DE LABORATOR ÎN IHF

Organe/sisteme evaluate	*Teste de laborator*	*Intervalul (repetarea)*
Funcţia hepatică		
Homeostazia glucozei	Glicemie, D-stick	la 2-6 h
Coagularea	TP, TTP, FVII	la 12-24 h
Sinteza ureei	Amoniemie	la 12-24 h
Funcţia excretorie	Bilirubinemie (BT, BD)	la 12-24 h
Aminotransferazele (citoliza)	ALT(TGP), AST(TGO)	la 12-24 h
Sinteza proteinelor	Proteinemie, albumină serică	la 12-24 h
Altele	Fosfataze alcaline, γ-glutamil transferază, Nivele serice de vitamine A, D şi E	la 24 h sau după caz
Alte organe şi sisteme		
Rinichi	Uree (s), creatinină (s), examen de urină Fracţie de extracţie a sodiului	la 6-24 h
Sânge	Hemogramă/trombocite	la 4-24 h
Plămâni	Gaze sanguine arteriale	la 2-24 h
	Radiografie de torace	la 24 h
Inimă	Radiografie de torace, ECG	la 24 h (sau la nevoie)
Pancreas	Amilază, lipază (sânge)	la 24 h
Electroliţi	Na, K, Cl, bicarbonat, Ca, P, Mg	la 4-24 h

Îngrijirea bolnavului cu IH, îndeosebi cu IHF, include şi următoarele elemente (pe lângă măsurile terapeutice propriu-zise):

– monitorizarea cardiorespiratorie şi a gazelor sanguine arteriale; semnele vitale sunt verificate la fiecare 4 ore, iar dacă există semne de insuficienţă a altor organe/sisteme (insuficienţă respiratorie, insuficienţă renală, şoc/hipotensiune arterială, edem cerebral, hipoglicemie, alături de encefalopatie), monitorizarea va fi continuă;

– evidenţa strictă a aportului şi eliminărilor de lichide (cu punerea unui cateter vezical, la nevoie; urmărirea scaunelor: număr, conţinut, prezenţa sângelui), măsurarea PVC (presiunea venoasă centrală).

– examen fizic repetat, cel puţin la 8 ore, cu atenţie specială pentru sistemul respirator şi cardiovascular, ca şi pentru evaluarea neurologică (aceasta din urmă se va face chiar la fiecare 30 minute-1 oră, dacă există encefalopatie în antecedente sau disfuncţie hepatică foarte severă, la nevoie monitorizare pentru HIC); examene de laborator repetate frecvent, în funcţie de modificările tabloului clinic (tabelul 10.LIX);

– izolarea bolnavilor, datorită unei posibile etiologii infecţioase/virale a IH.

Tratament. Îngrijirea bolnavului cu IH (îndeosebi IHF) este compexă şi, drept consecinţă, multidisciplinară; ea necesită o atenţie meticuloasă şi o coordonare a mijloacelor pentru combaterea tulburărilor multisistemice ce caracterizează IH. Prevenirea complicaţiilor şi tratamentul prompt al acestora reprezintă fundamentul terapiei IH. Interesul pentru o îngrijire eficace a bolnavilor cu IH a crescut odată cu progresele în realizarea transplantului hepatic ortotopic. În plus, o mai bună înţelegere a fiziopatologiei encefalopatiei hepatice a dus la realizarea unor protocoale/regimuri terapeutice, cu scopul de a influenţa metabolitii toxici circulanţi şi efectele acestora asupra creierului.

1) *Tratamentul de susţinere* (tabelul 10.LX) cuprinde metodele conservatoare acceptate pentru îngrijirea complicaţiilor multisistemice ale IHF. Se impune căutarea şi tratarea/corectarea promptă a factorilor agravanţi sau precipitanţi ai encefalopatiei hepatice, ca hipokaliemia, hipoglicemia, hipovolemia, hemoragia gastrointestinală, constipaţia, infecţia, aportul crescut (inadecvat) de proteine; se evită folosirea benzodiazepinelor şi a barbituricelor.

Malnutriţia este o problemă majoră la bolnavii cu boală parenchimatoasă hepatică cronică. În ciroza hepatică, cu sau fără encefalopatie, catabolismul proteic este crescut şi terapia trebuie să asigure un aport adecvat de proteine pentru a realiza o balanţă azotată pozitivă (fără a precipita encefalopatia hepatică) şi o dezvoltare normală a copilului. În plus, în encefalopatia hepatică cronică, concentraţia plasmatică a aminoacizilor ramificaţi (valina, leucina, izoleucina) este scăzută; şi în IHF nivelul aminoacizilor aromatici este crescut, dar concentraţia aminoacizilor ramificaţi este normală.

În consecinţă este de aşteptat ca normalizarea profilurilor aminoacizilor circulanţi să crească eficacitatea tratamentului primar al encefalopatiei hepa-

TABELUL 10.LX

MĂSURI GENERALE DE SUSŢINERE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL IHF

Tulburări/complicaţii ale insuficienţei hepatice	*Tratament*
Dezechilibre electrolitice	
– Hiponatremie	Fără NaCl, în absenţa pierderilor evidente; restricţie de lichide şi NaCl; antagonist de aldosteron.
– Hipopotasemie	KCl sau KPO_4, i.v., fără/oprire diuretice de ansă (cu pierderi de K)
– Hiperpotasemie, azotemie (insuficienţă renală)	Dializă peritoneală, hemodializă
Tulburări metabolice	
– Hipoglicemie	Glucoză sol. 10 %, i.v., monitorizare glicemie
– Acidoză	Asigurarea unei volemii adecvate (monitorizare PVC, cateter Swan-Ganz în artera pulmonară)
	Albumină i.v. lent, pentru refacerea volemiei
	Dializă în absenţa răspunsului la refacerea volemiei
– Alcaloză (cu hipopotasemie)	KCl, i.v.
– Hipoxemie, edem pulmonar	O_2, 100%
	Ventilaţie, cu presiune expiratorie pozitivă
	Monitorizare (gaze arteriale, pulsoximetrie)
Tulburări hemostază	Transfuzie plachetară (la nr. trombocite < 50 000/mm^3)
	Plasmă proaspată, congelată (sângerare prezentă)
	Antagonist receptori-H_2, i.v.; vitamina K_1 (0,2 mg/kg, max. 10 mg), i.v. zilnic × 3 zile
Encefalopatie hepatică	Se evita sedative, barbiturice
	Eliminarea proteinelor alimentare
	Intubaţie traheală în coma de gradele III, IV
	Sondă nazogastrică
	Clisme evacuatorii
	Lactuloză (pe tub nazogastric, 15-30 ml la 6 h; 2-4 scaune moi/zi)
	Soluţii de aminoacizi i.v. (cu conţinut de 30-50% de aminoacizi ramificaţi: valina, leucina, izoleucina)
	Antagonişti ai benzodiazepinelor/flumazenil
Hipertensiune intracraniană (HIC)	Restricţie de lichide 60-80 ml/kg/zi
	Hiperventilaţie ($PaCO_2$ la 25-30 mmHg)

TABELUL 10.LX (continuare)

	Capul ridicat (la 30°-45°) Evitarea mişcărilor frecvente şi a flexiei capului Cameră întunecoasă, linişte Manitol, 0,25-0,5 g/kg, când PIC >30 mmHg >5 min Monitorizare: CT-scan, monitor de PIC (extradural)
Febră/infecţie	Antipiretice, (de evitat paracetamolul), împachetări reci Antibiotice cu spectru larg Culturi (sânge, urină, ascită etc.) Radiografie torace

tice. Balanţa proteică poate fi ameliorată prin administrarea parenterală a unor soluţii de aminoacizi care să conţină, alături de aminoacizii esenţiali o proporţie de 35-50% aminoacizi ramificaţi (din totalul aminoacizilor); prezenţa argininei (7,5% din totalul aminoacizilor) este utilă, ştiindu-se că arginina contracarează hiperamoniemia şi stimulează ureogeneza (ceea ce s-a demonstrat la cazurile cu defecte ereditare ale ciclului ureei).

În IHF, iniţial aportul oral de alimente este sistat. Dacă bolnavul este stabil şi prezintă encefalopatie hepatică în stadiul I sau II, se începe o dietă hiposodată şi hipoproteică. Nutriţia parenterală totală (NPT) se începe când pacientul este stabil din punct de vedere hemodinamic, nu se anticipează schimbări majore ale glicemiei şi electroliţilor, iar aportul caloric pe cale enterală este necorespunzător.

Hipoglicemia (glucoza serică < 40 mg/dl), frecvent întâlnită în IHF la copilul mic, se tratează energic cu glucoză (dextroză) 500 mg/kg (sau 1 ml/kg de glucoză soluţie 50 %), în bolus i.v., urmată de administrare continuă. În NPT, administrarea începe cu glucoză soluţie 10% şi concentraţia se creşte progresiv până la glucoză 30%, după toleranţă, pentru maximizarea aportului caloric (şi minimalizarea catabolismului proteic) fără a cauza hiperglicemie.

În acest sens, este necesară monitorizarea frecventă a glicemiei, respectiv administrarea soluţiilor hipertone de glucoză printr-un cateter venos central. După asigurarea homeostaziei glucozei, se administrează aminoacizi în soluţie, în cantităţi progresive, de la 0,5 g/kg/zi la maximum 1 g/kg/zi. Lipidele administrate i.v., în soluţie 20%, în doză iniţială 0,5 g/kg/zi, se cresc cu câte 0,5 g/kg/zi până la 3 g/kg/zi.

Hipoalbuminemia (albumina serică < 2,5 g/dl) trebuie corectată prin administrarea de albumină – soluţie (fără sare), în perfuzie i.v. lentă, în doze de 0,5-1 g/kg la 8-12 h; se poate asocia furosemid 0,5-1 mg/kg, i.v., la fiecare doză de albumină, atunci când există hipervolemie sau insuficienţă renală.

Suportul hepatic extracorporal (artificial) este controversat şi include:

– Plasmafereza, indicată în stadiul IV de encefalopatie (sau în stadiul III cu evoluţie rapid progresivă), când sindromul hemoragic este greu de controlat sau înaintea unei intervenţii chirurgicale.

– Hemofiltrarea continuă, arteriovenoasă sau venovenoasă, indicată în caz de insuficienţă renală (SHR) şi în stadiul IV al encefalopatiei hepatice.

– Hemodializa, indicată când hemofiltrarea nu se poate face sau nu dă rezultate.

– Regenerarea ficatului în IHF poate fi stimulată prin mai multe metode, cu precădere experimentale, câştigându-se astfel timp pentru vindecare naturală sau transplant hepatic. Acesta se poate realiza prin administrarea orală sau parenterală a unor factori hepatotropi (precum factorul de creştere epidermal, concomitent cu insulina, glucagonul şi ADN-ul hepatic), respectiv prin transplant intraperitoneal de hepatocite biologic active sau celule de hepatom.

Tratamentul infecţiilor, folosind antibiotice cu spectru larg şi cu ajustarea dozelor legată de disfuncţia renală sau hepatică, se va face precoce la primele semne de boală, după obţinerea de culturi (sânge, urină, ascită etc.) şi radiografie pulmonară.

2) *Tratamentul etiologic*, specific, este posibil în anumite cazuri de IHF: intoxicaţii (de exemplu, N-acetilcisteina în supradozarea de paracetamol) sau infecţii (aciclovir în infecţiile severe, ca varicelă, herpes simplex).

3) *Transplantul hepatic ortotopic (THO)* s-a dovedit eficace ca tratament primar al IHF, cu cel mai mare potenţial pentru modificarea evoluţiei naturale a acesteia. Aplicarea THO la copilul cu IHF este limitată de disponibilitatea donatorilor de organe şi de dimensiunile mici ale primitorilor. Folosirea cu succes a ficatului cu dimensiuni mici atât pentru transplantul ortotopic, cât şi pentru cel heterotopic creează posibilitatea ca mai mulţi copii mici cu IHF să poată primi un ficat de volum mic de la un singur donator, posibil şi cu evitarea înlăturării ficatu-

lui nativ; aceasta micşorează probabilitatea ca aceşti bolnavi să decedeze aşteptând transplantul.

Ideal, toţi bolnavii cu IHF trebuie evaluaţi imediat, în vederea transplantului hepatic, deşi este dificil de a se prezice cu acurateţe evoluţia spre deces sau spre regenerarea hepatică la un caz anume. De aceea, se propun pentru THO copiii cu boli dovedite statistic ca ireversibile (boala Wilson, alte boli metabolice ereditare cu afectare hepatică, ca tirozinemia, HVC, hepatita post-halotan, idiosincrazia medicamentoasă), pe baza următoarelor criterii clinico-biologice: encefalopatie în stadiul III sau IV, icter prelungit (> 7 zile înaintea debutului encefalopatiei), TP mult prelungit (> 50 secunde), hipoglicemie/acidoză metabolică severe. Complicaţiile catastrofice, ca ischemia cerebrală, insuficienţa renală, hemoragia digestivă sau septicemia/peritonita contraindică THO (candidaţii pentru transplant sunt reevaluaţi permanent pentru depistarea semnelor de regenerare hepatică sau a unor astfel de complicaţii). Transplantul ar trebui realizat înaintea apariţiei acestor complicaţii, atunci când se apreciază că şansele de recuperare a funcţiei hepatice sunt mici.

Rata de supravieţuire după THO la cazurile cu IHF sunt în jur de 60% (până la 80%), mai mică decât pentru cazurile cu boală hepatică cronică, dar infinit mai mare decât cea observată la pacienţii cu IHF la care nu se poate face transplant hepatic (cu rata de supravieţuire de numai 6%!). Decizia de efectuare a unui THO este temperată şi de faptul că multe cazuri decedează din cauza complicaţiilor postoperatorii sau prin respingerea transplantului.

Prognostic:

1) În IHF, factorii de prognostic sever (în acelaşi timp argumente pentru THO) sunt reprezentaţi de etiologie (boli în care ficatul este expus în mod persistent la o agresiune toxică, producând leziuni ireversibile), prezenţa complicaţiilor metabolice severe, datele histologice (fracţia de hepatocite viabile din volumul total al biopsiei, prognosticul fiind sever când volumul de hepatocite intacte este sub 40%).

2) În hepatopatiile cronice, factorii de prognostic defavorabil şi, în acelaşi timp, indicatori pentru necesitatea de transplant includ: icter care se accentuează rapid şi bilirubină totală (BT) > 15 mg/dl; TP necorectabil cu vitamina K şi mai mare cu peste 5 secunde faţă de martor; albumină serică < 2,5 g/dl; ascită rezistentă la tratamentul diuretic; encefalopatie hepatică neinfluenţată de dieta hipoproteică şi terapia cu lactuloză; sângerare recidivantă din varice esofogiene, necontrolată cu scleroterapie. S-a propus şi un sistem de scor (Malatack) pentru prezicerea riscului de deces în bolile hepatice cronice ale copilului; cei mai importanţi patru factori indicatori de prognostic grav s-au dovedit: colesterolemia: < 100 mg/dl, timpul de tromboplastină parţială (TTP) mai mare cu peste 20 secunde faţă de martor, prezenţa ascitei şi bilirubina indirectă (BI) > 6 mg/dl. Evaluarea frecventă a acestor date este utilă pentru selectarea celor mai gravi dintre copiii cu boală hepatică cronică, în vederea transplantului, înainte de decompensarea severă şi apariţia encefalopatiei hepatice.

Bibliografie

CASTELLS A., SALMERON J.M., NAVASA M., RIMOLA A., SALO A., ANDREW H., MAS A., RODES J.: Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. Gastroenterology 1993; 105:532-538.

CYNOBER FB., ANSSEL C., CYNOBER L.: Abnormalities in branched – chain aminoacids metabolism in cirrhosis: influence of hormonal and nutritional factors and directions for future research. Clin. Nutr. 1999; 18/1:5-13.

EMOND J.C., ARAN P.P., WHITINGTON P.F., BROELSCH C.E., BAKER A.L.: Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989; 96:1583-1588.

IORDĂCHESCU F.: Explorarea complexului protrombinic prin metode standardizate în patogenia hemostazei la copil. Teză de doctorat, UMF „Carol Davila", Bucureşti, 1992.

MORGAN T.R., IMADA T., HOLLISTER A.S., INAGAMI T.: Plasma human natriuretic factor in cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. Gastroenterology 1988; 95:1641-1647.

O'GRADY J.G., ALEXANDER G.J., HAYLLAR K.M., WILLIAMS R.: Early indicators in prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989; 97:439-445.

SCHNEEWEISS B., PAMMER J., RATHEISER K., SCHNEIDER B., MADL C., KRAMER L., KRANZ A., FERENCI P., DRUML W., GRIMM G.: Energy metabolism in acute hepatic failure. Gastroenterology 1993; 105:1515-1521.

TREEM W.: Hepatic Failure (cap. 12). In W. Allan Walker, Peter R. Durie, J. Richard Hamilton, John A. Walker-Smith, John B. Watkins (eds.): Pediatric Gastrointestinal Disease. B.C. Decker Inc, Philadelphia, Toronto, 1991, p. 146-182.

ZWIENER R.J., SOMMERANER, J.F.: Fulminant Hepatic Failure (cap. 80). In Levin D.L., Morris F.C. (eds.): Essential of Pediatric Intensive Care. Churchill Livingstone Inc., 1997, p. 779-790.

SINDROMUL REYE

Florea Iordăchescu, Ioana Mihalache

Definiţie. Sindromul Reye este o encefalopatie acută metabolică dobândită, proprie sugarului şi copilului, caracterizată pe plan clinic printr-o suferinţă cerebrală acută, pe plan biologic prin semne de suferinţă hepatică, iar anatomic prin steatoză hepatică microveziculară difuză, cu semne de suferinţă mitocondrială, fără inflamaţie şi necroză.

Etiologie şi epidemiologie. Epidemiologic, sindromul Reye este descris cu precădere în America de Nord, survenind mai ales în timpul epidemiilor de gripă, varicelă, legat de consumul unor substanţe, ca de exemplu aspirina, dar nu apare decât la o populaţie determinată, la unii copii susceptibili.

Incidenţa variază între 0,58-0,88 cazuri la 100 000 subiecţi cu vârsta sub 18 ani. Această incidenţă a scăzut spectaculos după reducerea consumului de aspirină, astfel că după 1988 s-au mai raportat doar 20 cazuri. Declinul recent al sindromului Reye se datorează, pe lângă scăderii consumului de aspirină, creşterii posibilităţii de diagnosticare a erorilor de metabolism rare care seamănă cu sindromul Reye.

În orice caz, în ultimii 20 ani sindromul Reye a fost cea mai comună encefalopatie cu potenţial letal asociată unei infecţii virale din S.U.A. În Europa, incidenţa este mult mai mică. Astfel, în Spania s-au descris 57 cazuri în perioada 1980-1984, iar în Danemarca 1 caz în aceeaşi perioadă, ceea ce revine la o incidenţă de sub 0,09 la 100 000 locuitori sub vârsta de 18 ani. Etiologic, sindromul Reye apare ca o complicaţie redutabilă a infecţiilor virale ale copilului. Dintre virusurile incriminate se notează adenovirusurile, virusurile Coxsackie A şi B, ECHO, herpes simplex, virusurile gripale A şi B, virusurile paragripale etc., dar domină ca frecvenţă virusul gripal B şi virusul varicelo-zosterian.

O altă cauză a acestui sindrom ar fi toxinele: hipoglicina A, aflatoxina, salicilatul, insecticidele. S-a luat în discuţie şi rolul declanşator al vaccinurilor cu virus viu, ca şi cel jucat de mecanismul imun, evidenţiat de: scăderea complementului seric, fibronectinei şi interferonului.

Patogenie şi anatomie patologică. Sindromul Reye este legat de o anomalie a beta-oxidării mitocondriale cu producerea de acid dicarboxilic, datorată probabil unei afecţiuni virale; nu se cunoaşte mecanismul exact prin care virusul poate antrena asemenea anomalii. Sunt afectate mitocondriile din creier, ficat, muşchi striat, rinichi, cord, ceea ce antrenează modificările clinice, biologice şi histologice specifice bolii. Creierul îşi pierde capacitatea de a menţine gradientul dintre apă şi electroliţi, rezultând edemul cerebral, la care mai concură şi hiperamoniemia; ficatul nu mai sintetizează proteinele specifice, determinând creşterea amoniemiei, hipoglicemia, scăderea VLDL şi, secundar, încărcare grasă. Afectarea muşchiului creşte acidoza.

Patologie:

1. *Ficatul* este mare şi cu aspect galben. Microscopia optică evidenţiază steatoză microveziculară, depleţie în glicogen şi semne de regenerare (mitoze). Steatoza severă cu distribuţie panlobulară se asociază cu un prognostic nefavorabil. La microscopul electronic se constată că leziunile cele mai importante sunt la nivelul mitocondriilor care au cristele neregulate (pleiomorfe) sau absente şi matricea alterată cu atât mai mult cu cât evoluţia este mai severă. Leziunile mitocondriale sunt reversibile la copiii care supravieţuiesc. Infiltratul inflamator lipseşte.

2. *Creierul* este edematiat. Edemul cerebral este de tip citotoxic şi asociat cu edematierea proceselor podocitare ale astrocitelor. Manifestările neurologice complexe se datoresc atât edemului citotoxic, cât şi unei intoxicaţii acute exogene. Edemul cerebral determină decesul prin hernierea creierului prin foramen magnum şi compresiei pe trunchiul cerebral. Şi aici lipseşte infiltratul inflamator.

3. *Muşchii striaţi* sunt afectaţi. Se evidenţiază picături de grăsime acumulate în miocite, depleţia glicogenului şi mitocondriile modificate.

4. Se mai constată un proces general de infiltraţie grasă a celulelor renale (tubii contorţi proximali şi ansa Henle), din cord, din pancreas.

Histochimic, mitocondriile din organele lezate demonstrează o reducere severă, dar reversibilă, a activităţii aproape a tuturor enzimelor, ca succinil dehidrogenaza şi citocrom oxidaza, iar în ficat a unor enzime importante din ciclul ureei: ornitin transcarbamilaza şi carbamil-fosfat sintetaza, ceea ce duce la scăderea clearance-ului amoniacului prin neogeneză.

Tablou clinic. Boala apare la copii cu vârsta între 6 luni-15 ani, cu limite 2 luni-19 ani. Debutul

este brusc, boala apărând în convalescenţa unor afecţiuni virale. Simptomele de debut sunt vărsăturile care devin rapid incoercibile. Concomitent sau rapid după vărsături apar manifestări neurologice complexe şi tulburări ale stării de conştienţă: adinamie, apatie, agitaţie extremă, comportament iraţional, halucinaţii vizuale, delir agitat, letargie, imposibilitatea mersului.

Polipneea, un alt semn de debut, se accentuează progresiv, respiraţiile devin ample, profunde.

În stadiile finale se instalează coma tot mai profundă, în stadiul cel mai avansat descriindu-se postura de decerebrare (bolnavul este în hiperextensie, membrele superioare în pronaţie, cu hipertonie până la realizarea poziţiei în opistotonus). S-a propus un sistem de stadializare a semnelor clinice ale sindromului Reye (stadiile Lovejoy ale encefalopatiei din sindromul Reye sunt asemănătoare cu cele descrise la „Insuficienţa hepatică").

Convulsiile sunt prezente la 30% din cazuri. Evoluţia prin diversele stadii de gravitate se face, în absenţa tratamentului, de la 3-4 ore până la 48-60 ore.

Trebuie subliniate câteva particularităţi: febra este de regulă absentă, lipsesc semnele neurologice de focar, lipsesc de asemenea semnele de iritaţie meningiană, afectarea hepatică este clinic discretă şi se traduce prin hepatomegalie moderată cu absenţa icterului.

Investigaţii de laborator şi paraclinice. Examenele complementare aduc argumente foarte importante pentru diagnostic.

LCR este întotdeauna normal, cel mult putându-se evidenţia o hipoglicorahie moderată. Afectarea hepatică este confirmată de creşterea transaminazelor serice, de deficitul în factori ai coagulării sintetizaţi la nivelul hepatocitelor şi de hiperamoniemie. Aceste anomalii sunt precoce şi tranzitorii, normalizarea unei amoniemii (sau valori normale) după trei zile de evoluţie a bolii neinfirmând diagnosticul. Hipoglicemia este prezentă la aproximativ 30% din pacienţi, absenţa ei neputând, de asemenea, exclude diagnosticul. Nivelul aminoacizilor serici şi al carnitinei este normal, deşi au fost semnalate creşteri ale unor aminoacizi, ca alanina, glutamina, glutamatul, lizina şi α-amino-N-butiratul.

Similar, acizii organici urinari pot fi normali sau crescuţi: lactic, piruvic, acetoacetic, β-hidroxibutiric, propionic. Creşterile amilazelor şi lipazelor serice sugerează pancreatita. Se mai semnalează creşteri ale ureei serice, creatininei şi acidului uric, de 4-5 ori faţă de normal. Examenul fundului de ochi evidenţiază semne de hipertensiune intracraniană: pulsaţiile arterelor retiniene diminuate sau absente, venele retiniene dilatate, sinuoase, turgescente, edem papilar şi hemoragii retiniene. Traseul EEG are un ritm de fond foarte lent, pe care se suprapun anomalii paroxistice în timpul crizelor convulsive. EEG nu prezintă de obicei unde trifazice, care apar la bolnavii cu encefalopatii hepatice. Tomografia craniană evidenţiază edem cerebral şi mai ales permite excluderea altor cauze de encefalopatie acută (leziuni structurale, hemoragie intracraniană). Investigaţiile pot fi sistematizate astfel:

– Valori crescute (ser, plasmă): amoniemia, transaminazele, timpul de protrombină, timpul parţial de tromboplastină, lactatul, creatin fosfokinaza, dehidrogenaza serică, ureea, creatinina, acidul uric, cortizolul, amilaza, lipaza.

– Valori scăzute: glicemia, fosfatemia, bicarbonatul seric, colesterolemia.

– Valori normale: bilirubina serică, carnitina serică, LCR.

Este necesar şi un screening seric şi urinar pentru toxice/toxine, incluzând şi salicilatul.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv este un diagnostic de excludere. Sugestive pentru sindromul Reye sunt: debutul după o afecţiune virală, vărsăturile incoercibile, semnele de suferinţă neuropsihică, edemul cerebral evidenţiat la examenul fundului de ochi şi tomografic, respiraţiile frecvente şi ample, afectarea hepatică fără icter, hipoglicemia, excluderea altor encefalopatii acute, examenul histologic.

Biopsia hepatică nu mai este necesară pentru diagnosticul sindromului Reye, odată ce criteriile clinice pentru diagnostic sunt bine stabilite; ea poate fi indicată în anumite cazuri la sugar (pentru excluderea altor cauze de encefalopatie şi hepatopatie), precum şi în protocoalele de cercetare (pentru eliminarea oricărui dubiu diagnostic).

Diagnosticul diferenţial se face cu:

1. Cauze infecţioase de alterare a conştienţei: meningite, encefalite, abcese intracraniene (bacteriene, fungice, virale), hepatite virale fulminante anicterice; acestea din urmă produc atrofie hepatică şi nu sunt însoţite de tulburări ale beta-oxidării.
2. Sindroame metabolice-toxice:
   a) Encefalopatie hipoxic-ischemică.
   b) Boli înnăscute de metabolism.

c) Intoxicaţii: salicilat, tetracicline, acid valproic, disulfiram, fenformin, ulei de margosa, chlordane, pirolidină, camfor, metilbromid, plumb, aflatoxină, lindane, warfarină, hipoglicină A.

d) Cetoacidoză diabetică.

3. Leziuni - mase ale SNC: hemoragie traumatică, tumori, alte cauze (asociate cu hidrocefalie).

4. Sindroame vasculare: boli/evenimente ocluzive sau hemoragice, encefalopatie hipertensivă, şoc.

Evoluţie şi prognostic. Prognosticul este legat de gravitatea edemului cerebral care determină fie decesul, fie sechele neuropsihice la supravieţuitori. Pentru stadiile I-II mortalitatea este estimată la 10%, pentru stadiul III la 20%, iar pentru stadiile IV-VI la 40-65%. Trei sferturi din decese survin în primele 48 ore de evoluţie a bolii. Afectarea hepatică clinică, biologică şi histologică dispare în 4-8 zile la supravieţuitori. Sechele grave sunt întâlnite la 50% din supravieţuitori şi comportă în special tulburări mari ale limbajului, probleme de atenţie, anxietate, depresie.

Pe lângă severitatea manifestărilor clinice (stadiul encefalopatiei), o valoare predictivă pentru progresiunea spre stadii mai avansate o au amoniemia crescută (≥ 100 μg/dl) şi timpul de protrombină alungit (> 3 secunde faţă de martorul normal) în stadiul I de boală. Concentraţii ale amoniemiei de peste 5 ori faţă de normal se asociază cu evoluţie severă şi rată crescută de mortalitate; de asemenea s-au evidenţiat nivele plasmatice crescute de norepinefrină la pacienţii care au decedat comparativ cu supravieţuitorii.

Tratament, profilaxie. Cu toate că etiopatogenia sindromului Reye nu este bine precizată şi nu există un tratament etiologic, experienţa clinică acumulată până în prezent permite stabilirea următoarelor principii terapeutice:

1. Diagnosticul precoce şi tratamentul cu glucoză în perfuzie pot preveni deteriorarea neurologică.

2. Hipoxia tisulară trebuie prevenită prin intubaţie precoce, ventilaţie asistată.

3. Complicaţiile metabolice şi hipertensiunea intracraniană trebuie recunoscute, monitorizate şi tratate prompt.

Tratamentul sindromului Reye este similar celui din insuficienţa hepatică acută şi este în primul rând suportiv. El presupune hidratare atentă, prevenirea şi combaterea hipoglicemiei, corectarea dezordinelor electrolitice, controlul sângerărilor digestive şi al hipertensiunii intracraniene. Nu şi-au dovedit utilitatea steroizii, plasmafereza şi dializa peritoneală.

Deşi există multe controverse asupra relaţiei exacte dintre salicilaţi şi sindromul Reye, este prudent să nu se administreze salicilaţii (aspirina) ca antitermice la copii sau să se întrerupă terapia salicilică, îndeosebi la copiii cu sindroame gripale şi varicelă.

Bibliografie

BALISTRERI W.F.: Reye Syndrome and „Reye-like" Diseases. In Berhman, Kruegman, Arvin (eds.): Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Co., 1996, p. 1144-1145.

CIOFU E., CIOFU C.: Esenţialul în pediatrie. Edit. Amaltea, 1997.

HAY W.W., GROOTHUIS J.R., HAYWARD A.R., LEVIN M.J.: Current Pediatric Diagnosis and Treatment. Appleton and Lange, 1999.

MILLER S.: Reye's Syndrome. In Levin D., Morriss F. (eds.): Essentials of Pediatric Intensive Care. Churchill Livingstone, 1997, p. 32-35.

STANLEY C.: Defects in Metabolism of Lipids. In Berhman, Kruegman, Arvin (eds.): Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Co., 1996, p. 360.

Capitolul 11

BOLILE APARATULUI RENOURINAR

DEZVOLTAREA PRENATALĂ A APARATULUI RENOURINAR

Ioan Sabău

Dezvoltarea embriologică a aparatului renourinar este un proces complex în cadrul căruia se pot diferenţia două etape: a) embriogeneza şi b) nefrogeneza.

Embriogeneză. Constă dintr-o succesiune de dezvoltări şi involuţii ale unor formaţiuni embriologice primitive.

Mezoblastul dispus de o parte şi alta a schiţei cordale, în cadrul unei simetrii perfecte, se va diferenţia în formaţiuni individualizate denumite somite.

La mamifere, prin urmare şi la om, viitorii rinichi trec prin trei etape succesive: pronefrosul, mezonefrosul şi metanefrosul (fig. 11.1). Apariţia unei formaţiuni noi este urmată de involuţia celei precedente.

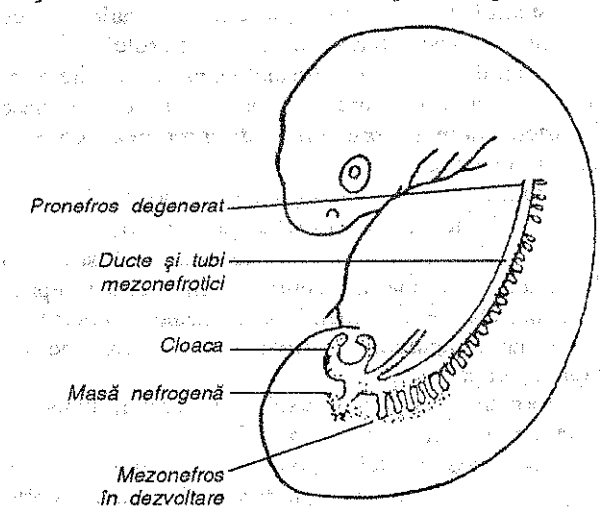


Fig. 11.1 – Relaţiile dintre pronefros, mezonefros şi metanefros la embrionul uman.

Pronefrosul. Se formează în cea de a 3-a săptămână a dezvoltării intrauterine, regresul începând cu săptămâna a 5-a. Pronefrosul se dezvoltă din zona cuprinsă între somitele 7 şi 14.

Pronefrosul însumează între 7 şi 10 tubi pereche, câte unul pentru fiecare segment (fig. 11.2). Fiecare tub comunică pe de o parte cu cavitatea celomică, iar pe de altă parte cu un duct excretor comun dispus ventral care se deschide în cloacă.

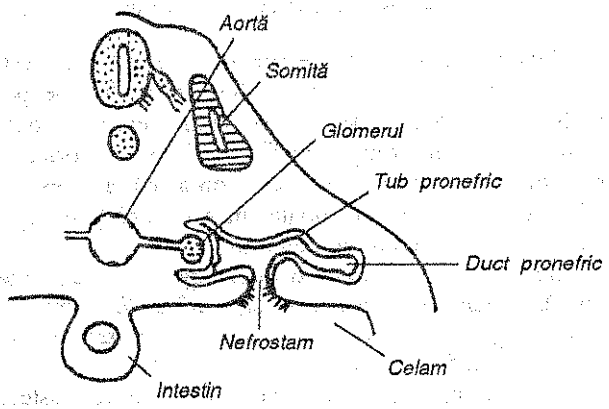


Fig. 11.2 – Pronefrosul rinichiului uman pe secţiune.

Extremitatea învecinată cu cavitatea celomică va fi penetrată de vase de sânge provenite din aortă, permiţând formarea unui ghem de capilare glomerulare.

Mezonefrosul. Mezonefrosul, care mai poartă şi denumirea de corpul Wolff, este dispus caudal faţă de pronefros între somitele 14-28. Apare în săptămânile 3-4 de gestaţie şi involuează între săptămânile 5-12.

Formaţiunile nefrogenice ale mezonefronului se cudează, luând forma literei S. La una din extremităţi, în care penetrează vasele de sânge se va realiza o formă de cupă – glomerulul – pe când la extremitatea opusă comunică cu ductul mezonefronic provenit din ductul pronefric al etapei anterioare (fig. 11.3).

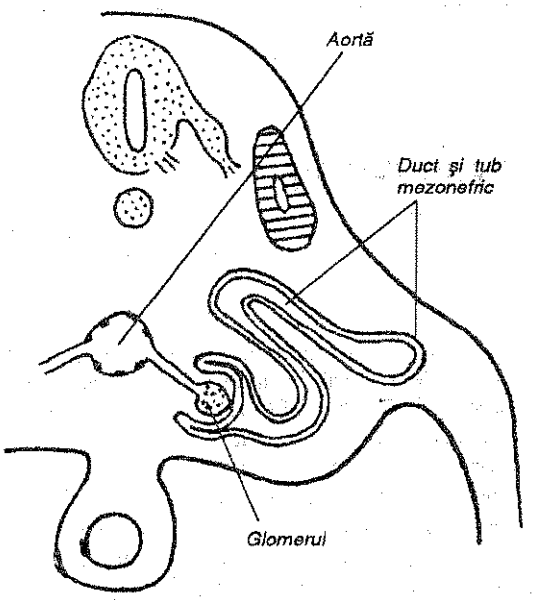


Fig. 11.3 – Mezonefrosul pe secţiune; embrion uman de 5 mm.

Mezonefrosul constituie rinichiul definitiv la peşti şi amfibieni. La om, porţiuni din mezonefros se pot întâlni la ambele sexe: a) la sexul feminin poate intra parţial în componenţa gonadelor, favorizând transformarea chistică şi/sau neoplazică a acestora şi b) la sexul masculin poate intra în alcătuirea epididimului şi a ductului deferent.

Metanefrosul. Metanefrosul începe să se dezvolte din săptămâna a 5-a de sarcină, intrând în alcătuirea rinichiului definitiv la o serie de vertebrate: reptile, păsări, mamifere şi om.

Nefrogeneză. Rinichiul de mamifere ia naştere din două părţi distincte ale mezonefrosului:

1. Mugurele ureteral, din care se vor forma ureterele, bazinetul, calicele, canalele papilare, tubii Bellini şi tubii colectori.

2. Mugurele mezenchimatos sau metanefrogen, din care se vor forma elementele sistemului secretor: glomerulii, tubii contorţi proximali, ansa Henle, tubii contorţi distali.

Mugurele uretral reprezentat de partea inferioară a canalului Wolff, pe de o parte, se va diviza dihotomic, iar, pe de altă parte, va creşte în planuri diferite, realizându-se 20-28 generaţii de structuri tubulare. Generaţia întâi va forma calicele majore, pe când cele ulterioare alte tipuri de formaţiuni derivate: calice minore, tubi Bellini şi tubi colectori (fig. 11.4).

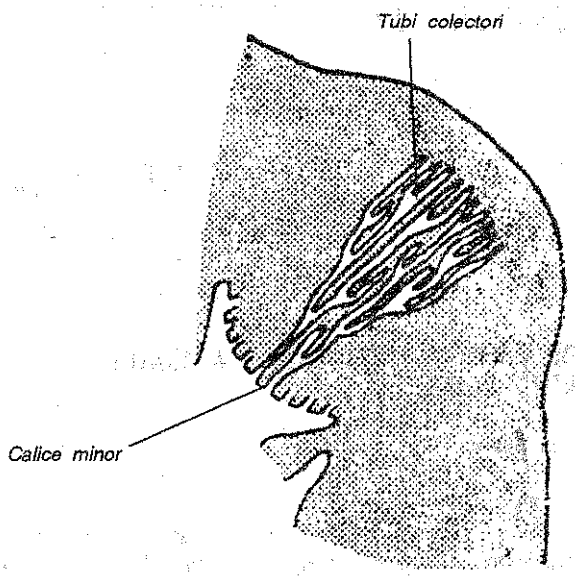


Fig. 11.4 – Reprezentarea dezvoltării calicelor şi tubilor colectori.

Tubii Bellini se grupează în formaţiuni piramidale ce au vârful dispus în calice. Aceasta imprimă rinichiului o structură lobulară evidentă la făt, nounăscut şi în primii ani de viaţă.

Mugurii mezenchimatoşi sunt constituiţi iniţial prin apariţia unor condensări celulare. Aceştia vor suferi un proces complex de transformări de tip: diferenţiere, proliferare şi polarizare, a cărui rezultantă este nefrogeneza.

Schematic, nefrogeneza este împărţită în 4 stadii:

– stadiul 1, de formare a unor vezicule sferice secretorii în vecinătatea ampulei ureterului;

– stadiul 2, în care formaţiunea imită litera S, cu invaginarea capilarelor glomerulare ce se nasc din artera aferentă, precum şi diferenţierea celulelor tubului proximal;

– stadiul 3, în care porţiunea inferioară a formaţiunii în S începe să formeze glomerulul;

– stadiul 4, ce continuă şi definitivează structura glomerulară cu apariţia celulelor endoteliale, epiteliale, mezangiale şi a membranei bazale glomerulare.

Formarea aparatului urinar inferior are loc tot etapizat, cuprinzând:

– formarea cornului sinusului urogenital, având ca punct de plecare canalul Wolff;

– formarea peretelui posterior al sinusului urogenital în care se deschid ureterele şi canalul Wolff. Peretele posterior se formează prin unirea celor două coarne;

– formarea trigonului vezicii urinare;
– formarea vezicii urinare şi uretrei.

Studiile experimentale pe culturi de ţesuturi au dovedit că în realizarea nefrogenezei normale intervin o serie de factori circulatori, precum şi factori tisulari. Dintre factorii circulanţi amintim: factorul epidermal de creştere (epidermal growth factor), factorul de creştere hepatocitar (hepatocyte growth factor), transferina şi factorul de transformare a creşterii (TGF alfa). Factorii tisulari ce intervin în nefrogeneză sunt: mugurele ureteral, mezenchimul salivar şi al capului, ţesutul osos, ţesutul neural – putând produce conversia blastemului nefrogenic în epiteliu.

Tulburarea dezvoltării normale a aparatului urinar duce la apariţia unor nefropatii şi uropatii congenitale.

Nefropatiile congenitale sunt cuprinse în tabelul 11.I.

TABELUL 11.I

NEFROPATIILE CONGENITALE

1. Agenezia renală
   a) Unilaterală
   b) Bilaterală
2. Hipoplazia renală
   a) Hipoplazie simplă
      i) unilaterală
      ii) bilaterală
   b) Rinichiul unipapilar
   c) Sindromul Ask-Upmark
   d) Oligomeganefronia
3. Displazia renală
   a) Rinichiul multichistic displazic
   b) Displazia multichistică obstructivă
4. Boala chistică
   a) Boala polichistică renală
      i) Boala polichistică autozomal dominantă
      ii) Boala polichistică autozomal recesivă
   b) Boala chistică medulară
      i) Boala chistică medular-nefronoftizică juvenilă
      ii) Rinichiul spongios medular
   c) Boala chistică glomerulară
5. Sindromul nefrotic congenital

Uropatiile congenitale sunt prezentate în tabelul 11.II.

TABELUL 11.II

UROPATIILE CONGENITALE

	Obstrucţie anatomică	*Obstrucţie funcţională*
Tractul urinar superior	1. Obstrucţia joncţiunii ureteropelvice • intrinsecă • extrinsecă 2. Duplicaţii	1. Reflux vezicoureteral
Tractul urinar inferior	1. Obstrucţia joncţiunii ureterovezicale 2. Valva uretrală posterioară 3. Stenoză de uretră 4. Strictură de uretră 5. Ureterocel 6. Ureter ectopic	2. Vezica neurogenă

Bibliografie

BECKER N., AVNER D.E.: Congenital nephropathies and uropathies. Pediatr. Clin. North Am. 1995; 42(6):1319-1341.

EKBLOM P.: Embriology and prenatal development. In Schrier W.R., Gottschalk W.C. (eds.): Disease of the Kidney, ed. a 6-a. Little Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London, 1997, p. 2-20.

POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D.: Morfogeneza, creşterea şi dezvoltarea rinichiului. In Popescu V. (ed.): Tratat de pediatrie. Vol III. Edit. Medicală, Bucureşti, 1985, p. 29-58.

SHEPARD H. T.: Developmental pathology of the embrionic and previabile fetal periods. In Avery B.G., Fletcher A.M., Macdonald G.M. (eds.): Neonatology, Pathophysiology and management of the newborn, ed. a 4-a. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994, p. 109-125.

ŢURCANU L., SABĂU I.: Nefrologie pediatrică. Edit. Medicală, Bucureşti, 1977.

DISPLAZIA ŞI BOALA CHISTICĂ RENALĂ

Mihaela Bălgrădean

Dezvoltarea anormală a parenchimului renal are drept consecinţă tulburări cantitative, *hipoplazii renale*, şi tulburări calitative, *displazii renale*. Aceste anomalii sunt considerate de dezvoltare, pentru că rezultă din perturbarea organogenezei şi diferenţierii tisulare. Ţesutul displazic poate încorpora chisturi, situaţie în care se descriu displazii chistice şi/sau boala obstructivă chistică.

Este de menţionat faptul că aceste chisturi nu sunt numai congenitale; ele pot apărea şi mai târziu în cursul vieţii, putând fi ereditare sau sporadice.

Displazia şi hipoplazia renală

Hipoplazia defineşte dimensiuni renale global reduse şi un număr redus de nefroni cu ţesut renal normal dezvoltat. *Displazia* reprezintă o aberaţie a dezvoltării metanefritice în care este afectată structura renală şi diferenţierea glomerulară.

Complexul de fenomene care afectează dezvoltarea stadială a ţesutului renal cuprinde: anomalii genice, afectarea interacţiunii dintre mugurele ureteral, epiteliu şi matricea extracelulară, anomalii ale factorilor de creştere renală şi obstrucţia fluxului urinar.

Leziunile obstructive asociază frecvent displazie renală, severitatea acesteia fiind în general dependentă de gravitatea obstrucţiei. Diagnosticul se bazează pe o serie de modificări histologice; se descriu zone de metaplazie cartilaginoasă ale blastemului metanefritic înconjurate de ducte colectoare anormal diferenţiate. Sunt prezenţi în forma primitivă glomeruli, tubi şi canalicule. Modificările displazice apar în rinichi de dimensiuni normale sau reduse şi asociază sau nu chisturi. Funcţia acestor rinichi este variabilă şi depinde de dezvoltarea sistemului colector, a ureterelor şi a vezicii urinare.

Displazia multichistică renală (MDK)[1]

În 1955 Spence defineşte rinichiul displazic multichistic diferenţiindu-l de boala polichistică renală.

Anatomie patologică: se descriu chisturi multiple de diferite mărimi; inspecţia nu evidenţiază structura renală normală. Se observă lipsa organizării lobare tipice; existenţa ductelor primitive şi a cartilajului sugerează aberaţii în diferenţierea renală. Glomerulii sunt primitivi; studiile izotopice nu evidenţiază ţesut funcţional în masele chistice. De obicei există un ureter atretic asociat, sugerând rolul obstrucţiei în anomaliile de dezvoltare.

Manifestări clinice: depistarea unei mase tumorale situate în flancuri la nou-născut reprezintă modalitatea obişnuită de prezentare; localizarea bilaterală se soldează de obicei cu moarte intrauterină. Se pot asocia vărsături, eşecul creşterii, infecţii de tract urinar, hematurie sau proteinurie la sugar. În 25-75% din cazuri se descriu anomalii la nivelul rinichiului controlateral: hidronefroza prin stenoză ureterală sau obstrucţie de joncţiune pieloureterală şi în cele mai multe cazuri reflux vezicoureteral. S-au descris manifestări asociate la nivelul altor organe sau sisteme, cum ar fi: atrezie esofagiană, fistulă traheoesofagiană, defecte septale ventriculare, persistenţă de canal arterial, modificări la nivelul sistemului nervos central, anomalii musculare sau genitale.

Evaluare şi diagnostic diferenţial: ultrasonografia reprezintă investigaţia de bază în MDK. Se diferenţiază de hidronefroza cu dilataţii chistice, datorată unui obstacol de joncţiune pieloureterală, prin comunicarea existentă între zonele chistice şi sistemul colector descrisă în această afecţiune. În plus, rinichiul multichistic nu are parenchim normal, în timp ce rinichiul obstruat are o bază de cortex normal. Un studiu izotopic va arăta absenţa funcţiei rinichiului multichistic. Este ocazional necesară diferenţierea MDK de boala polichistică renală determinată genetic (autozomal dominantă sau autozomal recesivă – ADPKD)[2] sau ARPKD[3] (fig. 11.5).

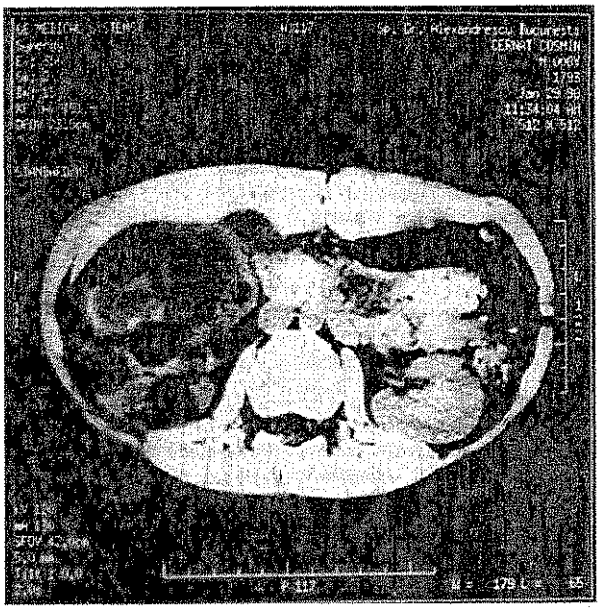


Fig. 11.5 – Displazie multichistică renală unilaterală; aspect CT. Rinichi mult mărit de volum – de cca patru ori faţă de cel din partea opusă – în interiorul căruia se reperează multiple formaţiuni chistice de diferite dimensiuni care înlocuiesc structura renală normală. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.)

[1] MDK – multicystic dysplastic kidney.

[2] ADPKD – autosomal dominant polycystic kidney disease.

[3] ARPKD – autosomal recesive polycystic kidney disease.

Tratament: în absenţa infecţiei, hipertensiunii, malignizării sau a falimentului creşterii, rinichiul multichistic va fi tratat conservator; o serie de studii arată că în 75% din cazuri manifestările involuează în 6-13 luni. Ultrasonografia va fi efectuată anual pentru urmărirea evoluţiei MDK. Apariţia complicaţiilor obligă discutarea tratamentului chirurgical ablativ.

Evoluţia şi prognosticul depind de funcţia şi stuctura rinichiului controlateral; un rinichi normal indică o durată medie de viaţă normală, fără probleme legate de rinichiul multichistic. Pacientul trebuie considerat a avea un rinichi unic şi avertizat asupra potenţialului risc traumatic la acest nivel.

Diagnostic prenatal: după hidronefroză, MDK este anomalia cea mai frecvent identificată prin ultrasonografia uterină. Chisturile variază în dimensiuni; nu comunică nici între ele şi nici cu sistemul colector renal.

Displazia renală obstructivă

Displazia renală poate complica orice obstrucţie urinară congenitală: vezica neurogenă, ureterocelul, valvele de uretră posterioară, obstrucţia de joncţiune ureterovezicală sau sindromul prune-belly. Cortexul periferic este chistic, reprezentând porţiunea cea mai sever afectată. Evaluarea imagistică începe cu delimitarea sediului obstrucţiei; ultrasonografia este un examen valoros, iar ureterocistografia micţională este necesară pentru a evidenţia un RVU posibil asociat. Evoluţia şi prognosticul bolii depind de gradul afectării funcţionale a rinichiului. După înlăturarea obstrucţiei vor fi atent monitorizate hipertensiunea arterială, funcţia renală/tubulară şi posibilele ITU.

Displazia difuză chistică şi nonchistică

Displazia chistică difuză constă în rinichi spongioşi cu slabă diferenţiere medulară, în absenţa unei obstrucţii veritabile; se asociază de obicei cu malformaţii în alte organe, cu sindromul Meckel-Gruber, sindromul Jeune etc.

Displazia difuză nechistică constă în rinichi mici ce nu pot fi diferenţiaţi clinic de rinichii hipoplazici.

Diagnosticul este de obicei sugerat de ultrasonografie şi confirmat de puncţia biopsie renală. Anomaliile controlaterale sunt obişnuite; cel mai frecvent descrisă, la 40% din pacienţi este refluxul vezicoureteral (RVU). Ca şi în alte forme de displazie renală, prognosticul final depinde de balanţa existentă între parenchimul renal displazic şi parenchimul renal funcţional, ca şi de prezenţa sau absenţa malformaţiilor asociate genitourinare sau extrarenale. Pacienţii pot fi asimptomatici sau pot să prezinte sindroame de deshidratare secundare pierderii tubulare de sare sau defectelor de concentrare, acidoză tubulară sau afectare funcţională renală.

Hipoplazia renală

Majoritatea hipoplaziilor coexistă cu displazia. Localizarea poate fi uni- sau bilaterală. Hipoplazia bilaterală duce la insuficienţă renală cronică precoce, impunând dializă şi transplant renal. Pentru confirmarea diagnosticului de hipoplazie este necesară evaluarea morfologică.

S-au descris o serie de forme clinice de hipoplazie renală: *rinichiul unipapilar (unilobar), hipoplazia segmentală („Ask Up-mark Kidney"), oligomeganefronia sau hipoplazia renală izolată.* Aceste forme se pot complica cu hipertensiune arterială severă, infecţii de tract urinar recidivante, defecte de reabsorbţie a sodiului, acidoză tubulară renală, retard sever al creşterii. În caz de displazie asociată se recomandă monitorizarea complicaţiilor, având în vedere progresia lentă spre insuficienţă renală cronică terminală.

Boala chistică renală

Boala chistică a rinichiului reprezintă un grup de entităţi clinicopatologice care are ca unic semn comun prezenţa chisturilor în parenchimul renal. Trei afecţiuni au importanţă clinică în pediatrie: boala polichistică renală autozomal recesivă (ARPKD), boala polichistică renală autozomal dominantă (ADPKD) şi boala glomerulochistică. Reunite sub numele de boală polichistică renală (PKD), aceste afecţiuni definesc o dezordine renală chistică transmisibilă, bilaterală, neînsoţită de displazie, cu manifestări clinice specifice la nou-născut, sugar şi copilul mare.

Boala polichistică renală autozomal recesivă (ARPKD)

Cunoscută anterior sub numele de boală polichistică renală – forma infantilă – afecţiunea se carac-

terizează prin dilatații chistice ale tubilor colectori, grade variate de disgenezie biliară și fibroză periportală. Poate afecta orice vârstă începând din perioada prenatală, până la adolescență. Incidența bolii este de 1:10000-1:40000 nou-născuți vii.

Diagnostic prenatal: echografia fetală evidențiază nefromegalie, oligohidramnios și vezică urinară goală. Creșterea α-fetoproteinei materne nu este specifică.

Anatomie patologică: macroscopic se descriu rinichi mari, cu puncte opalescente distribuite pe suprafața capsulară, corespunzătoare ductelor colectoare chistice din corticală. Microscopic, chisturile măsoară aproximativ 2 mm diametru și corespund ductelor colectoare dilatate. Diferite grade de disgenezie biliară și fibroză hepatică sunt de obicei prezente încă din perioada neonatală. Ectazia biliară intrahepatică conduce la macrochisturi, dilatarea canaliculelor biliare extrahepatice sau chisturi de coledoc.

Prezentare clinică și evoluție: împărțită inițial în patru entități clinice, în funcție de vârstă și gradul de afectare hepatică și renală, se pare că ARPKD și fibroza hepatică congenitală cu ectazie tubulară reprezintă de fapt manifestări fenotipice diferite ale aceleiași boli genetice.

ARPKD la nou-născut și sugarul mic poate asocia hipoplazie pulmonară și facies Potter. Detresa respiratorie este o complicație precoce și poate reprezenta cauza de deces în aceste cazuri. Deși în situațiile de oligohidramnios marcat funcția renală este probabil sever afectată, insuficiența renală este neobișnuită în perioada neonatală. La copilul mai mare însă, consecințele insuficienței renale (falimentul creșterii, anemia, osteodistrofia) devin aparente pe măsură ce funcția renală scade. Datorită afectării tubilor renali apar defecte de concentrație tubulară, poliurie și polidipsie. Hipertensiunea este un semn comun; ea poate conduce la hipertrofie cardiacă și insuficiență cardiacă congestivă, factor de progresie al insuficienței renale subiacente. S-au raportat și cazuri de fibroelastoză endocardică. Infecția de tract urinar este o complicație frecventă a bolii.

Copilul mare cu ARPKD prezintă complicații hepatice, care domină tabloul clinic în ciuda tratamentului substitutiv precoce al insuficienței renale constând în dializă și transplant renal. Apar manifestări de hipertensiune portală: hepatosplenomegalie, varice esofagiene sângerânde, tromboză portală și/sau hipersplenism. O complicație gravă, potențial letală, este reprezentată de colangita bacteriană (vezi capitolul „Fibroza hepatică congenitală").

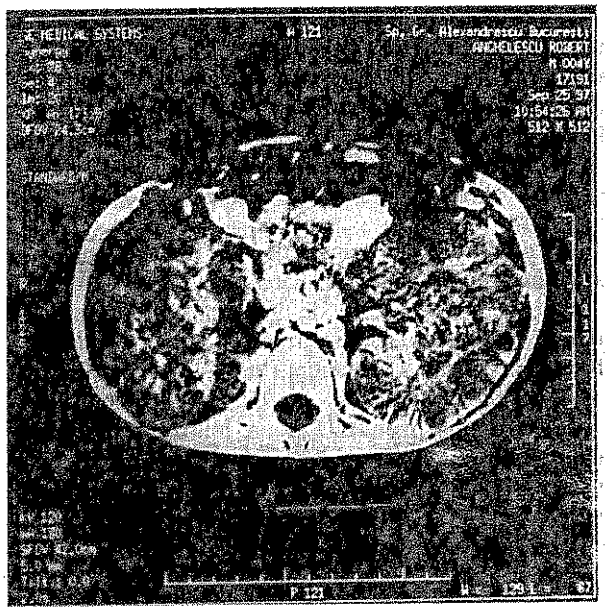


Fig. 11.6 – Boala polichistică renală cu transmitere autozomal recesivă; aspect CT. (Colecți Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, București.)

Diagnosticul se susține clinic (mase abdominale palpabile la nou-născut), echografic (rinichi foarte mari, hiperechogeni) sau CT (fig. 11.6). Pielografia evidențiază opacifierea „în spiță de roată" a dilatațiilor chistice. Biopsia renală și hepatică confirmă diagnosticul.

Tratament: supraviețuirea nou-născuților cu ARPKD s-a îmbunătățit odată cu dezvoltarea ventilației neonatale și perfecționarea măsurilor de terapie intensivă. Hipertensiunea poate fi tratată cu inhibitori de calciu, beta-blocante (în cazul celor fără boală pulmonară cronică sau semne de insuficiență cardiacă), diuretice sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, deși valorile periferice ale reninei nu sunt în mod obișnuit crescute la hipertensivii cu ARPKD. Tratamentul cu eritropoietină, terapia nutrițională specifică, utilizarea hormonului de creștere, ca și dializa și/sau transplantul renal reprezintă modalități terapeutice care prelungesc viața și ameliorează creșterea și dezvoltarea copiilor cu insuficiență renală. În cazul pacienților cu afectare hepatică predominantă, se recomandă monitorizarea atentă a posibilelor complicații legate de hipertensiunea portală, ca și terapie antibacteriană adecvată în toate suspiciunile de colangită.

Boala polichistică renală autozomal dominantă (ADPKD)

Caracterizată prin prezenţa chisturilor la diferite nivele ale nefronului şi o serie de manifestări la nivelul tractului urinar gastrointestinal şi sistemului cardiovascular, ADPKD este de departe cea mai frecventă boală ereditară a omului, apărând cu o prevalenţă de 1:200, 1:1000 în populaţia generală. Deşi gena ADPKD nu a fost încă izolată, mai mult de 85% dintre pacienţi par a avea o genă mutantă ADPKD pe braţul scurt al cromozomului 16. Numită şi forma adultă a PKD, datorită simptomatologiei prezente între a 3-a şi a 5-a decadă de vârstă, boala a fost însă diagnosticată şi la făt, nounăscut şi copilul mare, heterogenitatea fenotipică fiind demonstrată la indivizi diferiţi din aceeaşi familie.

Prezentare şi evoluţie clinică: spectrul clinic variază de la manifestări neonatale severe, greu de distins de ARPKD, până la chisturi renale asimptomatice, depistate întâmplător ultrasonografic. Ca şi în ARPKD, hipertensiunea arterială poate afecta nounăscutul sau sugarul, chiar şi în caz de funcţie renală normală. La copilul mai mare, asociat hipertensiunii arteriale se notează dureri abdominale, mase abdominale palpabile, hematurie, infecţii de tract urinar. Defectele de concentraţie tubulară conduc la poliurie şi polidipsie mai puţin frecvent în ADPKD faţă de ARPKD. Majoritatea infecţiilor de tract urinar sunt determinate de germeni gramnegativi şi se complică cu infectarea chisturilor. Deşi forma neonatală asociază simptomatologie adesea severă, boala nu este incompatibilă cu viaţa, prognosticul putând fi favorabil. La copilul mare prognosticul este în general bun.

Boala glomerulochistică (GCKD)

Este un termen utilizat de Taxy şi Filmer, în 1976, pentru a descrie prezenţa chisturilor glomerulare în diferite situaţii. Este vorba despre dilataţii ale spaţiului bownian, care apar ca mici chisturi împrăştiate, separate de parenchim normal. Lipsa afectării tubulare diferenţiază GCKD de alte boli chistice datorate dilataţiei tubulare. Diagnosticul diferenţial cu alte afecţiuni chistice se face prin puncţie biopsie renală; radiologic, GCKD se distinge de PKD prin aspectul normal al piramidelor renale. Unii bolnavi pot avea hipertensiune arterială sau insuficienţă renală.

Bibliografie

ANDERSON GLEN, SMEY P.: Current Concepts in the Management of Common Urological Problems in Infants and Children. Pediatr. Clin. North Am. 1985; 32: 1140-1147.

AVNER E.D., WATKINS S.L.: Renal Dysplasia and Cystic Disease. In: Pediatric Nefrology, ed a 3-a. Williams and Wilkins, Baltimore, 1994, p. 467-484.

BERNSTEIN JAY: Renal Hypoplasia and Dysplasia. In Edelman M. Chester (eds.): Pediatric Kidney Disease, ed. a 2-a. Little Brown and Co., Boston, 1992, p. 1121-1139.

IORDĂCHESCU F., BĂLGRĂDEAN M.: Uropatia obstructivă în practica pediatrică. Rev. Rom. Pediatr. 1997; 3:341-347.

KOFF S.A., McDOWELL G.C.: Diuretic Radionuclide Assesment of Obstruction in Infant. J. Urol. 1988; 140:1165-1167.

LUM M. GARY: Kidney and Urinary Tract. In Hathaway W.E., Groothins J.R. (eds.): Current Pediatric Diagnosis and Treatment. Appleton and Lange, Connecticut 1991, p. 612-614.

GLOMERULONEFRITE ACUTE

Ioan Sabău

Definiţie. Glomerulonefritele acute (GNA) reprezintă un grup de nefropatii caracterizate:

– clinic – prin sindromul nefritic acut: oligurie, edeme, hematurie, proteinurie, hipertensiune arterială, scăderea filtratului glomerular, retenţie azotată;

– anatomopatologic – printr-o lezare glomerulară acută difuză, segmentală sau focală;

– evoluţie variată în funcţie de factorul etiologic.

Etiologie. Glomerulonefritele acute recunosc trei grupe mari de cauze:

I. Glomerulonefrite primare:

1. Glomerulonefritele acute de cauză infecţioasă care domină scena clinică prin incidenţa crescută. Acestea cuprind:

a) Glomerulonefrite acute bacteriene:
   i. Streptococ beta-hemolitic grup A.
   ii. Streptococ viridans.
   iii. Streptococcus pneumoniae.
   iv. Staphylococcus aureus.
   v. Staphylococcus epidermidis.
   vi. Corynebacterium.
   vii. Propionibacterium.

viii. Mycobacterium atipic.
ix. Mycoplasma.
x. Brucella.
xi. Meningococcus.
xii. Leptospire.

b) Glomerulonefrite acute virale:
i. Virusul hepatitei B.
ii. Virusul hepatitei C.
iii. HIV.
iv. Hantavirus.
v. Virusul febrei galbene.
vi. Virusul parotiditei.
vii. Papovavirus.
viii. Virusul rujeolic.
ix. Virusul varicelei.

c) Glomerulonefrite acute parazitare:
i. Toxoplasma.
ii. Trichinella.
iii. Rickettsia.

2. Glomerulonefritele acute neinfecţioase se întâlnesc rar, având la bază un mecanism imun sau toxico-alergic: maladia serului; secundar administrării unor medicamente (aspirină, piramidon, chinină); intoxicaţii alimentare; dermatoze alergice, muşcături de reptile sau înţepături de scorpion.

3. Glomerulonefritele acute primitive (în care nu se poate evidenţia nici un factor etiologic cauzal) înglobează circa 25% din totalul cazurilor. Urmează ca cercetările viitoare să elucideze dacă ne aflăm în faţa unor glomerulonefrite primitive sau prin mijloacele noastre actuale nu putem evidenţia agentul etiologic.

II. Glomerulonefrite acute secundare unor boli generale, ca:

1. GNA din purpura Schönlein-Henoch.
2. Sindromul hemolitic-uremic.
3. Sindromul Goodpasture.
4. GNA din bolile de colagen (LES, periarterita nodoasă).

Glomerulonefrita acută difuză poststreptococică

Definiţie. Glomerulonefrita acută poststreptococică se caracterizează:

– clinic – prin sindromul nefritic acut: oligurie, edeme, hematurie, proteinurie, hipertensiune arterială, scăderea filtratului glomerular, retenţie azotată;

– etiologic: factorul determinant este streptococul beta-hemolitic de grup A;

– patogenetic, afecţiunea este realizată prin complexe imune circulante;

– anatomopatologic – printr-o lezare acută glomerulară de tip proliferativ-exsudativ predominant endocapilar, repartizată difuz;

– evoluţie adeseori favorabilă prin autolimitare, cu vindecare spontană, cu restitutio ad integrum, mai rar vindecare cu „defect".

Constituie cea mai frecventă şi cea mai tipică formă de GNA la copil, motiv pentru care o descriem ca tip de afecţiune. GNA poststreptococică reprezintă 60-95% din glomerulonefritele acute difuze ale copilului.

Etiologie:

1. Factorul determinant este reprezentat de streptococ, care poate fi:

a. Streptococul beta-hemolitic de grup A, dintre care tulpinile cele mai nefritigene sunt: 1, 3, 4, 12, 25, 49 (în infecţia faringoamigdaliană) şi 2, 49, 55, 57, 60 (în piodermite). Agresiunea realizată de streptococii nefritigeni se soldează cu producerea de Ac faţă de proteina M a peretelui bacterian. Rar se pot realiza GNA şi cu streptococi beta-hemolitici alţii decât cei menţionaţi mai sus.

b. Streptococul de grup C, care rar poate fi factor determinant al GNA.

Pentru etiologia streptococică pledează o serie de argumente de ordin:

– clinic: bolile streptococice (scarlatină, angină, otită, sinuzită, impetigo) precedă apariţia unei GNA;

– experimental: producerea unei glomerulonefrite acute cu streptococ A12;

– epidemiologic: epidemiile de GNA care izbucnesc în diferite colectivităţi (familie, şcoală, internate) se însoţesc de forme diferite ale bolii streptococice: angine, reumatism poliarticular acut, glomerulonefrită acută;

– bacteriologic: cultivarea streptococilor recoltaţi în cursul infecţiilor care au precedat glomerulonefrita acută;

– serologic: creşterea titrului anticorpilor îndreptaţi împotriva diverşilor antigeni streptococi: streptolizina O, streptokinaza, hialuronidaza, antiproteina M etc.;

– terapeutic: influenţa favorabilă a penicilinei în glomerulonefritele în care s-a evidenţiat etiologia streptococică.

Factorii favorizanţi contribuie într-o măsură importantă, alături de factorul determinant, la apariţia glomerulonefritei acute:

– Vârsta: GNA este o boală a copilăriei şi a adolescenţei. Incidenţa cea mai mare se întâlneşte între 5-15 ani. Sub 5 ani afecţiunea este rară, fapt explicat prin aceea că producţia de anticorpi este mai mică, prin urmare răspunsul imunitar este mai atenuat.

– Sexul: frecvenţa, aproximativ de două ori mai mare la băieţi, se pune în legătură cu constelaţia hormonală, androgenii favorizând proliferarea glomerulară.

– Clima: frigul şi umezeala sunt factori favorizanţi ai infecţiilor, ceea ce explică incidenţa mai mare a glomerulonefritelor toamna şi iarna.

– Asocierea cu: infecţii, extracţii dentare, injecţii, vaccinări, acţionează în sensul declanşării sau agravării glomerulonefritei acute.

– Predispoziţia familială constituie un fapt de observaţie bine cunoscut.

Anatomie patologică. *Macroscopic:* rinichii sunt măriţi în volum, greutatea lor fiind cu 50% mai mare, suprafaţa este palidă şi netedă, iar corticala tumefiată. Corticala prezintă culori variabile între roşu şi brun, este edematiată, palidă în funcţie de gradul hiperemiei, proemină faţă de capsulă pe secţiune. Limita dintre corticală şi medulară este evidentă.

Microscopic: modificările lezionale sunt localizate predominant la nivelul glomerulilor, care sunt afectaţi în mod uniform şi difuz. În cursul GNA reacţionează toate componentele glomerulare, dar în grade variabile. În funcţie de caracterul şi intensitatea leziunilor se pot constata:

1. Leziuni exsudative, ce se caracterizează printr-un bogat aflux de polimorfonucleare în lumenul capilarelor glomerulare ischemice. Spaţiul subcapsular poate conţine exsudat proteic. Celulele endoteliale sunt tumefiate şi proliferate.

În formele severe se pot întâlni tromboze capilare cu necroze uni- sau multilobare şi exsudat fibrinos în spaţiul de filtrare.

2. Leziuni proliferative, ce pot apărea izolat sau asociat cu reacţii exsudative şi depozite membranomezangiale.

În formă pură proliferativă, aspectul dominant este de hipercelularitate endotelială. Celulele endoteliale proliferate prezintă un nucleu veziculos şi o citoplasmă abundentă care deseori blochează lumenul capilar. Focare mai marcate de hipercelularitate se găsesc în zona centrală lobulară. Hipercelularitatea se realizează în mare măsură şi prin creşterea numerică a celulelor mezangiale intercapilare, care nu reprezintă altceva decât unele celule endoteliale modificate.

Ultrastructural, în zonele de hipercelularitate, faţa externă a laminei densa este îngroşată neuniform, cu protuberanţe caracteristice denumite „humpsuri". Aceste proeminenţe sunt acoperite de citoplasma celulelor epiteliale. Aspectele de humps sunt caracteristice pentru GNA poststreptococică (proliferativă şi exsudativă). Celulele epiteliale prezintă fuziuni ale proceselor podocitare, dilatarea reticulului endoplasmatic, formarea de vacuole şi incluzii intracitoplasmatice.

3. Leziuni mixte, în care leziunile inflamatorii glomerulare sunt atât de tip exsudativ, cât şi de tip proliferativ.

Tubii renali prezintă un aspect histologic nemodificat în majoritatea cazurilor. Rareori se semnalează leziuni distrofice hidroprotidice simple, la nivelul tubilor contorţi.

Leziunile interstiţiale sunt minime, de tipul edemului şi infiltratului polimorfonuclear. Examenul în imunofluorescenţă a evidenţiat depozite de imunoglobuline G (IgG) şi beta$_{1C}$ globuline, de formă neregulată, pe versantul extern al membranei bazale glomerulare. Evoluţia leziunilor din GNA este foarte diferită. Leziunile de tip inflamator exsudativ sunt reversibile în proporţie de 75-95% prin dispariţia edemului şi a infiltratului celular după îndepărtarea complexului antigen-anticorp.

În formele severe, cu bogate precipitate de fibrină în spaţiul subcapsular, se stimulează proliferarea celulelor epiteliale ale capsulei Bowman, realizând semilunile epiteliale, ducând la insuficienţa renală rapid progresivă, ca în forma malignă sau rapid progresivă.

Leziunile proliferative au o rezoluţie lentă şi inegală. Hipercelularitatea poate persista timp îndelungat, mai ales cea de origine mezangială.

Leziunile severe, de tipul necrozelor şi trombozelor, duc la constituirea de cicatrice fibroase, ireversibile.

Clinică. *Debutul* afecţiunii este precedat, de cele mai multe ori (anamneza precizează acest fapt), de o infecţie streptococică acută, sub formă de angină, faringită, infecţie de căi aeriene, impetigo. Alteori, chiar în momentul examinării bolnavului se poate evidenţia angina sau alte infecţii streptococice. Pri-

mele manifestări ale nefritei acute se pot constata după un interval liber de 5-14 zile faţă de momentul episodului infecţios acut.

Debutul afecţiunii poate îmbrăca tablouri diferite:

– debut insidios sau lent (situaţia cea mai frecvent întâlnită), cu: anorexie, astenie, paloare, jenă lombară şi edeme palpebrale. Uneori mai este prezentă angina. Examenul de urină practicat în această etapă pune în evidenţă proteinuria şi hematuria;

– debut cu caracter acut (mai rar întâlnit), cu: hiperpirexie, cefalee, vărsături, asociat cu lombalgii şi urine hematurice;

– debut dramatic (ca o posibilitate de excepţie), cu fenomene de encefalopatie hipertensivă (pierderea conştienţei, convulsii, edem cerebral) sau insuficienţă cardiacă acută manifestată prin edem pulmonar acut.

Perioada de stare a glomerulonefritei acute este polisindromică, caracteristice fiind: sindromul urinar, sindromul hidropigen, sindromul hipertensiv şi sindromul biologic.

a. Sindromul urinar: urinele sunt, în marea majoritate a cazurilor, diminuate cantitativ (oligurie), cu eliminare mare de hematii, ceea ce-i conferă o culoare care a fost asemuită cu spălătura de carne. Mai rar sindromul urinar este atenuat, diureza fiind normală şi hematuria evidenţiabilă numai microscopic. Oliguria poate fi explicată, pe de o parte, prin tulburarea filtrării glomerulare, iar, pe de altă parte, prin reducerea excreţiei renale de sodiu şi apă, având drept consecinţă o retenţie extrarenală de apă.

b. Sindromul hidropigen: edemul, de intensitate variabilă, se poate instala rapid sau în mod gradual. Există şi cazuri în care edemul este absent. De obicei, apare întâi la faţă (pleoapele şi regiunea periorbitară), apoi cuprinde regiunea gambelor şi, în ultimă instanţă, părţile declive. Edemul este alb, moale, pufos, nedureros, lăsând uşor godeu la digitopresiune.

c. Sindromul hipertensiv se întâlneşte în marea majoritate a cazurilor sub forma unei moderate creşteri a tensiunii arteriale sistolice şi diastolice, însoţită frecvent de tahicardie. Când hipertensiunea arterială atinge valori mari, apar simptome ca: cefalee, vertij, tulburări de vedere, vărsături. În mod excepţional sunt prezente semnele encefalopatiei hipertensive.

d. Sindromul biologic:

– Urinar: proteinuria este de obicei moderată, nu depăşeşte 5 g/l, de obicei selectivă. Se pierd proteine cu greutate moleculară mică, în special albumine. Hematuria este frecvent macroscopică, realizând aspectul de spălătură de carne. În cazurile în care nu este evidentă macroscopic, poate fi determinată cantitativ prin metoda Addis-Hamburger; zeci sau sute de mii hematii pe minut. Sedimentul urinar poate evidenţia, în afara hematiilor, cilindri hematici, cilindri hialini şi granuloşi. Ureea urinară este crescută. Eliminarea urinară de sodiu scade sub 25 mEq/l. Funcţiile renale indică o scădere a filtrării glomerulare la valori de 20-70 ml/min, cu scăderea fracţiei de filtrare. Valorile cele mai scăzute ale filtrării glomerulare se întâlnesc în săptămâna a 3-a – 4-a de boală.

a) Atestarea infecţiei streptococice se face prin una sau mai multe din următoarele argumente:

- Evidenţierea streptococului în culturi realizate din zonele infectate: mucoase (faringiană, nazală) sau cutanate (focare supurative, leziuni tegumentare).
- Titrul crescut al antistreptolizinelor (ASLO). Creşterea titrului ASLO se înregistrează la 3-4 săptămâni de la infecţie şi se menţine crescut cel mai adesea 3-6 luni.
- Prezenţa în ser a Ac (anticorpi) faţă de proteina M.
- Prezenţa unor markeri ai infecţiei streptococice de tip: antihialuronidază, antistreptokinază, anti-ADN-aza B.
- Testul ASLO – care evidenţiază răspunsul organismului faţă de antigenele streptococului prin producerea de streptolizină O, hialuronidază, streptokinază, ADN-ază.

b) Retenţia azotată, atestată de nivelul crescut al creatininei, ureei şi acidului uric seric. Uneori acestea pot fi normale.

c) Teste de inflamaţie nespecifică pozitive: leucocitoză cu neutrofilie, creşterea: VSH, fibrinogenului, proteinei C reactive, proteine plasmatice normale.

d) Tulburări imunologice concretizate prin:

- Complexe imune circulante crescute.
- Alterări ale sistemului complementului concretizate prin scăderea complementului seric global şi a fracţiunii C3.

e) Tulburarea coagulării, cu evidenţierea unei hipercoagulabilităţi:

- fibrinogen crescut;
- PDF (produşi de degradare ai fibrinei) prezenţi în urină.

f) Modificări electrolitice: uneori hipokaliemie.

Diagnostic pozitiv. Se face pe baza criteriilor: anamnestice (prezenţa episodului infecţios, intervalul liber); clinice (hematurie, proteinurie, edem, hipertensiune); biologice şi a celor histologice (atunci când este cazul), enunţate mai sus.

Stabilirea diagnosticului de GNA impune să se facă eforturi pentru precizarea formei etiologice.

Diagnostic diferenţial: se face cu o serie de entităţi, dintre care amintim:

1. Glomerulonefritele acute de altă etiologie decât cele poststreptococice mai ales în baza investigaţiilor paraclinice.

2. Glomerulonefritele secundare în baza simptomatologiei clinice a bolii de bază care coexistă cu semnele de glomerulonefrită, la care se asociază un tablou paraclinic specific.

3. Glomerulonefritele cronice în puseu de acutizare în baza anamnezei, care precizează o afectare renală de durată, tabloul clinic şi biologic al glomerulonefritei şi alterarea progresivă a funcţiei renale.

4. Sindromul hemolitic-uremic, în care alături de hematurie se întâlnesc sindromul hemoragipar şi anemia hemolitică, iar evoluţia se face spre insuficienţă renală.

5. Sindroamele hematurice ce însoţesc: litiaza, malformaţiile, traumatismele etc.

Forme clinice. Se diferenţiază forme clinice în funcţie de simptome, de vârstă şi de etiologie.

1. Forme clinice simptomatice:

a. forma comună este cea descrisă anterior; *b.* forma frustă, relativ frecventă, nu are semne clinice, ci numai urinare, cu hematurie microscopică şi proteinurie, iar ca potenţial evolutiv este identică cu forma comună. Examenul bioptic arată leziuni proliferative focale; *c.* forma monosimptomatică, în care predomină unul din simptomele cardinale: urinar, hipertensiv sau edematos; *d.* forma hematurică se manifestă numai prin hematurie. *e.* forma cu sindrom nefrotic, în care de la debut se înregistrează o proteinurie mare, edeme masive, hipoproteinemie şi hipercolesterolemie; *f.* forma anurică benignă sau malignă.

2. Forme clinice în funcţie de vârstă:

a. GNA la sugar este foarte rară. Lipsesc frecvent edemele şi hematuria macroscopică. Debutul poate fi sub formă de convulsii sau tulburări cardiace şi respiratorii. În perioada de stare se întâlneşte numai proteinuria microscopică. Prognosticul este rezervat; *b.* GNA la copil este mai frecventă între 5-12 ani, dominând la băieţi. Debutul poate îmbrăca formele menţionate mai sus. În perioada de stare sunt prezente simptomele cardinale; *c.* GNA la adolescent îmbracă caracterele formei comune descrise.

3. Formele etiologice pot fi deduse din cele expuse la „etiologia GNA".

Complicaţii. Complicaţiile întâlnite în GNA se pot produce, pe de o parte, prin alterările directe induse de boală, iar, pe de altă parte, de scăderea rezistenţei organismului faţă de infecţii. Din prima grupă fac parte: insuficienţa renală acută (retenţie azotată, scăderea filtrării glomerulare până la oligoanurie), insuficienţa cardiacă, edemul pulmonar acut, edemul cerebral (cefalee, vărsături, ameţeli, amauroză, convulsii) şi hemoragii cerebrale.

Din a doua grupă citâm: infecţiile urinare, infecţiile pulmonare, infecţiile cutanate, stările septicopioemice.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia unei glomerulonefrite acute se poate face spre una din următoarele direcţii: *a)* vindecare; *b)* cronicizare şi *c)* moarte rapidă în urma unei complicaţii.

1. Vindecarea este modalitatea evolutivă cea mai frecventă, întâlnindu-se într-o proporţie de 90-95% la copil. Procesul de vindecare se derulează în două perioade:

– Perioada de ameliorare rapidă, care durează între 2 şi 6 săptămâni şi în care se produce o dispariţie a edemelor în urma unei diureze mari însoţite de creşterea eliminării urinare de Na, scădere în greutate, normalizarea TA, scăderea ureei sanguine, tendinţa la normalizare a filtrării glomerulare.

– Perioada de ameliorare lentă, a cărei durată se întinde de la luni până la 1 an. În acest interval dispar hematuria şi proteinuria. În cazul persistenţei proteinuriei se va determina indicele de selectivitate.

Vindecarea unei glomerulonefrite acute poate fi afirmată dacă aceasta îndeplineşte următoarele criterii:

– criteriul cronologic: vindecarea necesită o perioadă de cca 1 an; rareori vindecarea se obţine după 2-5 ani;

– criteriul clinic: absenţa sindromului urinar şi hipertensiv;

– criteriul biologic: absenţa proteinuriei, absenţa hematuriei microscopice şi a cilindrilor granuloşi, activitatea complementară a serului normală;

– criteriul funcţional: filtratul glomerular normal;
– criteriul histologic: aspectul histologic renal este normal. Modificările exsudative dispar în câteva săptămâni, cele proliferative mai lent, iar hiperplazia mezangială şi mai lent.

2. Cronicizarea glomerulonefritei se întâlneşte într-o proporţie de 5-10% din cazuri. Ea poate îmbrăca două forme:

– Cronicizarea lentă se manifestă prin persistenţa hematuriei, a proteinuriei şi scăderea complementului seric, care succedă unele perioade de ameliorare rapidă şi relativă. Evoluţia clinică ulterioară poate îmbrăca aspectul unui sindrom nefritic sau al unui sindrom nefrotic. Biopsia renală poate evidenţia leziuni de tip reversibil sau ireversibil. Evoluţia lentă spre cronicizare este încărcată de perioade de acutizare cauzate de infecţii acute sau vaccinări.

– Cronicizarea progresivă sau subacută constă într-o continuitate a simptomatologiei din faza acută a glomerulonefritei, fără să se producă o fază de remisiune. Se manifestă clinic prin scăderea filtratului glomerular, apariţia semnelor unui sindrom nefrotic, instalarea progresivă a tabloului insuficienţei renale decompensate chiar şi cu posibilitatea evoluţiei spre exitus. Histologic se evidenţiază o glomerulonefrită extracapilară.

Persistenţa unei proteinurii moderate (sub 1,5 g/24 h) la distanţă de ani după glomerulonefrita acută ridică problema semnificaţiei proteinuriei ca fiind reziduală sau indicatorul unor leziuni active. Pentru a putea afirma că este o proteinurie reziduală, aceasta nu trebuie să depăşească 1,5 g/24 h, să fie selectivă, să nu se însoţească de hematurie (sub 1000/min) în contextul unui filtrat glomerular, complement seric şi examen histologic normal.

3. Moartea în stadiul acut al bolii se întâlneşte foarte rar, datorită tratamentului medical care nu a fost instituit precoce. Incidenţa decesului în această fază a afecţiunii este sub 1%.

– Prognosticul imediat al glomerulonefritei acute este bun; excepţional se produce decesul în această fază prin anurie, insuficienţă cardiacă sau accident hipertensiv.

– Prognosticul la distanţă este bun, înregistrându-se o vindecare în 90-95% din cazuri şi numai 5-10% din ele au prognosticul rezervat indus de evoluţia rapidă spre insuficienţă renală decompensată.

Tratament. Tratamentul glomerulonefritei acute poststreptococice cuprinde:

I. Tratamentul igieno-dietetic, constând din:

A. Repaus la pat în perioada acută a bolii, până la normalizarea sedimentului urinar, scăderea VSH, dispariţia edemelor şi normalizarea TA. În medie, durata repausului la pat este de 3-4 săptămâni, interval după care se va evita efortul fizic pe o perioadă de 3-6 luni.

B. Alimentaţia va fi condusă în funcţie de intensitatea simptomatologiei clinicobiologice, vizând eliminarea clorurii de sodiu, reducerea ingestiei de lichide (diureza + pierderile prin perspiraţie insensibilă). Prezenţa unei retenţii azotate impune instituirea unui regim restrictiv în proteine. Ca exemple de regim alimentar, la un şcolar, menţionăm:

a. Regimul hidrozaharat:
– Dimineaţa: orez fiert, îndulcit cu zahăr sau miere, suc de fructe.
– Ora 10: 1/2 pahar suc de portocale.
– Ora 13: un măr sau un cartof sau o piersică sau prune uscate, 1/2 pahar suc de fructe.
– Ora 16: biscuiţi cu unt şi miere de albine.
– Seara: orez fiert cu fructe (caise, grepuri, prune, smochine), 1/2 pahar suc de fructe.

b. Regimul în glomerulonefrita acută, forma oliguric-edematoasă:
– Dimineaţa: ceai, pâine fără sare cu unt şi miere.
– Ora 10: mere coapte cu frişcă.
– Ora 13: crochete de cartofi cu sos de mărar, trufe de unt (conţin: cartofi, 1 gălbenuş de ou, făină albă, smântână, unt, ulei, mărar, cacao, biscuiţi, zahăr).
– Ora 16: biscuiţi cu unt şi miere de albine.
– Cină: clătite cu gem, compot de cireşe.

c. Regimul în glomerulonefrita acută, forma comună:
– Dimineaţa: ceai, pâine fără sare cu unt şi gem.
– Ora 10: cartofi copţi cu unt.
– Ora 13: pilaf de orez, salată verde, spumă de fructe.
– Ora 16: pâine fără sare cu smântână.
– Cină: tăiţei şi mere rase, miere de albine.

Alimente admise în glomerulopatii după reluarea diurezei şi remiterea retenţiei azotate:
– supe: legume, făinoase, fructe;
– sosuri preparate dietetic, fără sare, asortate cu condimentele admise;
– carne slabă fiartă, ca rasol şi friptură, peşte de râu, fiert sau fript;
– făinoase sub formă de budinci, cu lapte, cu nuci şi zahăr;

– legume sub formă de: salate de cruditäţi cu ulei, piureuri, soteuri cu unt, budinci;

– fructe: crude sub formă de salate, coapte, fierte, compoturi;

– dulciuri: tartă de fructe, ecler, clătite cu dulceaţă, aluaturi fără sare cu bicarbonat;

– grăsimi: unt desărat, ulei, smântână, frişcă;

– băuturi: sucuri de fructe, ceaiuri de plante;

– condimente: vanilie, coajă de lămâie, pătrunjel, mărar, leuştean.

C. Interdicţia efectuării vaccinărilor, seroterapiei, seroprofilaxiei, gamaglobulinelor, întrucât fiecare din acestea pot redeştepta conflictul imunologic. Durata interdicţiei este de minimum 2 ani de la declararea vindecării.

D. Orientarea şcolară şi profesională, cu evitarea unor profesiuni care necesită eforturi fizice mari sau care realizează condiţii favorizante pentru infecţii repetate.

II. Tratamentul medicamentos, ce constă din:

A. Tratament etiologic vizând:

a. eradicarea infecţiei streptococice (care joacă rolul unui factor de iniţiere, întreţinere şi agravare) cu penicilină cristalină, în doză zilnică de 1 200 000-1 600 000 U.I./zi timp de 7-10 zile. În caz de alergie la penicilină, se recurge la eritromicină în doză de 30-50 mg/kg/zi. Eradicarea infecţiei streptococice este urmată de

b. profilaxia reinfecţiilor streptococice care reclamă un tratament cu peniciline retard (Extencilină, Tardocilină, Retarpen) administrate lunar în doze de 600 000 U.I. sub 12 ani şi 1 200 000 U.I. peste 12 ani. Durata şi utilitatea acestui tratament este subiect de dispute între nefrologi.

B. Tratament patogenetic, care va fi diferenţiat şi individualizat de la caz la caz, în funcţie de verigile patogenetice interesate şi evidenţiate la fiecare bolnav în parte, uzându-se de:

a. Medicaţia antiagregantă plachetară – dacă se evidenţiază existenţa unui proces de coagulare intraglomerulară cu desfăşurare lentă (hiperplachetoză, creşterea adezivităţii şi agregabilităţii plachetare). Durata de administrare a medicaţiei antiagregante plachetare este de luni-ani, practic până la vindecarea glomerulopatiei. Ca medicaţie antiagregantă plachetară se pot utiliza:

• derivaţi de dipiridamol (Persantin) în doze de 5-7 mg/kg/zi, care au o toleranţă excelentă, fiind practic lipsiţi de efecte secundare;

• indometacină, în doză de 2,5-3 mg/kg/zi. Poate produce fenomene de intoleranţă gastrică (greţuri, vărsături) mai ales la tratamente îndelungate şi care pot fi contracarate până la un punct de administrarea medicamentului după mâncare şi asocierea acestuia cu pansamente gastrice;

• aspirină în doză de 0,10 g/an de vârstă şi zi.

b. Medicaţia anticoagulantă – dacă s-a pus în evidenţă un proces acut de coagulare intraglomerulară (hipercoagularea plasmei, PDF pozitiv, prezenţa trombilor în capilarele glomerulare) pe o durată medie de 4-6 săptămâni. Această indicaţie terapeutică este rezervată unor cazuri selecţionate.

Se pot utiliza două clase de medicaţii anticoagulante:

– preparate heparinice, cel mai frecvent utilizate. Avem la dispoziţie două preparate:

• heparina sodică, fiole de 1 ml = 5 000 U.I. = 50 mg, utilizându-se în doze de 7-12 mg/kg/zi preferabil prin perfuzie endovenoasă continuă sau din 4 în 4 ore pe un cateter amplasat într-o venă periferică;

• calciparina (heparină retard), fiole de 1 ml = 25 000 U.I. cu administrare subcutanată deasupra crestei iliace la interval de 12 sau 24 h, adaptând doza în funcţie de parametri menţionaţi mai jos.

Conducerea tratamentului se va face în funcţie de:

– timpul de coagulare: zona de eficacitate între 15-30 minute; zona periculoasă începe peste 40 minute;

– timpul Howell: zona de eficacitate = prelungirea timpului de 2-4 ori faţă de normal; zona periculoasă, prelungirea de peste 4 ori faţă de normal;

– preparate dicumarinice, a căror dozare individuală se va face prin tatonare în aşa fel încât indicele de protrombină să fie cuprins între 25-35%. Medicaţia se administrează în priză unică zilnică, ţinând cont de efectul remanent al medicamentului.

În perioada de tratament, bolnavul va fi urmărit, în mod repetat, prin indicele de protrombină. Valori sub 20% incumbă riscul accidentelor hemoragice, care se pot contracara prin administrare de vitamina K_1 (fitomenadion) sau transfuzii de sânge.

Terapia cu preparate dicumarinice se poate instituí ca o continuare a medicaţiei heparinice sau ca medicaţie anticoagulantă de primă intenţie.

c. Medicaţia imunodepresivă, dacă s-a pus în evidenţă prezenţa unui conflict imunologic (scăderea

marcată a complementului seric şi/sau a fracţiunilor sale, imunofluorescenţa punctatului renal pozitivă) putându-se utiliza:

– clorambucilul (Leukeran), în doză de 0,2 mg/kg/zi pe un interval de timp de 6-8 săptămâni. Este preferat în zona francofonă;

– ciclofosfamidă, în doză de 2-3 mg/kg/zi, timp de 2-6 săptămâni. Are efecte secundare mai numeroase, în cadrul cărora citäm: inhibiţie gonadală, scleroză şi hemoragii vezicale, motive pentru care se recomandă ca utilizarea la copil să se facă cu multă prudenţă. Este preferat de şcoala anglo-saxonă;

– imuran, în doză de 2-4 mg/kg/zi.

Întrucât medicaţia imunodepresivă induce adeseori şi efecte secundare, ca: tulburări digestive, depresie medulară, favorizarea infecţiilor etc., acest gen de medicaţie va fi instituit numai în spital, de către un nefrolog pediatru, cel puţin în prima parte bolnavul fiind supravegheat îndeaproape clinic, biologic şi hematologic, pe toată perioada de utilizare a acesteia.

C. Tratament simptomatic cu:

a. Medicaţie capilarotrofă, constând din: tarosin, rutozid, vitamina C, vitamina E, vitamina A.

b. Edemele vor fi combătute cu diuretice lipsite de efect nefrotoxic, ca: hidroclorotiazidă 1-4 mg/kg/zi sau furosemid 1-2 mg/kg/zi sau acid etacrinic 1 mg/kg/zi.

c. Edemul cerebral răspunde, în general, la asociaţia manitol 2,5 g/kg/zi în perfuzie endovenoasă (soluţie 10 sau 20%), glucoză hipertonă, furosemid.

d. Tratamentul hipertensiunii arteriale: ca medicaţie hipotensivă modernă, în monoterapie sau asociaţie, utilizabilă menţionăm:

- beta-blocante selective de tip Atenolol în doză de 0,5-1 mg/kg/zi în priză unică;
- nifedipină în doză de 0,25-2 mg/kg/zi divizată în două prize;
- inhibitori ai enzimelor de conversie de tip captopril în doză de 0,1-5 mg/kg/zi în două prize sau enalapril 0,1-1 mg/kg/zi în două prize.

e. Insuficienta cardiacă necesită un tratament atent sub strictă supraveghere clinică şi electrocardiografică cu lanatozid C, în doză de atac cuprinsă între 0,01-0,04 mg/kg/zi (repartizată pe 24 până la 72 ore), urmată de doza de întreţinere reprezentată de 1/4-1/6 din doza de atac.

Glomerulonefrite acute nestreptococice

Glomerulonefritele acute nestreptococice sunt mult mai rar întâlnite comparativ cu cele de etiologie streptococică, au leziuni histologice şi o simptomatologie clinicobiologică relativ asemănătoare.

Glomerulonefrite acute infecţioase nestreptococice

În această grupă sunt reunite glomerulopatiile cu tablou clinic şi biologic instalat acut (similar celei post-infecţie streptococică), dar care nu întrunesc condiţiile epidemiologice, bacteriologice şi serologice care să certifice existenţa unei infecţii streptococice recente.

Întâlnite relativ rar, dar nu excepţional, aceste GNA pot fi induse de diverse infecţii cu: microbi, spirochete, rickettsii, virusuri, micoze sau infestaţii parazitare. Precizarea prin mijloace clinice şi de laborator a agentului etiologic şi excluderea infecţiei streptococice constituie criterii esenţiale pentru diferenţierea acestor GNA.

Tabloul unei astfel de GNA poate fi antrenat de:

1. *Infecţii bacteriene:*

a) Pneumococ (mai ales cu localizare pulmonară), în care după o fază de latenţă de circa 20 zile din momentul contractării infecţiei apare tabloul clinicobiologic de GNA. Se pare că asemănarea antigenică dintre membrana bazală alveolară şi cea glomerulară stă la baza mecanismului imun al acestor GNA.

b) Febra tifoidă, paratifoidă şi dizenteria se însoţesc uneori de hematurie macro- sau microscopică, precum şi de proteinurie, îmbrăcând în astfel de cazuri mai frecvent tabloul unei GNA focale şi, mult mai rar, pe cel al unei GNA difuze.

c) Bruceloza (în faza acută febrilă) se poate însoţi de o GNA oligosimptomatică.

d) Difteria (mai ales în forma sa gravă) realizează o suferinţă renală concretizată prin tabloul unei GNA sau al unui SN.

e) Septicemiile, provocate de orice microb, se pot însoţi de GNA cu expresivitate variabilă de la o simptomatologie exclusiv de laborator până la tabloul clinicobiologic complet şi grav cu oligurie şi azotemie.

2. *Infecţii cu spirochete:* luesul, atât în forma congenitală precoce cât şi în forme secundare, se poate însoţi de edeme generalizate şi proteinurie masivă, rezistente la orice tratament în afară de cel antiluetic.

3. *Infecţiile rickettsiene,* care se însoţesc mai frecvent de GNA sunt tifosul murin, febra butonoasă şi febra Q.

4. *Micozele* produc mai rar leziuni de GNA şi atunci cu caracter focal, a căror expresie clinică este hematuria şi proteinuria.

5. *Infestaţiile parazitare* – dintre care trichinoza şi malaria – se însoţesc de un număr apreciabil de cazuri de atingere glomerulară, îmbrăcând tabloul unei GNA sau subacute.

6. *Infecţiile virale,* cele cu virusul hepatitei B, C, D, HIV, virusul parotiditei, virusul rujeolic, virusul varicelei, rubeola, variola, mononucleoza infecţioasă, gripa etc., se pot asocia cu semne de GNA difuză sau în focar.

Atribuirea unei etiologii virale unor GNA se izbeşte în etapa actuală de o serie de greutăţi care limitează identificarea acestor entităţi nosologice.

Nefrita de şunt

Carmen Ciofu

Nefrita de şunt este o complicaţie rară a derivaţiilor ventriculocardiace cu valve prostetice, utilizate pentru tratamentul hidrocefaliei.

Primele două cazuri au fost descrise de Black J.A. şi colab., care în 1965 publică (Lancet 4:921) două cazuri de sindrom nefrotic asociate cu bacteriemie, după şunt ventriculocardiac pentru tratamentul hidrocefaliei. În 1993, Fukunda Y. şi colab. afirmă (Am. J. Nephrol. 13:78-82) că au fost comunicate până acum 80 cazuri în literatura mondială, deşi această entitate clinică este semnalată în toate tratatele medicale de referinţă.

Complicaţiile şunturilor ventriculoatriale sunt infecţioase, mecanice, hidromecanice şi trombotice.

Complicaţiile infecţioase sunt frecvente, ele atingând 5-30% din cazuri; 53% dintre acestea survin precoce postoperator, altele sunt tardive. Se consideră că un bolnav operat de 13 ani are risc cumulat de complicaţii infecţioase, care se cifrează la 10%. Germenii care infectează cel mai frecvent şunturile ventriculoatriale sunt stafilococii coagulazonegativi (S. epidermidis, S. hominis) reputaţi a avea virulenţă scăzută. Stafilococul auriu hemolitic produce 15% din infecţii. În 10% din cazuri, sunt produse de germeni recunoscuţi, ca agenţi etiologici ai meningitei bacteriene (H. influenzae, S. pneumoniae, Neisseria meningitidis). În sfârşit, 10% din cazuri se infectează cu germeni gramnegativi, urmaţi ca frecvenţă de infecţii polimicrobiene (5%). Momentul infectării şunturilor este cel mai probabil momentul operator. Frecvenţa infecţiei depinde de vârsta subiectului, existenţa unui focar infecţios în momentul intervenţiei chirurgicale, tehnica utilizată, experienţa chirurgului, materialul utilizat, lungimea inciziilor, durata intervenţiei şi gradul de asepsie realizat.

Numai 3% dintre complicaţiile infecţioase se soldează cu nefrita de şunt, descrisă la interval de 0,5-12 ani de momentul operator, intervalul mediu fiind de 4 ani şi 4 luni.

Nefrita de şunt este exemplară prin patogenia ei, fiind un prototip de infecţie paucibacteriană, care realizează o boală cu complexe imune. Infecţia cronică paucibacteriană, torpidă, cu germeni puţin virulenţi colonizează cateterul de drenaj şi valva; aceştia se multiplică şi aderă de acesta. Germenii se înconjoară de un biofilm, ceea ce îi face rezistenţi la acţiunea antibioticelor şi activitatea bactericidă a neutrofilelor. Sindromul infecţios nu este totdeauna foarte bine exprimat, dar, deşi germenii cantonaţi în tuburi sunt puţin virulenţi şi adesea în număr mic, ei constituie o sursă continuă de antigene bacteriene, care se află la originea formării complexelor imune circulante, care se depun la nivelul glomerulilor, unde realizează *glomerulonefrita membranoproliferativă,* caracteristică nefritei de şunt.

Biopsia renală realizează aspecte foarte omogene şi constante (în contrast cu tabloul clinic). Microscopia optică arată proliferarea celulelor endoteliale, mezangiale, semilune celulare şi acumulare de polimorfonucleare neutrofile. Interstiţiul poate prezenta elemente de fibroză, iar la nivelul tubilor renali se constată atrofie focală. Imunofluorescenţa demonstrează depozite granulare de IgM (84%), IgG (66%), IgA şi complement (94%), ca şi depozitarea complexelor imune circulante de-a lungul pereţilor capilari. Microscopia electronică evidenţiază depozite subendoteliale (73%) sau mezangiale (77%), ca şi fuziunea pedicelelor.

Tabloul clinic al nefritei de şunt nu este totdeauna uşor de recunoscut; din această cauză, semnele bolii trebuie căutate activ prin monitorizarea tuturor foştilor operaţi, care trebuie reevaluaţi periodic. Datele din literatură demonstrează că diagnosticul a fost confirmat clinic, paraclinic şi biop-

tic la interval de 1-2 ani de la apariţia primelor manifestări, care puteau fi sugestive, tocmai datorită faptului că majoritatea medicilor nu ştiu să recunoască manifestările precoce ale bolii.

Febra este întâlnită la 25% dintre bolnavi, uneori ca manifestare unică, aparent izolată, episodică, întreţăiată de frisoane. Adesea manifestarea poate fi încadrată în sindrom febril prelungit. Paloarea (anemia) este extrem de constantă. Manifestarea „renală" nu este totdeauna evidentă, deşi hematuria constant microscopică poate deveni macroscopică, iar edemele îmbracă aspectul sindromului nefrotic. Hipertensiunea arterială şi oligoanuria sunt rareori întâlnite. Tabloul clinic, şters, torpid rămâne paucisimptomatic intervale lungi de timp, ceea ce face ca boala să fie frecvent subdiagnosticată (se explică astfel raritatea cazurilor publicate în literatură).

Examenele de laborator presupun izolarea agentului etiologic în hemocultură. Pozitivitatea unor hemoculturi cu stafilococ alb, coagulazo-negativ este atribuită adesea unei suprainfecţii sau unor manevre nesterile de recoltare; cel mai frecvent, repetate hemoculturi rămân sterile (infecţie paucibacteriană!). Anemia este constantă, nu şi leucocitoza cu deviere la stânga a formulei leucocitare, care poate lipsi. Sindromul inflamator este bine exprimat şi valori ale VSH care depăşesc 120 mm/oră sunt frecvent întâlnite. În paralel cresc valorile fibrinogenului, ale proteinei C reactive şi ale altor reactanţi de fază acută a căror pozitivitate este constantă. Sindromul renourinar, cu alură de „nefrită-nefroză", este relativ frecvent întâlnit. Sumarele de urină „încărcate" cu foarte frecvente hematii şi leucocite, obiectivate de testul Addis, unde numărul de hematii/minut depăşeşte zeci de mii, constituie eventualitatea cea mai întâlnită. Proteinuria cu valori mari (2-8 g/l), la care se asociază hipoproteinemie (sub 3,5 g/dl), hiper-alfa$_2$ şi hiper-beta-globulinemie în electroforeza proteinelor serice obiectivează componenta „nefrotică" a bolii. Retenţia azotată şi scăderea clearance-ului la creatinină exprimă componenta glomerulitică. Pentru a demonstra că este vorba de o boală a complexelor imune circulante, hipocomplementemia, crioglobulinele şi complexele imune (CIC) sunt puse în evidenţă în toate cazurile. Prezenţa CIC este considerată de autori atât de semnificativă pentru diagnostic încât se recomandă ca, periodic (la interval de 6 luni), foştii operaţi să fie cercetaţi din acest punct de vedere, iar cei la care au fost detectaţi CIC să fie investigaţi în mod activ, deoarece în perioadele iniţiale nefrita de şunt este asimptomatică.

Un tablou clinic şi biologic, care reuneşte dovada unor complexe imune circulante cu afectare renală de tip glomerulonefrită membranoproliferativă şi sindrom inflamator, poate sugera existenţa unei colagenoze, dar niciodată nu apar AAN (anticorpi antinucleari), anticorpi anti-ADN sau celule lupice, în nefrita de şunt.

Tratamentul nefritei de şunt presupune înlocuirea imediată a tuburilor de drenaj infectate cu altele sterile, deoarece nici o terapie antibiotică, oricât de agresivă nu va reuşi să sterilizeze germenii din tuburi, înconjuraţi de biofilm. Îndepărtarea sursei de antigene bacteriene, la care se adaugă tratament antibiotic adecvat (antistafilococic), cu doze generoase şi durată medie de 3 săptămâni asigură vindecarea, o vindecare lentă care survine în numai 50% din cazuri. Vindecarea este anunţată de normalizarea valorilor complementului seric (după 1 lună), normalizarea modificărilor urinare (după câteva luni) şi normalizarea histologiei renale după 2-6 ani! Vindecarea nu este sigură, evoluţia nefavorabilă fiind notată în 40% din cazuri, care ajung la insuficienţă renală cronică, îngroşând rândurile bolnavilor care necesită dializă extrarenală cronică şi transplant renal.

Diagnosticul precoce şi tratamentul medicochirurgical adecvat cresc şansa vindecărilor. O minimă supraveghere activă (CIC, creatinină serică, Hb, proteinurie şi hematurie microscopică), asociată cu evaluare clinică de 2 ori pe an, permite identificarea semnelor precoce ale bolii. Raritatea cazurilor comunicate în literatură sugerează existenţa unor diferenţe calitative ale răspunsului imun individual.

Boala este cunoscută neurochirurgilor, dar mai puţin interniştilor şi pediatrilor.

Glomerulonefrite acute alergice

Ioan Sabău

Reunesc un grup de GNA, a căror caracteristică esenţială este coexistenţa simptomatologiei tipice glomerulopatiei acute cu manifestări acute sau recurente de alergie.

Agenţii alergizanţi pot să fie foarte diferiţi, ca:

a) alimentari: carne, brânză, lapte, crustacee, moluşte etc.;

b) substanţe medicamentoase: vaccinuri, seruri, sulfamide, penicilină, novocaină;

c) substanţe chimice industriale;

d) substanţe chimice de provenienţă animală: înţepături de insecte sau scorpion, muşcături de reptile.

Tabloul clinicobiologic, precum şi anatomopatologic al acestui grup de GNA nu prezintă elemente diferenţiale fundamentale faţă de cel al GNA poststreptococice.

Sub aspect evolutiv, GNA alergice pot să evolueze spre vindecare sau cronicizare.

În aceste forme, tratamentul constă din: măsuri terapeutice uzuale oricărei forme de GNA; întreruperea contactului cu agentul alergizant, antihistaminice, corticoterapie.

Forme particulare de glomerulonefrite acute

Glomerulonefrita acută malignă

Constituie o formă particulară de glomerulonefrită acută, caracterizată:

– clinic, printr-o evoluţie rapid fatală spre deces;

– histologic, prin leziuni proliferative predominant epiteliale.

Aceste caractere au făcut-o să primească valoarea unei entităţi nosologice, fiind cunoscută în literatura nefrologică sub diverşi termeni: glomerulonefrită malignă, glomerulonefrită rapid progresivă sau glomerulonefrită proliferativă subacută.

Etiologie: glomerulonefrita acută malignă are la bază aceleaşi cauze ca şi glomerulonefrita acută.

Patogenia este identică cu cea a restului glomerulopatiilor. Particularitatea este imprimată de intensitatea şi rapiditatea desfăşurării procesului imunologic, ce duce la distrucţie glomerulară intensă şi cel mai adesea ireversibilă.

Anatomie patologică: leziunea histopatologică de bază este reprezentată de semilunele epiteliale. La acestea se asociază fie proliferarea celulelor capilare cu necroză fibrinoidă, precum şi scleroză glomerulară.

Simptomatologia clinică este sugestivă pentru o formă malignă de glomerulonefrită.

Tabloul clinic este dominat de anurie, ce se instalează brusc, precedată cu câteva zile înainte de oligurie (mai greu de sesizat la copil). Oligoanuria se însoţeşte de hematurie şi proteinurie importantă. Edemele sunt absente sau moderate. Retenţia azotată este marcată şi constantă. Tensiunea arterială este cel mai adeseori normală.

Biologic se evidenţiază: anemie importantă, hiperleucocitoză cu creşterea segmentelor neutrofile şi hipergamaglobulinemie.

Diagnostic pozitiv: stabilirea diagnosticului de glomerulonefrită acută malignă întâmpină adeseori greutăţi destul de mari. Simptomatologia clinicobiologică enunţată mai sus este sugestivă, dar precizarea o aduce numai examenul histopatologic, cu evidenţierea leziunilor specifice.

Diagnosticul diferenţial se face cu o serie de entităţi ca:

– glomerulonefrita acută poststreptococică cu anurie iniţială tranzitorie, în care anuria are un caracter pasager, iar recuperarea morfologică şi funcţională se face relativ rapid. Examenul histopatologic diferenţiază net cele două tipuri de glomerulopatii. Deci criteriile esenţiale de diferenţiere sunt cele evolutive şi cele histopatologice;

– sindromul Goodpasture poate fi diferenţiat pe baza asocierii simptomatologiei pulmonare (hemoptizii, infiltrate, siderocite în spută) la cea renală. Examenul histopatologic evidenţiază leziuni de tip proliferativ şi necrotic;

– glomerulonefrita acută gravă din LES este deseori foarte greu de diferenţiat. Se va avea în vedere coroborarea elementelor clinicobiologice cu cele histopatologice (capilare în ansă de sârmă, tromboză capilară şi necroză fibrinoidă);

– periarterita nodoasă, în care clinic pot fi sugestive asocierea oligoanuriei şi hematuriei, cu dureri articulare şi musculare, febră, HTA, eozinofilie şi modificări de fund de ochi. Histopatologic sunt patognomonice leziunile necrotice arteriolare, asociate cu periartrită şi infiltraţie granulomatoasă, prezente în toate organele (rinichi, muşchi etc.);

– insuficienţa renală acută de cauză neglomerulară poate fi eliminată relativ uşor, pe baza anamnezei, simptomatologiei clinicobiologice şi examenului histopatologic.

Evoluţia glomerulonefritei acute maligne se face, în marea majoritate a cazurilor, spre exitus, cu accentuarea şi agravarea semnelor de insuficienţă renală acută. Rareori, sub influenţa tratamentului, se poate obţine o ameliorare, cu trecerea la o formă de glomerulopatie cu caracter cronic.

Tratamentul glomerulonefritei acute maligne este încă nesatisfăcător prin prisma rezultatelor obţinute.

Alături de măsurile comune tuturor formelor de insuficienţă renală acută, se recurge, în funcţie de verigile patogenetice interesate, la asociaţii dintre corticoterapie, imunodepresive şi heparină.

Glomerulonefrite acute secundare unor boli generale

Glomerulonefrita acută din purpura Schönlein-Henoch

Coafectarea rinichiului în cazul unei purpure se cunoaşte din 1852, de la descrierea lui Johnson. De atunci şi până azi, numeroase lucrări şi studii au completat cunoştinţele noastre cu privire la GNA din purpura Schönlein-Henoch (PSH).

Purpura Schönlein-Henoch este o vasculopatie ce interesează vasele mici din tegumente, articulaţii, aparatul digestiv şi rinichi.

Etiopatogenie. Etiologia PSH nu este pe deplin lămurită. Observaţiile clinice îndelungate au remarcat că boala este precedată de:

- infecţii de căi respiratorii în 30-50%;
- în alte cazuri infecţia este reprezentată de: Mycoplasma pneumoniae, varicelă, rujeolă, rubeolă, adenovirus;
- manifestări alergice cu deosebire la alimente;
- înţepături de insecte sau muşcături de reptile;
- expunere la frig;
- vaccinare.

Există mari diferenţe privind incidenţa bolii pe areale geografice şi rase.

Ca factor favorizant, de importanţă mare este considerat terenul alergic (dermatite atopice, astm, eczemă, rinite) pe care se grefează afecţiunea.

Patogenie. Boala este mediată de complexele imune.

Anatomie patologică. Leziunile histopatologice interesează glomerulii care sunt prinşi de obicei în focar, cu alternanţa unor glomeruli normali cu alţii lezaţi. Mai rar, leziunile au o distribuţie segmentală sau una difuză. Histologic se realizează două tipuri de leziuni glomerulare: a) proliferare mezangială şi b) formare de semilune epiteliale.

Proliferarea mezangială poate fi întâlnită la 80% din glomeruli sau să fie cu dispoziţie segmentală sau focală. Ea se poate însoţi de infiltrat leucocitar.

Semilunele de pe epiteliul parietal sau visceral pot realiza aderenţe între ghemul de capilare şi capsula Bowman, diminuând până aproape de anulare spaţiul urinar.

Leziunile glomerulare din PSH se pot clasifica astfel:

1. Leziuni glomerulare minime.
2. Glomerulită proliferativă mezangială pură, difuză sau segmentală.
3. GN mezangială proliferativă cu semilune/leziuni segmentale <50%.
4. GN mezangială proliferativă cu semilune/leziuni segmentale 50-75%.
5. GN mezangială proliferativă cu semilune/leziuni segmentale >75%.
6. Glomerulită pseudomezangiocapilară.

Imunoflourescenţa poate evidenţia depuneri în combinaţii diferite: IgA+C3; IgA+IgG+C3; IgA+IgG.

Simptomatologie clinică. Tabloul clinic complet al purpurei Schönlein-Henoch se caracterizează prin:

- Elemente purpurice diseminate pe membrele inferioare, superioare şi abdomen, apărute în valuri.
- Prinderea articulară cu tumefierea şi jena funcţională a acestora, cu interesarea mai frecventă a articulaţiei genunchilor şi gleznelor.
- Durerile abdominale, uneori cu caracter acut, eventual însoţite de scaune melenice, ca expresie a vasculopatiei intestinale.
- Capilaropatia glomerulară întâlnită în circa 1/3 din cazurile de purpură Schönlein-Henoch şi a cărei expresie clinică este hematuria macroscopică, mai frecvent tradusă însă prin proteinurie şi hematurie microscopică.

În general, diureza este normală, dar cu scăderea moderată sau mai accentuată a puterii de concentrare şi a clearance-ului de creatinină. Uneori se înregistrează creşterea valorilor TA, frecvent există alterări ale fundului de ochi. Ureea sanguină este normală sau moderat crescută.

Semnele renale pot să apară în faza de activitate a purpurei, concomitent cu manifestările purpurice sau după dispariţia acestora. Cunoaşterea acestui fapt are implicaţii practice deosebit de importante, constând din necesitatea urmăririi prin examene repetate de urină a foştilor bolnavi de purpură Schönlein-Henoch.

Tabloul biologic este completat cu: leucocitoză cu neutrofilie, VSH mărit, creşterea nivelului CIC şi IgA, scăderea C3 seric; adeseori crioglobulinele şi factorul reumatoid sunt pozitive.

Diagnostic. Precizarea diagnosticului de GNA din purpura Schönlein-Henoch nu întâmpină mari dificultăţi, mai ales în condiţiile în care leziunile purpurice sunt prezente. Examenul de urină patologic (proteinurie, hematurie), asociat cu scăderea puterii de concentraţie şi scăderea clearance-ului de creatinină atestă atingerea glomerulară. Examenul histopatologic precizează tipul lezional.

Evoluţie. GNA din purpura Schönlein-Henoch cunoaşte două modalităţi evolutive:

- Evoluţie regresivă, cu vindecare, cu sistarea hematuriei în intervale diferite: 20% într-o lună, 50% în 3 luni, 80% într-un an şi 85% în 2 ani.
- Evoluţie defavorabilă, concretizată prin:

– evoluţie rapidă spre deces în primii 2 ani (eventualitate rară);

– instalarea unei GN cronice, cu insuficienţă renală globală şi prognostic rezervat;

– menţinerea „à la longue" a unei hematurii microscopice, însoţită de scăderea puterii de concentrare, a clearance-ului de creatinină, constituind nefrita cronică latentă.

Tratament. Vizează măsuri de regim igieno-dietetic comune tuturor formelor de glomerulonefrită acută – eliminarea alergenului; eradicarea infecţiilor acute sau latente prin utilizarea antibioticelor cu cel mai mic potenţial alergizant.

Cu privire la tratamentul medicamentos:

– în formele uşoare/medii fără indice de gravitate a leziunilor glomerulare se recomandă monitorizarea funcţiei renale alături de tratamentul clasic al PSH;

– în formele medii/grave se poate recurge la:

- corticoterapie pe cale orală sub formă de prednison sau pulsterapie intravenoasă cu metilprednisolon urmat de prednison per os;
- imunosupresive de tipul: azatioprină, ciclofosfamidă sau clorambucil;
- hemodializă.

Sindromul hemolitic-uremic

(vezi şi „Insuficienţa renală acută")

Sindromul hemolitic-uremic (SHU) reprezintă:

- un grup heterogen de entităţi similare;
- cu simptomatologie clinică şi severitate diferită;
- cauza cea mai frecventă de insuficienţă renală acută la copil.

În forma sa clasică, sindromul hemolitic-uremic se caracterizează prin apariţia simultană a:

- anemiei hemolitice intravasculare acute, extracorpusculare, cu prezenţa a numeroase deformări eritrocitare;
- trombocitopeniei cu purpură peteşială;
- nefropatiei glomerulare acute hematurice, însoţită de oligoanurie;
- microangiopatiei;
- simptomelor neurologice.

Etiologic, în baza cunoştinţelor actuale, afecţiunea poate fi indusă de factori numeroşi şi variaţi ca:

- B. coli producător de verotoxină.
- B. Shigella (Shiga-toxin).
- Bacterii producătoare de neuramidază atât grampozitive, cât şi gramnegative: pneumococ, stafilococ auriu, meningococ, clostridium, mycoplasme.
- Virusuri.
- Malarie.
- Muşcături de şarpe.
- Substanţe chimice şi medicamentoase.
- Tumori.
- Colagenoze.

Demn de semnalat că în multe situaţii circumstanţele etiologice rămân obscure, precum şi faptul că au fost semnalate mici focare epidemice.

Patogenie: factorii patogenetici implicaţi în producerea SHU sunt multipli, putând acţiona la diverse nivele, dintre care amintim:

- Leziuni cauzate de neutrofil şi radicali liberi de O_2, deficit de vitamină E.
- Leziuni mediate de citokine (IL-1, TNF).
- Injurie endotelială.
- Proliferare vasculară.
- Trombocitopenie de consum.
- Agregare plachetară.
- Factorul Willebrand, multimeri de factor VIII.
- Defect de PG_2 (sinteză, efect, degradare, inhibiţie).
- Hemoliză (mecanică, oxidativă).
- Alterarea fibrinolizei (inhibiţia activatorului de plasminogen, antiplasmina).

Anatomie patologică: histopatologic leziunile cuprind mai multe sectoare:

- glomerulii, care sunt congestionaţi, cu celulele epiteliale puternic proliferate, cu depozite fibrinoide şi hialinizări capilare, precum şi trombi de fibrină şi infarctizări glomerulare;

• arteriolele prezintă iniţial, de asemenea, proliferarea celulelor endoteliale, cu realizarea unor depozite subendoteliale. Lumenul unora din acestea este ocupat de trombi fibrinoizi şi necroză în evoluţie, putându-se produce fibroze, scleroze şi obliterări ale lumenului;

• tubular: necroză tubulară acută.

Simptomatologie clinică: debutul afecţiunii este de obicei acut, cu:

– sindrom infecţios: febră, paloare, semne de infecţie acută de căi respiratorii sau de gastroenterită;

– anemie hemolitică microangiopatică;

– nefropatie;

– trombocitopenie.

Perioada de stare se instalează după 3-6 zile de uşoară ameliorare a simptomatologiei de debut. În această perioadă, tabloul clinic se caracterizează prin patru grupe de sindroame:

1) Sindromul hematologic, în cadrul căruia se disting:

• Anemie hemolitică intravasculară acută, instalată în mod brutal, cu evoluţie în pusee. Expresia clinică a anemiei este paloarea marcată, iar cea hematologică, scăderea numărului de eritrocite sub 2 milioane. Pe frotiu eritrocitele apar mult modificate, sub formă de bastonaşe crenelate sau triunghiulare. Hemoliza se însoţeşte de reticulocitoză, eritroblastoză şi creşterea bilirubinei indirecte. Anemia este extracorpusculară, nu au putut fi evidenţiaţi anticorpi antieritrocitari, iar rezistenţa globulară este normală.

• Leucocitoză importantă, cu predominanţa elementelor tinere în sângele periferic.

• Trombocitopenie, cu existenţa unui număr normal de megacariociţi în măduva osoasă.

2) Sindromul nefrologic: afectarea rinichiului se produce concomitent cu apariţia anemiei şi se traduce prin:

• Oligurie, mai rar anurie.

• Hematurie abundentă, mai rar numai cu expresie microscopică.

• Proteinurie importantă, atingând valori de 3-12 g/24 h.

• Retenţie azotată, adeseori marcată.

• Perturbare a echilibrului electrolitic, cu pierdere urinară de K, mai rar de Na, cu hipopotasemie sau hiponatremie.

• Tulburarea echilibrului lipidoprotidic plasmatic.

3) Sindromul hemoragipar, manifestat prin: purpură, echimoze cutanate, melenă, hematurie la locul injecţiilor. Hemoragiile sunt expresia trombocitopeniei periferice, care în contextul numărului normal de megacariocite pledează pentru o distrugere mărită sau un consum crescut de trombocite în sângele periferic.

4) Sindromul neurologic: frecvent şi precoce, apare în primele trei zile de la instalarea simptomatologiei şi are, uneori, un caracter tranzitoriu. Se manifestă cel mai frecvent sub formă de crize convulsive. Alte manifestări: iritabilitate, agitaţie, tulburări vizuale tranzitorii, somnolenţă, ataxie, reducerea nivelului de conştienţă, spasm de decerebrare intermitent, hemiplegii, hipertonii, somnolenţă, torpoare, comă; uneori leucocite în LCR.

Inconstant, tabloul clinic din sindromul hemolitic-uremic poate fi completat şi de una sau mai multe din următoarele simptome: HTA, vărsături, dureri abdominale, diaree, hepatosplenomegalie, icter, erupţii cutanate.

Biologic: se constată:

– proteinurie;

– trombocitopenie;

– anemie hemolitică cel mai adeseori severă;

– retenţie azotată

– lactat dehidrogenaza crescută;

– interleukina-1 beta crescută;

– receptorii solubili de interleukină 2 şi interferon crescuţi;

– testul la lectină + (eliberare de T-cript-antigen sau antigen Thomsen-Friedenrich din eritrocite).

Diagnosticul pozitiv se pune pe prezenţa sindroamelor enunţate mai sus. Puncţia bioptică renală relevă atingerea concomitentă arteriolară şi glomerulară.

Diagnosticul diferenţial se face cu o serie de afecţiuni care histologic prezintă leziuni asemănătoare, ca: glomerulonefrita focală, trombozele acute bacteriene din cursul septicemiilor, nefroangioscleroza malignă şi glomerulonefrita lupică.

Evoluţia sindromului hemolitic-uremic poate fi:

• Evoluţie favorabilă, în cadrul căreia se disting: a) evoluţie spre vindecare, cu dispariţia simptomatologiei clinicobiologice şi cu restitutio ad integrum al funcţiilor renale; b) evoluţie favorabilă, în sensul ieşirii din insuficienţa renală acută, dar cu persistenţa unor leziuni histopatologice renale şi instalarea în timp a insuficienţei renale cronice.

• Evoluţie defavorabilă cu deces, care se poate produce în mai multe modalităţi: anurie gravă ireversibilă, ce nu răspunde la epurare extrarenală sau hemoliză cu deglobulinizare masivă.

Tratamentul sindromului hemolitic-uremic în faza acută constă din:

I. Tratamentul etiologic poate fi aplicat atunci când etiologia este clar dovedită. Cum cea mai frecventă cauză de SHU este cea infecţioasă, marea majoritate a autorilor recomandă utilizarea antibioticelor. În alegerea tipului de antibiotic şi dozajul acestuia se va ţine cont de: efectul nefrotoxic al acestuia, modul de metabolizare, efectele secundare.

II. Tratamentul patogenic: mecanismele patogenice sunt interferate de:

1. Perfuzia de plasmă, dozele recomandate sunt: 30-40 ml/kg ca doză de încărcare în primele 24 ore, continuat cu 15-20 ml/kg în zilele următoare.

2. Plasmafereza, ce se aplică cazurilor de gravitate deosebită care nu se ameliorează la perfuzia de plasmă şi/sau SHU recurente.

3. Imunoglobulinele sunt utilizate în tratamentul SHU în doză de 0,5 mg/kg/zi în asociaţie cu aspirină (50 mg/kg/zi) şi prednison (2 mg/kg/zi), fără ca rezultatele terapeutice să fie la nivelul aşteptărilor.

4. Corticoterapia este parte componentă a tratamentului complex. În funcţie de particularităţile cazului se alege şi preparatul de corticoid:

– dexametazonă: 0,03-0,15 mg/kg/zi administrată pe cale orală, i.m. sau i.v. divizată în 2-4 doze;

– metilprednisolon sau Urbason, 1 mg/kg/zi, per os, i.m. sau i.v.;

– prednison per os, 1-2 mg/kg/zi.

5. Anticoagulantul de elecţie este heparina sodică, administrată în doze de 7-12 mg/kg (5 000 U.I. = aproximativ 50 mg). Doza va fi ajustată şi bolnavul va fi monitorizat permanent.

6. Antiagregantele plachetare sunt recomandate în cazurile de SHU fără complicaţii severe. Cel mai utilizat este dipiridamolul, în doză de 5-10 mg/kg/zi.

7. Administrarea de antioxidanţi de tip vitamina E şi Epurox.

III. Tratamentul suportiv constă din:

1. Combaterea hipovolemiei.

2. Combaterea HTA.

Se preferă inhibitori ai enzimelor de conversie, întrucât HTA din sindromul hemolitic-uremic este renin-mediată.

Dozajul captoprilului este diferenţiat în funcţie de vârstă, putând suferi ajustări în funcţie de valorile TA:

• sub 6 luni, doza de încărcare este de 0,1-0,25 mg/kg/doză, la intervale de 8-24 ore; doza de întreţinere poate ajunge în funcţie de valorile tensionale la 0,5 mg/kg/doză la 6-24 ore;

• peste 6 luni, doza de încărcare: 0,5-2 mg/kg/doză la 8-24 ore interval; doza de întreţinere nu va depăşi 6 mg/kg la 8-24 ore.

Tratamentul necrozei tubulare acute cu:

• furosemid, administrat intravenos, în doză mare, 2-4 mg/kg/zi pentru forţarea diurezei;

• prostaciclină, administrată în faza iniţială în doză de 5 ng/kg/minut;

• dializă peritoneală sau hemodializă.

Sindromul Goodpasture

Sindromul Goodpasture sau sindromul pneumorenal se caracterizează prin coexistenţa semnelor de:

• Glomerulopatie acută cu: hematurie, proteinurie şi insuficienţă renală acută.

• Pneumopatie acută cu: hemoptizii, dispnee, raluri şi infiltrate pulmonare.

• Anemie normocromă şi normocitară.

Etiologie. Etiologia afecţiunii rămâne încă necunoscută, incriminându-se:

– infecţii acute mai ales virale, solvenţi organici, medicamente;

– predispoziţia genetică.

Patogenie. La baza sindromului Goodpasture se află o reacţie imunologică cu anticorpi anti-MB[1]. Prin comunitatea de structură chimică dintre membrana alveolară şi cea glomerulară, anticorpii sunt dirijaţi împotriva celor două tipuri de membrane, membrana alveolară şi membrana bazală glomerulară, provocând lezarea lor.

Anatomie patologică. Alterările histopatologice interesează atât rinichiul, cât şi plămânul.

La nivelul rinichiului s-au descris leziuni proliferative focale şi segmentale asociate cu necroză şi proliferare epitelială cu formare de semilune. În microscopia electronică au fost evidenţiate perforaţii în capilare. Nu s-au evidenţiat depozite electronodense.

În plămân se întâlnesc alterări ale MB în focare lezionale, al căror centru este ocupat de o alveolită he-

[1] MB – membrană bazală.

moragică înconjurată de un proces de alveolită macrofagică, inclusiv rupturi ale septurilor interalveolare, în exteriorul căreia există ţesut pulmonar normal.

Simptomatologie clinică. Afecţiunea debutează cu semne respiratorii: hemoptizie, tuse, dispnee şi semne de afectare renală: hematurie, edeme.

În perioada de stare sunt prezente:

• Sindromul respirator, cu: hemoptizii repetate, tuse, dispnee, dureri toracice. Examenul obiectiv evidenţiază raluri bronşice sau subcrepitante, iar cel radiologic relevă fie un aspect de miliarie, fie opacităţi cu localizare şi intensitate diferită. Corespunzător acestor modificări clinice şi radiologice s-au evidenţiat tulburări de ventilaţie, difuziune şi hematoză. Caracteristică este prezenţa siderocitelor în spută şi sucul gastric.

• Sindromul renal, cu: edeme, proteinurie, hematurie macroscopică mai rar microscopică, cilindrurie. Insuficienţa renală se instalează şi se agravează în timp.

• Sindromul hematologic se caracterizează prin anemie de tip normocrom şi normocitar, la care se asociază leucocitoza cu neutrofilie şi eozinofilie.

• *Biologic:* VSH crescut, CIC absente, C3 normal, retenţie azotată, evidenţierea Ac anti-MB.

• *Examenul radiologic pulmonar:* infiltrate pulmonare.

În afara acestor sindroame perfect conturate, în tabloul clinic din sindromul Goodpasture se mai pot întâlni: manifestări cutanate peteşiale, placarde eritematose sau noduli intradermici, la care se asociază frecvent artralgii şi tumefacţii articulare. Au mai fost întâlnite semne digestive cu tulburări dispeptice, hepatosplenomegalie precum şi cardiomegalie.

Diagnostic pozitiv. Se conturează pe baza simptomatologiei clinice enunţate, a evidenţierii siderocitelor în spută sau sucul gastric, prezenţa Ac anti-MB şi a examenului histopatologic.

Evoluţie. Se face rapid spre insuficienţă renală acută.

Tratament. Actualmente se recurge la:

– tratament imunodepresiv cu imuran sau ciclofosfamidă;

– corticoterapie cu prednison şi metilprednisolon;

– dializă extrarenală.

Bibliografie

BARBINO DI BELGIOJOSO G., FERRARIO F.: Membranoproliferative Glomerulonephritis. In Schrier W.R., Gottschalk W.C. (eds.): Disease of the Kidney, ed a 6-a. Little Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London, 1997, p. 1671-1692.

CIOFU C.: Nefrita de şunt. Medic. modernă 1995; 2(5):247-248.

CLARKSON R.A., WOODROFFE J.A., AARONS I.: IgA Nephropathy and Henoch-Schönlein Purpura. In Schrier W.R., Gottschalk W.C. (eds.): Disease of the Kidney, ed. a 6-a. Little Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London 1997, p. 1645-1670.

COLE R.B., SALINAS-MADRIGAL L.: Acute proliferative Glomerulonephritis and Crescentic Glomerulonephritis. In Holliday A.M., Barratt M.T., Avner D.E. (eds.): Pediatric Nephrology, ed. a 3-a. Williams & Wilkins Company, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokio, 1994, p. 697-718.

GLUHOVSCHI Gh.: Glomerulonefrita acută difuză. In Gluhovschi Gh. (ed.): Nefrologie clinică. Edit. Helicon Timişoara, 1997, p. 49-68.

KERR G. P., LAN Y.H., ATKINS C.R.: Rapidly Progressive Glomerulonephritis. In Schrier W.R., Gottschalk W.C. (eds.): Disease of the Kidney, ed. a 6-a. Little Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London, 1997, p. 1619-1644.

KIMMEL L.P., MOORE J. Jr.: Viral Glomerulonephritides. In Schrier W.R., Gottschalk W.C. (eds.): Disease of the Kidney, ed. a 6-a. Little Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London, 1997, p. 1595-1619.

KOBRIN S., MADAIO P.M.: Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis and Other Bacterial Infection-Related Glomerulonephritides. In Schrier W.R., Gottschalk W.C. (eds.): Disease of the Kidney, ed. a 6-a. Little Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London, 1997, p. 1579-1594.

McENERY T.P., COUTINHO J.M.: Membranoproloferative Glomerulonephritis. In Holliday A.M., Barratt M.T., Avner D.E. (eds.): Pediatric Nephrology, ed. a 3-a. Williams & Wilkins Company, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokio, 1994, p. 739-753.

POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D.: Glomerulonefrita acută post streptococică. In Popescu V.: Tratat de pediatrie. Vol III. Edit. Medicală, Bucureşti, 1985, p. 221-251.

SHORT D.C., MALLICK P.N.: Membranous Nephropathy. In Schrier W.R., Gottschalk W.C. (eds.): Disease of the Kidney, ed. a 6-a. Little Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London, 1997, p. 1693-1724.

ŢURCANU L., SABĂU L.: Nefrologie pediatrică. Edit. Medicală, Bucureşti, 1977, p. 116-145.

WHITE R.H.R., YOSHIKAWA N.: Henoch-Schönlein Nephritis. In Holliday A.M., Barratt M.T., Avner D.E. (eds.): Pediatric Nephrology, ed. a 3-a. Williams & Wilkins Company, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokio, 1994, p. 729-738.

YOSHIKAWA N., WHITE R.H.R.: IgA Nephropathy. In Holliday A.M., Barratt M.T., Avner D.E. (eds.): Pediatric Nephrology, ed. a 6-a. Williams & Wilkins Company, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokio, 1994, p. 719-728.

GLOMERULONEFRITE CRONICE

Ioan Sabău

Glomerulonefritele cronice sunt afecţiuni predominant glomerulare cu caracter difuz şi bilateral, de etiologie cunoscută sau neprecizată, cu evoluţie îndelungată ce antrenează în timp instalarea unei insuficienţe renale cronice.

Etiologie. Etiologic, glomerulonefritele cronice pot fi:

1. Primare, în cadrul cărora diferenţiem:

a. forme dobândite, cu variantele:

– glomerulonefrite cronice postinfecţioase ce survin în urma unor infecţii, continuând din punct de vedere evolutiv glomerulonefritele acute (vezi etiologia glomerulonefritelor acute);

– glomerulonefrite cronice la care nu poate fi determinat factorul etiologic determinant;

b. forme familiale, în care mecanismul de transmitere este cert ereditar, exemplul cel mai tipic fiind reprezentat de sindromul Alport.

2. Secundare unor boli generale, ca: diabet, amiloidoză, colagenoze, purpură Schönlein-Henoch.

Anatomie patologică. *Macroscopic,* rinichii sunt micşoraţi de volum, uniform şi simetric, ajungând uneori la 1/2 din volumul şi greutatea normală. Pe secţiune, corticala este mult îngustată, îngustare ce se produce treptat, putând ajunge uneori la 1 mm.

Microscopic, se întâlneşte o gamă foarte largă de leziuni glomerulare, putând îmbrăca aspecte cuprinse între glomeruli cu leziuni glomerulare minime până la glomeruli cu scleroză şi hialinizare completă. O atentă analiză histologică permite a le încadra în una din următoarele forme: 1. GN cu LGM[1], 2. GN cu hialinoză segmentală şi focală, 3. GN proliferativă endocapilară, 4. GN membranoproliferativă, 5. GN cu depozite extramembranoase, 6. GN cu depozite dense, 7. GN cu depozite de IgA, 8. GN extracapilare, 9. GN „neclasabile".

Paralel cu leziunile glomerulare menţionate se mai observă remanieri interstiţiale şi vasculare, precum şi atrofii tubulare.

Simptomatologie clinică. Tabloul clinic al glomerulonefritei cronice se instalează insidios, precedat sau nu de manifestările din stadiul acut al glomerulonefritei. Alteori, simptomatologia de debut este dominată de semnele caracteristice ale bolii de bază: diabet, amiloidoză, colagenoză, purpură reumatoidă, manifestările inaugurale renale trecând pe planul al doilea.

Simptomele subiective pot fi mai mult sau mai puţin supărătoare şi constau din: oboseală, cefalee, paloare, ameţeli, indispoziţie, apetit diminuat sau capricios, dureri lombare. Edemele pot fi masive în forma nefrotică a glomerulonefritei cronice, discrete sau chiar absente în puseele de acutizare a glomerulonefritei cronice.

Sindromul urinar este prezent de la început, surprinderea lui fiind deosebit de importantă. Hematuria îmbracă de cele mai multe ori forma microscopică, dar fiecare puseu de acutizare se însoţeşte de o exacerbare cu evidenţierea ei macroscopică. Proteinuria este un semn patognomonic în glomerulonefrita cronică, absenţa ei permiţând excluderea afecţiunii. În general, ea are valori de 0,5-3 g/l dar în forma nefrotică ajunge la 5-15 g/l. Alături de hematurie şi proteinurie, sindromul urinar poate fi adesea completat de prezenţa cilindrilor, dintre care cei hematici certifică originea glomerulară a hematuriei.

Hipertensiunea arterială poate să întregească tabloul clinic al bolii, apărând îndeobşte atunci când afecţiunea a ajuns la un anumit grad de insuficienţă renală cronică. În cazul existenţei hipertensiunii, tabloul simptomatic poate fi completat de oboseală, cefalee, acufene, fosfene, modificări de fund de ochi.

Tabloul biologic poate fi diferenţiat în funcţie de etiologie dar şi de particularităţile de reactivitate a fiecărui bolnav. El constă în esenţă din: teste inflamatorii pozitive, adeseori scăderi ale complementului seric şi fracţiunilor acestuia, modificări ale coagulogramei cu hiperplachetoză, creşterea adezivităţii şi agregabilităţii acestora, hiperfibrinemie, prezenţa produşilor de degradare a fibrinei.

Probele funcţionale renale indică o scădere netă şi progresivă a filtrării glomerulare acompaniată de retenţie azotată. Pe măsura progresării afecţiunii se asociază şi semne de insuficienţă tubulară (putere de concentrare scăzută, scăderea reabsorbţiei şi secreţiei tubulare, acidoză metabolică). În final se instalează tabloul clinicobiologic al insuficienţei renale cronice.

În glomerulonefritele secundare, simptomatologia clinicobiologică de glomerulonefrită este completată de tabloul clinic şi biologic al bolii de bază.

Diagnostic pozitiv. Se face pe baza:

– prezenţei, uneori, a unui puseu de glomerulonefrită acută în antecedentele bolnavului;

[1] LGM = leziuni glomerulare minime.

– semne subiective fără valoare patognomonică: astenie, paloare, cefalee;
– sindrom urinar: proteinurie, hematurie microscopică, cilindrurie;
– alterarea treptată şi progresivă a probelor funcţionale renale;
– leziuni anatomopatologice caracteristice.

Forme clinice. În funcţie de simptomatologia clinică s-au individualizat următoarele forme:
– forma nefritică;
– forma nefrotică;
– forma cu evoluţie lent progresivă către insuficienţa renală;
– forma ce evoluează în pusee, cu perioade de stabilitate şi activitate, între pusee modificările urinare sunt minime;
– forma rapid evolutivă sau malignă, cu instalarea în decurs de câteva luni a insuficienţei renale terminale.

Diagnostic diferenţial: ridică în unele cazuri probleme dificil de soluţionat. Se impune a se face diferenţierea între:
– GNC şi formele prelungite de glomerulonefrită acută, a căror vindecare se face în decurs de câţiva ani. Teoretic, pentru cronicizare pledează persistenţa sau reapariţia HTA în contextul proteinuriei, asociat cu hematurie şi retenţie azotată;
– GNC în puseu de acutizare şi glomerulonefrită acută – pe baza precizării anamnestice de suferinţă glomerulară în antecedente;
– GNC şi proteinuriile persistente necesită examen histopatologic prin puncţie bioptică renală;
– diferenţierea dintre GNC poststreptococică şi GNC primitive se izbesc de mari dificultăţi;
– GNC primitiv-cronică se poate diferenţia de GNC secundare pe baza simptomatologiei clinico-biologice a bolii generale cu interesare renală;
– hematuria izolată impune a se face diagnosticul diferenţial cu toate cazurile de hematurii: prerenale, renale şi postrenale.

Tratament:

1. Tratamentul profilactic vizează:
– prevenirea infecţiilor streptococice sau tratamentul corect al acestora dacă au apărut;
– respectarea indicaţiilor şi contraindicaţiilor vaccinărilor, seroterapiei şi seroprofilaxiei;
– evitarea medicaţiei cu potenţial toxico-alergic;
– asanarea focarelor infecţioase;
– tratamentul corect al afecţiunilor ce se pot însoţi de glomerulonefrite secundare.

2. Tratamentul curativ recunoaşte;
a. Tratament igieno-dietetic cu:
– instituirea unui regim alimentar adecvat, cu excluderea alimentelor alergizante, desodat în caz de HTA sau edeme, cu reducerea proteinelor în caz de retenţie azotată.
– evitarea eforturilor fizice mari sau a celor de lungă durată;
– instituirea unui repaus zilnic suplimentar de 2-3 h;
– orientare şcolară şi profesională în funcţie de gradul de suferinţă a bolnavului.

b. Tratament patogenetic, constând din:
– medicaţie antiagregantă plachetară care împiedică procesele de coagulare cu caracter cronic, din cursul glomerulonefritelor cronice – formele obişnuite. Se poate utiliza unul din preparatele:
• derivaţi de dipiridamol (Persantin), în doză de 5-7 mg/kg/zi, care au o toleranţă foarte bună;
• indometacină, în doză de 2,5-4 mg/kg/zi. Poate produce fenomene de intoleranţă gastrică (greţuri, vărsături) mai ales la tratamente îndelungate şi care pot fi contracarate, până la o limită, de administrarea medicamentului după mâncare şi asocierea cu calmogastrin;
• asociaţia indometacină (4 mg/kg/zi) cu captopril (5 mg/kg/zi) cu un pronunţat efect antiproteinuric;
– medicaţia imunosupresivă la care se recurge:
• de la început, alături de medicaţia antitrombotică şi antiexsudativă, când mecanismul imunologic este dovedit prin scăderea complementului seric şi imunofluorescenţă pozitivă;
• după un tratament de probă de 1 1/2 - 2 luni cu medicaţie antitrombotică şi antiinflamatorie, ce nu şi-a dovedit eficienţa (clinic, biologic şi histopatologic).

Ca medicaţie imunosupresivă se poate utiliza, în funcţie de particularitatea cazului:
– clorambucilul în doză de 0,2 mg/kg/zi;
– ciclofosfamida în doză de 2-5 mg/kg/zi;
– azatioprina în doză de 3 mg/kg/zi;
– corticosteroizii mai ales în formele care evoluează cu sindrom nefrotic, fie sub formă de prednison (în general 1 mg/kg/zi), fie, pentru anumite perioade, pulsterapia cu metilprednisolon.

Hipertensiunea arterială necesită administrarea de hipotensive de tip beta-blocante selective (atenolol în doză de 0,5-1 mg/kg/zi în priză unică) sau ni-

fedipin (în doză de 0,25-2 mg/kg/zi divizat în două prize) ori inhibitori ai enzimelor de conversie (captopril în doză de 0,1-5 mg/kg/zi în două prize sau enalapril 0,1-1 mg/kg/zi în două prize). Medicaţia hipotensivă poate fi asociată sau nu şi cu diuretice.

Glomerulonefritele cronice din bolile secundare necesită pe lângă tratamentul patogenetic al glomerulopatiei şi măsuri de terapie a bolii de bază.

Bibliografie

POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D.: Glomerulonefritele persistente (cronice). In Popescu V. (ed.): Tratat de pediatrie. Vol III. Edit. Medicală, Bucureşti, 1985, p. 275-282.

TRANDAFIRESCU VIRGINIA, GLUHOVSCHI Gh.: Glomerulonefritele cronice. In Gluhovschi Gh. (ed.): Nefrologie clinică. Edit. Helicon, Timişoara, 1997, p. 81-136.

ŢURCANU L., SABĂU I.: Nefrologie pediatrică. Edit. Medicală, Bucureşti, 1977.

SINDROAME NEFROTICE

Ioan Sabău

Definiţie. Clasic, sindromul nefrotic (SN) a fost definit ca o leziune glomerulară caracterizată:

– clinic, prin sindrom edematos;

– biologic, prin: proteinurie, hipoproteinemie cu disproteinemie şi hiperlipemie cu dislipemie;

– anatomopatologic, prin leziuni de diverse tipuri ale glomerulului renal;

– evoluţie adeseori trenantă şi mare tendinţă la recăderi.

Actualmente modificările biologice definitorii sunt considerate a fi: albuminemia plasmatică <25 g/l; proteinuria >40 mg/m^2/oră sau raportul proteinurie/creatinină >200 mg/mmol.

Etiologie. Sindroamele nefrotice pot fi induse de factori etiologici multipli în funcţie de care se pot clasifica în:

I. Sindroame nefrotice congenitale şi ereditare:

A. Sindromul nefrotic congenital.
B. Sindromul nefrotic infantil.
C. Sindromul nefrotic familial.
D. Sindromul nefrotic din nefropatiile ereditare:
   1) sindromul Lowe;
   2) sindromul Alport.

II. Sindroame nefrotice idiopatice sau primitive:

A. Nefroza lipoidică (leziuni glomerulare minime).
B. Glomeruloscleroza focală.
C. Glomerulonefrita membranoasă.
D. Glomerulonefrita proliferativă.
E. Glomeruloscleroza focală.
F. Glomerulonefrita cronică.

III. Sindroame nefrotice secundare sau simptomatice:

A. Colagenoze:
   1) lupusul eritematos sistemic (LES);
   2) purpura Schönlein-Henoch;
   3) dermatomiozita;
   4) periarterita nodoasă.
B. Boli generale:
   1) diabet;
   2) amiloidoză.
C. Boli infecţioase:
   1) lues;
   2) tuberculoză;
   3) septicemie cu stafilococ;
   4) malarie;
D. Alergii:
   1) înţepătură de insecte;
   2) muşcătură de şarpe;
   3) seroterapie;
   4) vaccinoterapie;
   5) alergeni.
E. Intoxicaţii:
   1) metale grele (Au, Hg şi Bi);
   2) trimetadion şi parametadion;
   3) penicillamină.
F. Boli cardiovasculare:
   1) tromboza venelor renale;
   2) pericardita constrictivă.
G. Alte cauze:
   1) malignoame;
   2) transplant renal.

Patogenie. Patogenia SN rămâne încă incomplet elucidată cu toate progresele remarcabile obţinute în ultimele decenii.

Implicarea proceselor imune în patogenia SN este astăzi recunoscută şi deplin argumentată pe o serie de dovezi, dintre care amintim:

1. Argumente clinice:

a) Infecţia cu virusul rujeolic produce o remisiune de lungă durată a SN. Virusul alterează imunitatea mediată celular atacând şi multiplicându-se în limfocite.

b) Marea susceptibilitate a bolnavilor cu SN la infecţiile bacteriene şi virale explicate prin perturbarea imunităţii umorale şi celulare.

c) Asocierea cu atopia întâlnită într-o proporţie de 30-60%. Bolnavii cu această asociere fac parte într-o proporţie mare din grupul HLA-DR7.

d) Răspunsul terapeutic la medicaţia imunomodulantă de tip: prednison, agenţi alchilanţi, ciclosporină A, levamisol, vincristină.

2. Argumente imunogenetice. Studiile imunogenetice efectuate în diverse arealuri geografice au evidenţiat că SN se asociază cu configuraţii particulare ale antigenelor de histocompatibilitate.

a) În cadrul clasei I au fost descrise asocieri mai frecvente cu HLA-B12, HLA-B8 şi HLA-B27;

b) În legătură cu asocierea cu alelele de clasa a II-a s-au constatat:

i. Incidenţă înalt semnificativă între DR7 şi DQw2 şi SN corticosensibil.

ii. Efect pozitiv prin incidenţa extrem de scăzută a apariţiei SN la DR2 şi DR4.

3. Argumente privind implicarea imunităţii celulare. Anomaliile imunităţii celulare se consideră a fi o consecinţă a instalării SN:

a) Populaţia limfocitară:

i. Limfocitele totale, cele de tip B, T şi monocitele din sângele periferic sunt numeric normale sau uşor scăzute;

ii. CD4 sunt normale, CD8 sunt normale sau uşor crescute, cu un raport CD4/CD8 normal sau uşor crescut în perioada de activitate şi recăderi cu revenire la normal în remisie.

b) Creşterea activităţii populaţiei limfocitare, atestată de:

i. Creşterea numărului receptorilor limfocitari de CD69 (factorul de activitate), CD25 (receptorul de IL-2) şi transferină, la 18-28% din limfocitele T circulante în timpul recăderilor.

ii. Creşterea IL-2 şi receptorului de IL-2 în SN cu LGM (leziuni glomerulare minime) şi GSFS (glomeruloscleroză segmentală şi focală) în perioada de activitate şi dispariţia modificărilor sub tratamentul cu ciclosporină A.

c) Sensibilizarea limfocitelor:

i. Limfocitele T provenite de la bolnavii cu SN (LGM, GSFS, glomerulopatie membranoasă primară) recunosc antigenele renale fetale, cu inhibiţia motilităţii macrofagelor prin răspunsul citokinic.

ii. Încorporarea SO_4 în sinteza glicoproteinelor, cu creşterea turnover-ului MBG.

d) Răspunsul la mitogene:

i. Inhibiţia proliferării limfocitelor subiecţilor normali prin stimularea cu PHA (fitohemaglutinină) de către plasma bolnavilor de SN.

ii. Inhibiţia proliferării limfocitelor de către hiperlipemie.

iii. Răspuns diminuat la antigenele vaccinale (difterie, toxină tetanică).

iv. Diminuarea răspunsului imun prin limfokine solubile.

e) Limfokine cu participarea prin efectul lor proinflamator.

Fiziopatologie. Elementul fiziopatologic primar în SN îl reprezintă alterarea permeabilităţii membranei filtrante glomerulare cu consecinţa sa directă – proteinuria.

Membrana filtrantă este alcătuită din 3 elemente esenţiale: a) celulele endoteliale, b) membrana bazală, c) celulele epiteliale. În această structură, membrana filtrantă reprezintă o adevărată barieră faţă de unele particule (în special proteine) prin 3 elemente esenţiale: a) integritatea structurală a barierei, b) dimensiunea particulelor (cu cât particulele sunt mai mari, cu atât trec mai greu prin membrana filtrantă) şi c) încărcătura electrică a particulelor.

Alterarea membranei filtrante poate fi produsă de cauze numeroase, inclusiv prin efectul sumat al următorilor factori:

- complexe imune circulante;
- complexe imune formate in situ intrarenal;
- alterarea situsurilor anionice;
- acţiunea directă a unor toxine;
- acţiunea directă a unor medicamente;
- alterările congenitale ale MB (explicând unele sindroame nefrotice congenitale).

Consecutiv alterării membranei filtrante se realizează o proteinurie semnificativă cu dominanţa netă a proteinelor cu greutate moleculară mică (albumine).

Proteinuria masivă antrenează şi o pierdere de proteine transportoare cu consecinţe specifice (tabelul 11.III).

Hipoproteinemia se realizează pe trei căi:

1. Pierderi crescute de proteine pe cale urinară.
2. Catabolism proteic crescut.
3. Pierderi crescute de proteine pe cale digestivă.

TABELUL 11.III

PIERDEREA URINARĂ A UNOR PROTEINE SPECIFICE ÎN SINDROMUL NEFROTIC ŞI CONSECINŢELE PE PLAN CLINIC

Proteina pierdută	*Consecinţe*
Proteina transportoare de colecalciferol	Deficit de activitate a vitaminei D
Proteina ce leagă tiroxina	Deficit de T_4 şi T_3
Proteina ce leagă zincul	Deficit de zinc
Proteina ce leagă cuprul	Deficit de cupru
Transferina	Anemie
Transcortina	Deficit de transport al glucocorticoizilor
Imunoglobuline (în special IgG)	Infecţii
Fracţiuni ale complementului	Infecţii
Antitrombină III	Hipercoagulabilitate

Hipoproteinemia se însoţeşte de disproteinemie: hipoalbuminemie, hipogamaglobulinemie, hiper-alfa$_2$-globulinemie, produse prin clearance-ul diferit al fracţiunilor proteice în funcţie de greutatea moleculară.

Scăderea cea mai marcată o înregistrează albuminele serice, având drept consecinţă scăderea presiunii oncotice cu perturbarea schimburilor lichidiene, scăderea apei intravasculare (hipovolemie) şi creşterea apei interstiţiale.

Apariţia hipovolemiei declanşează o serie de mecanisme contrareglatoare:

1. amorsarea mecanismului renină-aldosteron;
2. scăderea factorului natriuretic;
3. creşterea secreţiei de ADH

Mecanismele 1 şi 2 duc la *creşterea reabsorbţiei tubulare de sodiu*, pe când mecanismul 3 duce la *creşterea reabsorbţiei de apă.*

Rezultanta pe plan clinic a perturbărilor menţionate mai sus o constituie edemele. La realizarea lor contribuie:

1. Retenţia de apă şi sodiu atestată de:
   a) Scăderea eliminării urinare de Na.
   b) Hiperosmolaritatea urinei produsă de reabsorbţia crescută de apă.
2. Presiunea oncotică scăzută.

Hipoproteinemia marcată va antrena în mod secundar o hiperlipemie semnificativă ce se însoţeşte de dislipemie.

Hiperlipemia se poate însoţi de lipidurie.

Anatomie patologică. *Macroscopic:* clasic, aspectul macroscopic al rinichiului în nefroza lipoidică este cel de „rinichi mare şi alb".

Microscopic: leziunile glomerulare din sindroamele nefrotice primare şi secundare pot fi:

1. Leziuni glomerulare minime.
2. Glomeruloscleroza focală:
   a) Glomeruloscleroza focală segmentală.
   b) Glomeruloscleroza focală globală.
3. Glomerulonefrita proliferativă mezangială difuză:
   a) Forma proliferativă pură.
   b) Glomerulonefrita sclerozantă.
4. Glomerulonefrita mezangială difuză:
   a) Tipul 1 – cu depozite subendoteliale.
   b) Tipul 2 – cu depozite dense intramembranoase.
   c) Tipul 3 – cu depozite transmembranare.
5. Glomerulonefrita membranoasă.
6. Glomerulonefrita cronică.

Manifestări clinice. Sindromul nefrotic se întâlneşte cu maximum de frecvenţă între 1½-4 ani, afectând în mod predilect băieţii (sex ratio 2:1).

Circumstanţele de apariţie ale sindromului nefrotic sunt:

- după un episod infecţios, faringian sau al căilor respiratorii;
- în cursul unei boli generale;
- în evoluţia unei nefropatii cunoscute;
- după o intoxicaţie;
- după vaccinare;
- în afara oricăror antecedente patologice.

Debut. Debutul sindromului nefrotic poate să fie:

- insidios, cu: indispoziţie, modificarea comportamentului copilului (abătut, somnolent sau agitat), apariţia edemelor şi instalarea oliguriei (mai greu de sesizat în această etapă), manifestări digestive de tip inapetenţă, diaree, greţuri, vărsături;
- brusc, cu instalarea sindromului edematos, mai rar cu fenomene de HTA.

Perioada de stare. Sindromul nefrotic, fiind o afecţiune care evoluează pe o perioadă îndelungată de timp, în perioada de stare se pot diferenţia două categorii de manifestări:

1. Manifestări în etapa iniţială a sindromului nefrotic:

– Cel mai important element clinic este reprezentat de sindromul hidropigen sau sindromul edematos, care domină scena clinică, fiind uneori singura manifestare sesizată. În funcţie de intensitatea manifestărilor acestuia diferenţiem:

• Edeme ce întrunesc caracteristicile edemelor renale: albe, moi, pufoase, nedureroase, lasă uşor godeu. În mod obişnuit edemele sunt dispuse:

a. La nivelul feţei, cuprinzând predilect pleoapele, cu diminuarea fantelor palpebrale, jenând uneori vederea şi realizând o configuraţie particulară a feţei: „facies bufi" (fig. 11.7).

Fig. 11.7 – Edeme faciale în sindromul nefrotic. (Colecţia IOMC.)

b. La nivelul membrelor inferioare, cu maximum de expresivitate la nivelul maleolelor şi pe faţa anterioară a tibiei.

• Edeme + revărsate în seroase: pleură, pericard, peritoneu, vaginala testiculară.

• Anasarcă, cuprinzând: edemele + colecţiile din seroase + infiltrarea întregului ţesut celular subcutanat.

– *Oliguria*, semn adeseori puţin sesizat de părinţi, cu reducerea substanţială a cantităţii de urină emisă (se va avea în vedere diureza fiziologică la diverse categorii de vârstă).

– *Manifestări gastrointestinale:* diaree, vărsături, greţuri, inapetenţă, dureri abdominale.

– *Creşteri ale tensiunii arteriale* care acompaniază mai ales formele proliferative şi membranoase de glomerulopatii. HTA poate semnifica fie hipervolemie, fie o vasoconstricţie marcată indusă de hipovolemie. Vasoconstricţia se însoţeşte: clinic de creşterea presiunii venoase, de cardiomegalie la radiografia toracică şi de eliminare scăzută de Na urinar.

– Tulburări legate de colecţiile lichidiene din seroase:

• Respiratorii: dispnee, tuse, semne clinicoradiologice de colecţie lichidiană pleurală.

• Tulburări cardiovasculare: dispnee, tulburări de ritm şi/sau conducere, semne clinice, radiologice electrocardiografice şi echografice de colecţie lichidiană în pericard.

• Tulburări legate de colecţia lichidiană din peritoneu: modificarea formei abdomenului, jenă abdominală, semnul valului pozitiv, evidenţierea colecţiei lichidiene la echografie.

2. *Manifestări clinice în evoluţia sindromului nefrotic:*

– Tendinţa la infecţii: cutanate, respiratorii (căi respiratorii superioare şi/sau inferioare), urinare, septicemice.

– Instalarea în timp a semnelor de malnutriţie: diminuarea ţesutului celular subcutanat, diminuarea masei musculare, scăderea forţei de contracţie musculară, scădere ponderală.

– Manifestări secundare legate de medicaţia cortizonică: hirsutism, vergeturi, obezitate, încetinirea creşterii, creşterea valorilor TA, scăderea masei musculare, căderea părului, tulburări metabolice (creşterea valorilor glicemiei, creşterea K seric).

3. *Sindromul urinar:*

– Oliguria, cu scăderea mai mult sau mai puţin accentuată a diurezei, mai rar oligo-anurie.

– Urina modificată uneori macroscopic: opalescentă, spumoasă, rar lipidurie.

– Proteinuria marcată, fiind cea mai mare proteinurie din patologia umană:

• Determinarea calitativă se face prin precipitare cu acizi, cel mai frecvent cu acid sulfosalicilic.

• Determinări cantitative:

a. metoda stiksului: poate determina cantitativ proteinuria numai pe eşantioane de urină;

b. determinarea raportului albuminurie/creatinină urinară (ambele exprimate în mg):

cu valori normale sub 0,2;
0,2-1 semnifică proteinurie minimă;
1-3 proteinurie moderată;
>3 semnifică proteinurie marcată;

c. determinarea proteinuriei din urina pe 24 ore prin metoda Esbach, înregistrând valori care depăşesc constant 2,5 g/litru, putând ajunge la valori de 5, 8 sau zeci de grame/litru (> 0,10 g/kg/zi).

• Electroforeza proteinelor urinare evidenţiază o eliminare mare de proteine cu greutate moleculară mică, în special de albumine.

• Determinarea indicelui de selectivitate atât la debut, cât şi în dinamică are semnificaţie privind gradul leziunilor glomerulare, cât şi răspunsul terapeutic:

a. În proteinuria selectivă – se pierd proteine cu greutate moleculară sub 100 000:

• Predominant albumine care au o greutate de 68 000.

• Siderofilină cu greutate de 88 000.

b. În proteinuria neselectivă – se pierd proteine cu greutatea moleculară peste 100 000:

• IgG cu greutatea moleculară 150 000.

c. Indicele de selectivitate se determină pe baza clearance-ului diverselor fracţiuni proteice cu greutatea moleculară bine cunoscută. Pot fi utilizate pentru determinare: transferina; IgG; dextransulfatul (anionic); dextranul (cationic); polivinilpirolidonul.

Interpretarea rezultatelor:

Valori sub 0,1 = proteinurie selectivă.

Valori peste 0,1 = proteinurie neselectivă.

– Enzimuria: în SN se pierd prin urină enzime:

• LDH.

• Fosfataza alcalină.

• Leucinaminopeptidaza.

– Produşii de degradare ai fibrinei sunt eliminaţi în cantităţi crescute în cazurile ce se însoţesc de hipercoagulare şi în care au fost amorsate sistemele de coagulare.

– Sedimentul urinar conţine frecvent cilindri hialini şi grăsoşi. Uneori se întâlnesc corpi lipoizi. Hematuria micro- sau macroscopică poate fi întâlnită mai ales în formele proliferative şi membranoase de lezare glomerulară.

– Ionograma urinară evidenţiază scăderea Na^+ cu K^+ normal sau crescut

4. *Sindromul umoral:*

– Hipoproteinemie cu disproteinemie. Hipoproteinemia (semn cardinal şi obligator în definirea sindromului nefrotic) atinge valori între 2,5-5 g/dl şi se însoţeşte de o disproteinemie marcată. Separarea electroforetică a proteinelor plasmatice arată:

• o scădere netă şi marcată a albuminelor;

• o scădere a gamaglobulinelor;

• o creştere importantă a alfa$_2$-globulinelor;

• o creştere relativă a beta-globulinelor;

• o valoare normală a alfa$_1$-globulinelor.

– Hiperlipemie cu dislipemie. Lipidele serice înregistrează valori global crescute, obişnuit între 10-30 g/litru. În perioada de stare şi în recăderi serul este lactescent. Determinarea biochimică evidenţiază creşterea nivelului seric al colesterolului şi/sau trigliceridelor.

Electroforeza lipoproteinelor evidenţiază:

• tipul II 60%;

• tipul V 30%;

• tipurile III şi IV 10%.

– Testele inflamatorii. Reactanţii de fază acută sunt crescuţi: leucocitoză cu neutrofilie şi devierea formulei leucocitare spre stânga, VSH crescut, proteina C reactivă pozitivă.

– Modificările imunologice. Constau în:

• Modificări imunologice comune:

a. Scăderea IgG.

b. Fracţiunea C3 poate fi scăzută sau normală.

c. Scăderea factorului complementar B.

d. Modificarea raportului limfocite helper/limfocite supresoare.

e. Diminuarea transformării blastice la fitohemaglutinină.

• Modificări imunologice specifice: producerea factorului supresor imun ce creşte permeabilitatea capilară (în LGM).

– Hipercoagulabilitatea. Se întâlneşte frecvent şi constă din:

• Creşterea nivelului fibrinogenului.

• Creşterea nivelului factorilor: VIII, X, V, VII.

• Creşterea adezivităţii şi agregabilităţii plachetare.

• Scăderea fibrinolizei prin:

a) Diminuarea activatorului plasminogenului.

b) Scăderea antiplasminei.

• Deficit al factorului III.

• Creşterea beta-tromboglobulinei.

• Creşterea nivelului urinar al PDF (produşi de degradare ai fibrinogenului).

5. *Funcţiile renale în SN:*

– Iniţial funcţiile renale sunt normale şi în cazurile cu LGM rămân normale perioade îndelungate de timp.

– Alterarea funcţiilor renale se poate produce de obicei în ani de evoluţie a SN în următoarea secvenţialitate:

• Filtrarea glomerulară.

• Creşterea valorilor ureei şi creatininei serice.

• Instalarea retenţiei azotate.

• Diminuarea fluxului plasmatic renal.

• Alterarea funcţiilor tubulare.

Diagnostic pozitiv. Diagnosticul pozitiv se stabileşte în baza următoarelor criterii:

1. Anamneza, care poate evidenţia uneori prezenţa factorului determinant, a factorilor favorizanţi şi/sau circumstanţelor de declanşare a SN.
2. Examenul clinic cu elementele menţionate mai sus.
3. Tabloul biologic descris.
4. Examenul histopatologic care este indicat a se efectua în condiţii particulare (tabelul 11.IV).

TABELUL 11.IV

INDICAŢIILE BIOPSIEI RENALE

1. Înainte de instituirea tratamentului:
   A. Biopsia este necesară (imperioasă)
      a. Vârsta sub 6 luni - SNC
      b. Hematurie macroscopică la orice vârstă (excepţie ITU)
      c. Hematurie microscopică + HTA
      d. Scăderea C3 + sex feminin şi/sau adolescent
   B. Biopsia este utilă (facultativă)
      a. Vârsta între 6-12 luni
      b. HTA persistentă, hematurie microscopică sau nivel scăzut al C3
      c. Insuficienţă renală persistentă ce nu poate fi pusă pe seama volemiei
2. După instituirea tratamentului:
   A. Corticorezistenţă
      a. Persistenţa proteinuriei după 4 săptămâni de administrare zilnică a prednisonului în doză de 60 mg/m^2 în corticorezistanţa precoce sau tardivă
   B. Recăderi frecvente
      a. Nu este necesară în cazul în care iniţial a fost corticosensibil, pentru a utiliza ciclofosfamida
      b. Indicat înainte de a introduce „linia a 3-a terapeutică" reprezentată de ciclosporina A

Diagnostic diferenţial: clinic se face cu bolile în care se întâlnesc edeme:

• Edemele din insuficienţa cardiacă: acestea sunt cianotice, declive, adeseori dureroase la digitopresiune, se întâlnesc la un vechi cardiac ce prezintă semne centrale şi periferice de insuficienţă cardiacă.

• Sindroamele alergice în care edemele sunt acompaniate de antecedente heredocolaterale şi/sau personale de alergie, manifestări alergice clinice, eozinofilie, teste alergologice pozitive, absenţa elementelor biologice specifice sindromului nefrotic.

• Edemele hepatice, apărute la un vechi suferind hepatic, la care examenul clinic poate evidenţia o hepatomegalie, iar examenele paraclinice o suferinţă funcţională hepatică.

• Mixedemul, în care există mai degrabă o infiltraţie generală, în care godeul se produce greu şi numai la presiune mare. Se asociază cu o constituţie particulară, bradipsihie şi bradilalie, deficit hormonal evidenţiat la investigaţii.

• Edemele hipoproteinemice din malnutriţie sau maldigestie-malabsorbţie. Anamnestic se precizează carenţa nutriţională sau de absorbţie, se însoţesc de un examen de urină normal, precum şi de hipo- sau normolipemie.

• În cadrul sindroamelor nefrotice se impune a se diferenţia:
– nefroza lipoidică;
– sindroamele nefrotice primare care nu se încadrează în nefroza lipoidică;
– sindroamele nefrotice secundare.

Forme clinice. Sindromul nefrotic îmbracă o varietate de forme clinice:

1. Sindromul nefrotic al nou-născutului şi sugarului, care debutează din primul an de viaţă şi în cadrul căruia se diferenţiază:

a) Sindromul nefrotic congenital, cu debut posibil din viaţa intrauterină sau din primele 6 luni de viaţă.

b) Sindromul nefrotic infantil, care cuprinde un grup heterogen de SN de cauză primară sau secundară reunite de un element comun – apariţia afecţiunii din primul an de viaţă.

c) Sindromul nefrotic familial – apare după naştere sau mai târziu, având o caracteristică comună – afectarea mai multor membri din cadrul aceleiaşi familii.

2. Nefroza lipoidică sau sindromul nefrotic pur – formă descrisă întâlnită cel mai frecvent la vârsta copilăriei (sinonim: sindrom nefrotic cu glomeruli optic normali).

3. Sindromul nefrotic impur, în care la semnele clasice ale SN se adaugă una sau mai multe din următoarele elemente: hematurie (macroscopică sau microscopică), hipertensiune arterială sau insuficienţă renală.

4. SN secundar unor boli generale se poate afirma pe baza asocierii la simptomatologia tipică a SN a simptomelor bolii de bază plus tabloul biologic particular fiecărei entităţi.

Tratament:

1. Tratament profilactic:

a) Profilaxia bolii vizează prevenirea instalării afecţiunii în SN induse de factori cunoscuţi: respectarea indicaţiilor şi contraindicaţiilor vaccinărilor, tratamentul corect al luesului congenital, dispensarizarea diabetului zaharat etc.

b) Profilaxia complicaţiilor prin tratamentul corect şi supraveghere prin dispensarizare a fiecărui caz în parte.

c) Profilaxia recidivelor şi recăderilor prin evitarea (în măsura posibilului) a factorilor care pot induce recidive şi recăderi, cu o monitorizare a evoluţiei clinice şi biologice a bolnavului în cadrul dispensarizării.

2. *Tratament curativ:*

a) Tratament igieno-dietetic:

(i) Repaus la pat în perioada de activitate a bolii, urmat de un program de odihnă zilnic mai extins, limitarea eforturilor fizice.

(ii) Regim alimentar:

– Desodat în perioada edematoasă şi hiposodat ulterior.

– Aport proteic adaptat în funcţie de retenţia azotată, cu aport de 2-3 g/kg/zi când nu există retenţie azotată şi cu restricţie proteică în funcţie de gradul retenţiei azotate. Se preferă proteinele cu valoare biologică mare, bogate în aminoacizi esenţiali.

– Excluderea sau limitarea lipidelor animale bogate în acizi graşi saturaţi (untură, slănină, jumări, unt etc.) atunci când lipemia şi dislipemia sunt marcate. Se preferă lipidele vegetale, mai ales cele bogate în acizi graşi polinesaturaţi.

– Glucidele acoperă cel mai mult din necesarul caloric prin: zahăr, orez, paste făinoase fără sare, aluaturi nesărate, pâine fără sare, fructe proaspete, compoturi etc.

(iii) Evitarea realizării unui conflict de tip Ag-Ac prin:

– interdicţia efectuării seroterapiei, seroprofilaxiei;

– atenţie la decizia de administrare a imunoglobulinelor;

– interdicţia efectuării vaccinărilor cel puţin încă un an de la declararea vindecării.

b) Tratament medicamentos:

– Tratamentul etiologic se poate aplica limitat numai în unele forme de SN secundare: penicilina în SN din luesul congenital, antimalaricele în SN din malarie, tuberculostaticele în SN din tuberculoză etc.

– Tratamentul patogenetic este singurul aplicabil în faţa unui număr mare de SN cu etiologie neprecizată. Tratamentul patogenetic se face diferenţiat în funcţie de încadrarea cazurilor în contexte clinico-biologicohistologice.

În SN cu leziuni glomerulare minime (nefroza lipoidică) se recurge la un tratament etapizat şi gradual în funcţie de răspunsul clinic şi biologic.

Corticoterapia. Introdusă în tratamentul SN în 1956 reprezintă şi azi medicaţia de primă intenţie. În intervalul de timp scurs până în prezent au fost imaginate şi aplicate mai multe scheme terapeutice.

(i) Schema clasică constă din administrarea a 60 mg/m^2/zi sau 2 mg/kg/zi prednison fără a depăşi totalul de 80 mg/zi până la obţinerea remisiunii concrete. Experienţa a arătat că cca 80% din bolnavi răspund la această medicaţie în primele 14 zile de tratament, dar necesită încă cca 14 zile pentru revenirea la normal a albuminemiei. După obţinerea remisiunii, în următoarele 4 săptămâni, prednisonul va fi administrat din 2 în 2 zile în doză de 40 mg/m^2/zi. Stoparea prednisonului se face fără scăderea în trepte. În absenţa răspunsului la prednison în primele 30 zile de administrare se consideră că SN este corticorezistent.

(ii) Schema propusă de ISKDC[1] constă din administrarea de prednison 60 mg/m^2/zi fără a depăşi 80 mg/zi divizat în 3-4 prize până la obţinerea remisiunii (trei determinări succesive ale proteinuriei nedozabile). După obţinerea remisiunii se continuă cu 40 mg/m^2/zi administrat din 3 în 3 zile timp de 4 săptămâni. Persistenţa proteinuriei după 2 luni de tratament este etichetată ca lipsă de răspuns. Schema are avantajul că se însoţeşte de cele mai puţine efecte secundare ale corticoterapiei.

(iii) Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) raportează o semnificativă reducere a recăderilor aplicând o terapie cu prednison în doză de 60 mg/m^2/zi timp de 6 săptămâni, urmat de 40 mg/m^2 din 2 în 2 zile timp de alte 6 săptămâni. Aplicarea acestei scheme se soldează şi cu posibilitatea apariţiei unor efecte secundare marcate.

Aprecierea rezultatelor corticoterapiei:

- răspuns bun, denumit şi corticosensibilitate, constând din topirea edemelor, diminuarea semnificativă a proteinuriei, normalizarea proteinemiei cu refacerea albuminemiei;
- corticodependenţă, care constă din dispariţia edemelor şi proteinuriei cu menţinerea acestor efecte numai pe durata administrării corticoterapiei, reapărând odată cu sistarea ei;
- lipsa de răspuns sau corticorezistenţa, cu neinfluenţarea edemelor şi proteinuriei.

---

[1] ISKDC – International Society of Kidney Disease Center.

Sindromul nefrotic are o mare tendinţă de recădere, apreciată azi la 76-97%, cu specificaţia că în cca 50% recăderile sunt frecvente. Nu se cunosc factorii predictori clinici ai recăderii, este stabilit însă că există o corelaţie între hipocorticismul indus de medicaţie şi recădere.

În recădere se utilizează aceeaşi schemă cu prednison în doză iniţială de 60 mg/m^2/zi până la obţinerea remisiunii, urmată de 40 mg/m^2/zi din 2 în 2 zile în următoarele 4 săptămâni. În general răspunsul la această schemă este bun.

Cazurile cu recăderi frecvente survenite după inducerea remisiunii sau corticodependente necesită un tratament individualizat cu prednison din 2 în 2 zile timp de 3-6 luni, cu doza minimă care, pe de o parte, poate menţine remisiunea, iar, pe de altă parte, induce efecte secundare minime. În general, doza este de 0,5 mg/kg la şcolar şi sub 1 mg/kg la preşcolar, administrată din 2 în 2 zile.

Efectele secundare ale corticoterapiei de lungă durată sunt prezentate în tabelul 11.V.

Bolnavii cu SN care primesc corticoterapie de lungă durată vor fi monitorizaţi periodic pentru surprinderea instalării efectelor secundare. Din 3 în 3 luni: glicemia, TA, greutatea corporală, iar din 6 în 6 luni examen oftalmologic pentru cataractă. De asemenea vor fi urmărite vârsta osoasă precum şi dezvoltarea pubertară. Se vor lua măsuri de evitare a proceselor infecţioase pe toată perioada de desfăşurare a tratamentului, plus 3 luni de la sistarea corticoterapiei.

Absenţa unui răspuns satisfăcător la corticoterapie impune adoptarea unei *terapii alternative*. Aceasta va fi instituită în mod obligator în spital sub supravegherea unui nefrolog pediatru.

În lumina cunoştinţelor actuale criteriile de introducere a terapiei alternative sunt:

1. Recădere la doze de prednison > 0,5 mg/kg administrat din 2 în 2 zile, la care se adaugă una sau mai multe din următoarele elemente:

a) Efecte secundare marcate la terapia corticoidă.

b) Risc mare de toxicitate – alterări ale pubertăţii, apariţia diabetului.

c) Recăderi însoţite de manifestări grave: hipovolemie, tromboze.

d) Dispensarizare inadecvată sau alterări ale complianţei.

2. Recăderi la doze de prednison > 1 mg/kg administrat din 2 în 2 zile.

TABELUL 11.V

EFECTELE SECUNDARE ALE CORTICOIZILOR ADMINISTRAŢI ÎN DOZE FARMACOLOGICE

Aparatul sau sistemul	*Efecte comune*	*Efecte rare*
Cardiovasculare	Pletoră	Hipertensiune arterială Tromboembolie
Hematologice	Leucocitoză	
Gastrointestinale	Hepatomegalie Distensie abdominală	Ulcer peptic Pancreatită
Endocrine	Inhibiţie a cortico-suprarenalei	Diabet zaharat (reversibil sau nu)
Oculare		Cataractă
Tegumentare	Vergeturi Micoze Vindecare dificilă a leziunilor cutanate	
Sistem nervos central		Pseudotumoră cerebrală Accident vascular cerebral
Psihice	Depresie Hiperactivitate	Psihoză
Osoase	Osteoporoză Întârziere în creştere	Fracturi Necroză avasculară
Imunologice	Scăderea rezistenţei la infecţii	Exacerbarea TBC Varicelă malignă
Generale	Obezitate Apetit crescut Azotemie în caz de funcţie renală diminuată	Edeme Hipokaliemie Alcaloză

– În SN rezistent la terapia cortizonică se poate recurge la următoarele alternative terapeutice:

(i) Agenţi alchilanţi de tipul ciclofosfamidă sau clorambucil. Ciclofosfamida reprezintă medicaţia de elecţie utilizată în astfel de cazuri în ţările anglo-saxone. Este recomandată în doză de 3 mg/kg/zi pe interval de 3 săptămâni. Remisiunea se obţine în cca 70% din cazuri. Efectele cele mai bune se obţin la pacienţii care fac parte din grupa HLA-B12.

Clorambucilul este preferat de şcoala medicală franceză. Se utilizează în doză de 0,2 mg/kg/zi.

Unii autori raportează, pe de o parte, rezultate mai bune în caz de asociere între agentul alchilant şi doze mici de prednison, iar, pe de altă parte, diminuarea efectelor toxice.

Bolnavii trataţi cu agenţi alchilanţi vor fi monitorizaţi în permanenţă pentru a surprinde şi a contracara efectele secundare, uneori redutabile (tabelul 11.VI).

TABELUL 11.VI

EFECTELE SECUNDARE INDUSE DE IMUNODEPRESIVELE CITOTOXICE

1. Manifestări hematologice
   - leucopenie
   - anemie
   - trombocitopenie
2. Manifestări digestive
   - greţuri
   - vărsături
   - diaree
   - stomatită
   - esofagită
   - gastrită
3. Manifestări hepatice
   - astenie fizică şi intelectuală
   - dureri în hipocondrul drept
   - coloraţie subicterică sau icterică a tegumentelor şi mucoaselor
   - leziuni histologice hepatice
4. Tulburări ale glandelor sexuale
   - scleroză gonadală
   - tulburări menstruale
5. Manifestări cutanate şi ale fanerelor
   - erupţii maculopapuloase
   - căderea părului
   - întârzierea cicatrizării plăgilor
6. Manifestări renourinare
   - cistită hemoragică
   - microlitiază renourinară
7. Manifestări infecţioase
   - infecţii bacteriene
   - infecţii virale
   - herpes recidivat
   - varicelă
8. Efect mutagen
   - efect cancerigen
   - efect teratogen

(ii) Levamisolul, prin efectul său imunomodulant, menţine remisiunea în cca 50% din cazurile de SN corticodependente. Se administrează în doză de 2,5 mg/kg din 2 în 2 zile pe perioade îndelungate (4-12 luni). Dintre efectele secundare menţionăm: granulocitopenia, erupţiile cutanate, manifestări digestive (greţuri, vărsături, dureri abdominale), modificări ale senzaţiilor olfactive şi gustative, insomnii.

(iii) Ciclosporina A constituie o achiziţie terapeutică mai recentă, pe care unii autori o recomandă chiar înaintea agenţilor alchilanţi. Durata tratamentului este apreciată la 4 săptămâni până la 8 luni. Se utilizează în doză de 5-7 mg/kg/zi atunci când nu se poate stabili nivelul seric şi între 6-15 mg/kg/zi în funcţie de nivelul seric, cu ajustarea permanentă a dozei în funcţie de acest nivel. Dintre efectele secundare menţionăm: manifestări digestive (anorexie, greţuri, vărsături, hipertrofie gingivală), hipertricoză, tremurături, alterări ale funcţiei hepatice, alterări ale funcţiei renale, hipercalciurie.

(iv) Alte variante terapeutice utilizate în cazuri particulare sunt: azatioprină, metilprednison administrat în pulsterapie, vincristină, dapson, deflazacort, antiagregante plachetare.

– *Tratamentul simptomatic:*

(i) Tratamentul sindromului hidropigen ridică uneori probleme dificil de soluţionat, în special prin rezistenţa edemelor la diuretice. Au fost utilizate, până în prezent, o gamă largă de diuretice ca:

• hidroclorotiazida, în doză de 1-4 mg/kg/zi, este eficientă când Na urinar este mai mare de 20 mEq/l şi filtrarea glomerulară mai mare de 40-50 ml/min;

• furosemidul, în doză de 0,5-2 mg/kg/zi per os, dar mai ales intravenos, dă un răspuns mai bun, acţiunea sa fiind evidentă şi când diureza sau natriureza sunt mai scăzute;

• aldactona, în doză de 1-3 mg/kg/zi, s-a dovedit a fi eficace şi atunci când natriureza este de 5-10 mEq/l. În cazuri excepţionale, cu hiperaldosteronism secundar grav, însoţit de oligurie şi natriureză foarte scăzută, asocierea dintre aldactonă, manitol 20% şi hidroclorotiazidă s-a dovedit eficace;

• perfuzia intravenoasă de albumină umană sau substituenţi de plasmă – cu efectul lor de mărire a volemiei – pot fi eficace în amorsarea răspunsului la diuretice în special la începutul tratamentului.

(ii) Tratamentul hipertensiunii arteriale: ca medicaţie hipotensivă modernă, în monoterapie sau asociaţie, utilizabilă menţionăm:

• beta-blocante selective de tip atenolol, în doză de 0,5-1 mg/kg/zi în priză unică;

• nifedipină, în doză de 0,25-2 mg/kg/zi, în două doze;

• inhibitori ai enzimelor de conversie de tip captopril, în doză de 0,1-5 mg/kg/zi în două prize, sau enalapril 0,1-1 mg/kg/zi în două prize.

(iii) Insuficienţa cardiacă, survenită în cadrul sindromului nefrotic, necesită un tratament atent sub strictă supraveghere clinică şi electrocardiografică cu lanatozid C, în doză de atac cuprinsă între 0,02-0,04 mg/kg/zi.

Complicaţii. Complicaţiile întâlnite în evoluţia sindromului nefrotic pot fi sistematizate în două mari categorii:

1. *Complicaţii legate de boală:*

– Infecţii microbiene sau virale, cu diverse localizări, cunoscută fiind marea susceptibilitate pentru procesele infecţioase explicate prin tulburările imuno-

logice ce însoţesc boala. Dintre infecţiile bacteriene cele mai frecvente sunt cele cu pneumococ (pneumonie, peritonită, septicemie). Dintre bolile cu determinism virotic cu frecvenţă mai mare se întâlnesc: varicela, rujeola, zona zoster. O menţiune particulară priveşte incidenţa crescută a infecţiilor urinare.

– Manifestări tromboembolice arteriale sau venoase care se datoresc hipercoagulabilităţii sanguine.

– Retenţia masivă de lichide (ascită, hidrotorax, colecţie pericardică sau în vaginala testiculară) prin fenomenele compresive poate induce tulburări funcţionale ale organelor de vecinătate, precum şi hernii (mai ales ombilicale şi inghinale).

– Hiperlipemia persistentă şi marcată poate contribui la amorsarea şi întreţinerea tromboemboliilor dar poate fi responsabilă de iniţierea şi evoluţia aterosclerozei.

– Insuficienţa renală acută.

2. *Complicaţii legate de tratament:*

– Predispoziţia la infecţii.

– Efectele secundare ale corticoizilor.

– Efectele secundare ale imunodepresivelor.

Evoluţie. Definiţie de termeni:

Remisiune: proteinuria <40 mg/oră/m^2 sau 3 zile consecutiv proteinuria determinată cu Albustix între 0 şi urme.

Recădere: proteinurie >40 mg/oră/m^2 sau proteinuria determinată cu Albustix este egală sau mai mare de ++ pentru 3 zile consecutive cu condiţia ca bolnavul să fi fost înainte în remisiune.

Recăderi frecvente: 2 sau mai multe recăderi în primele 6 luni de evoluţie a bolii sau 4 ori mai multe recăderi în primele 12 luni cu condiţia unui răspuns terapeutic iniţial bun.

Steroid-dependenţa: 2 recăderi survenite în timpul corticoterapiei sau în primele 14 zile de la sistarea corticoterapiei.

Steroid-rezistenţa: absenţa unui răspuns favorabil în primele 4 săptămâni de corticoterapie cu 60 mg/m^2/zi.

Bibliografie

BALOW E.J., FAUCI S.A.: Vasculitic Diseases of the Kidney. In Schrier W.R., Gottschalk W.C. (eds.): Disease of the Kidney, ed. a 6-a. Little Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London, 1997, p. 1851-1878.

CLARK G., BARRATT M.T.: Minimal Change Nephrotic Syndrome and Focal Segmental Glomerulosclerosis. In Holliday A.M., Barratt M.T., Avner D.E. (eds.): Pediatric Nephrology, ed. a 3-a. Williams & Wilkins Company, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokio, 1994, p. 767-787.

GLUHOVSCHI Gh.: Sindromul nefrotic. In Gluhovschi Gh. (ed.): Nefrologie clinică. Edit. Helicon, Timişoara, 1997, p. 137-162.

KOTZIN L.B., ACHENBACH A.G., WEST G.S.: Renal Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. In Schrier W.R., Gottschalk W.C. (eds.): Disease of the Kidney, ed. a 6-a. Little Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London, 1997, p. 1781-1800.

MAUCH J.T., VERNIER L.R., BURKE A.B., NEVINS E.T.: Nephrotic Syndrome in the First Year of Life. In Holliday A.M., Barratt M.T., Avner D.E. (eds.): Pediatric Nephrology, ed. a 3-a. Williams & Wilkins Company, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokio, 1994, p. 188-803.

PONTICELLI C., D'AMICO G.: Mixed Cryoglobulinemia. In Schrier W.R., Gottschalk W.C. (eds.): Disease of the Kidney, ed. a 6-a. Little Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London, 1997, p. 1879-1892.

POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D.: Sindromul nefrotic. In Popescu V.: Tratat de pediatrie. Vol III. Edit. Medicală Bucureşti, 1985, p. 252-275.

RUGGENENTI P., SCHIEPPATI A., BERTANI T., REMUZZI G.: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Hemolytic-Uremic Syndrome, and Acute Cortical Necrosis. In Schrier W.R., Gottschalk W.C. (eds.): Disease of the Kidney, ed. a 6-a. Little Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London, 1997, 1823-1850.

SCHNAPER W.H., ROBSON M.A.: Nephrotic Syndrome: Minimal Change Disease, Focal Glomerulosclerosis, and Related Disorders. In Schrier W.R., Gottschalk W.C. (eds.): Disease of the Kidney, ed. a 6-a. Little Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London, 1997, p. 1725-1780.

SPENCER T.R., AREND P.W., EMLEN W.: Systemic Sclerosis, Rheumatoid Arthritis, Sjögren's Syndrome, and Polymyositis-Dermatomyositis. In Schrier W.R., Gottschalk W.C. (eds.): Disease of the Kidney, ed. a 6-a. Little Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London, 1997, p. 1801-1822.

ŢURCANU L., SABĂU I.: Nefrologie pediatrică. Edit. Medicală Bucureşti, 1977, p. 147-170.

Sindromul nefrotic congenital

Sub termenul de sindrom nefrotic congenital (SNC), sunt reunite un grup de sindroame nefrotice foarte heterogene sub aspect etiologic, patogenetic şi histologic, dar care prezintă două caractere comune:

– debutul afecţiunii de la naştere sau în primul an de viaţă;

– clinic şi biologic întrunesc caracterele definitorii ale sindromului nefrotic.

Sindromul nefrotic congenital este apreciat a fi între 1 şi 5% din totalitatea sindroamelor nefrotice ale copilului.

O clasificare a SNC pe criterii etiologice, anatomopatologice şi clinice a fost propusă de Kaplan (tabelul 11.VII).

cunoscută şi sub denumirea de sindrom nefrotic congenital tip finlandez, boală autozomal recesivă, cu gena identificată pe cromozomul 19.

TABELUL 11.VII

CLASIFICAREA SINDROAMELOR NEFROTICE DIN PRIMUL AN DE VIAŢĂ

Entitate anatomoclinică	*Etiologie*	*Vârsta de debut*	*Caractere principale*	*Anatomie patologică*
I. Boala microchistică infantilă	Autozomal recesivă	De la naştere la 3 luni	Toxemie gravidică Hipertrofie placentară Prematuritate	Dilatarea tubilor proximali
II. Sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime	Obişnuit idiopatică	> 6 luni	Corticoterapia este obişnuit eficace	Fuziunea proceselor podocitare
III. Scleroza glomerulară focală	Idiopatică	> 6 luni	Hematurie macroscopică Ineficacitatea corticoterapiei Insuficienţă renală progresivă	Scleroză glomerulară focală, segmentală sau difuză
IV. Scleroza mezangială difuză	Idiopatică, probabil familială	> 6 luni	Insuficienţă renală progresivă	Scleroză mezangială difuză atingând toţi glomerulii, cu fibroză interstiţială
V. Glomerulita extramembranoasă	Sifilis congenital, idiopatic	< 6 luni	Simptome de sifilis congenital	Depozite extramembranoase de imunoglobuline, complement şi antigen treponemic
VI. Sindromul hemolitic-uremic	Idiopatică	În cursul primului an de viaţă	Anemie hemolitică Trombocitopenie Insuficienţă renală acută	Microangiopatie
VII. Entităţi asociate cu sindrom nefrotic	1. Anomalii de aparat renourinar	< 2 ani	Anomalii de aparat renourinar sau genital	Scleroză glomerulară şi fibroză interstiţială
	2. Nefroblastom	< 2 ani	Nefroblastom	Scleroză glomerulară şi fibroză interstiţială
	3. Familial	Obişnuit după 3-4 ani	Onicoosteodisplazie	Scleroză glomerulară focală La microscopul electronic zone clare şi fibrile de colagen în MB glomerulară
	4. Intoxicaţie cu Hg	< 2 ani	Alte semne clinice de intoxicaţie cu mercur	LGM sau rinichi normal
	5. Toxoplasmoză	< 1 an	Toxoplasmoză cu sindrom nefrotic	Depozite de imunoglobuline, complement şi antigen toxoplasmic

Simptomatologia clinicobiologică caracteristică sindromului nefrotic congenital este prezentată în tabelul 11.VIII.

Evolutiv, copiii cu SNC dezvoltă, în cele mai multe cazuri, o insuficienţă renală progresivă cu deces în câteva săptămâni sau luni, mai rar câţiva ani, din momentul debutului clinicobiologic.

Sub aspect antomopatologic SNC poate îmbrăca o varietate largă de forme (fig. 11.8, 11.9, 11.10, 11.11, 11.12) mai ales în funcţie de agentul etiologic cauzal, ca: glomerulonefrită membranoproliferativă, glomerulită membranoasă, proliferare mezangială, scleroză segmentală sau focală, leziuni glomerulare minime şi dilataţii microchistice.

Întrucât, cu excepţia dilataţiilor microchistice, restul formelor histologice se întâlnesc şi la copilul mare şi adult, ne vom opri asupra acestei entităţi,

TABELUL 11.VIII

SIMPTOMATOLOGIA CLINICOBIOLOGICĂ A SINDROMULUI NEFROTIC

Semne	*Manifestarea*
1. Prenatale şi natale	Toxemie gravidică Prematuritate (prezentă în 20%) Greutate mică la naştere la cei născuţi la termen Placentă mărită de volum şi cu greutate de peste 1/4 din greutatea nou-născutului
2. Postnatale şi neonatale	Nou-născut cu edeme sau anasarcă Facies particular • nas mic • ochi îndepărtaţi • urechi jos implantate • cartilaje nazale şi ale urechilor moi şi slab dezvoltate Flexie bilaterală a picioarelor Detresă respiratorie a nou-născutului

TABELUL 11.VIII (continuare)

3. Definitorii ale sindromului nefrotic	Sindrom hidropigen • edeme • revărsate în seroase • anasarcă Sindrom biologic • urinar: oligurie, proteinurie importantă, uneori hematurie • hipoproteinemie importantă cu disproteinemie marcată • hiperlipemie cu dislipemie • retenţie azotată şi semne de insuficienţă renală progresivă
4. Caracteristicile unor boli generale	Sifilis congenital Toxoplasmoză Nefroblastom Intoxicaţie cu mercur
5. Complicaţii	Infecţii până la septicemie Tulburări hidroelectrolitice cu alternanţă între edeme şi deshidratare Evoluţie spre marasm Deces

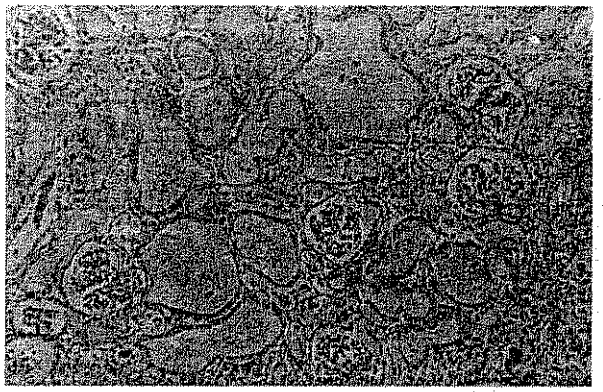


Fig. 11.8 – Sindrom nefrotic congenital tip finlandez cu dilataţii microchistice ale tubilor contorţi proximali; aspect histologic.

SNC de tip finlandez nu este nici astăzi pe deplin cunoscut. Cazurile cele mai multe au fost publicate în Finlanda, pe când în Franţa, până în 1977, au fost totalizate doar 16 cazuri. La noi în ţară au fost descrise două cazuri.

Patogenia este încă necunoscută şi se află în fază de ipoteze. Ipoteza infecţioasă şi cea metabolică nu au argumente suficiente.

Actualmente se acceptă ipoteza conflictului imunologic declanşat încă din viaţa intrauterină, pe baza următoarelor argumente:

– prezenţa anticorpilor anti-rinichi în serul mamei şi al copilului;

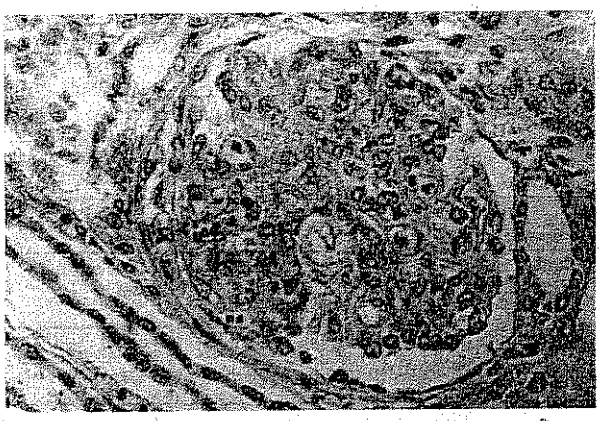


Fig. 11.9 – Glomerulonefrită proliferativă endocapilară; aspect histologic.

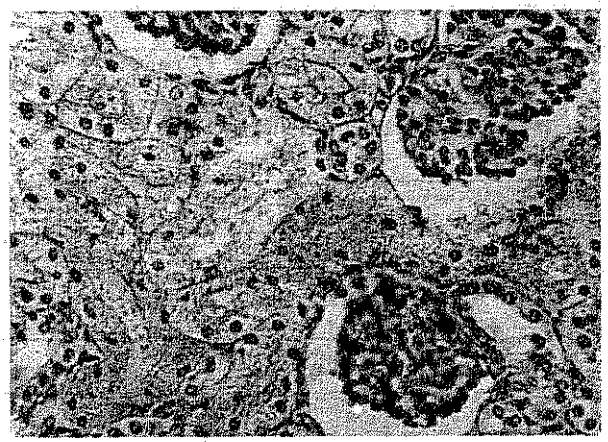


Fig. 11.10 – Glomerulonefrită proliferativă endoteliomezangială; aspect histologic.

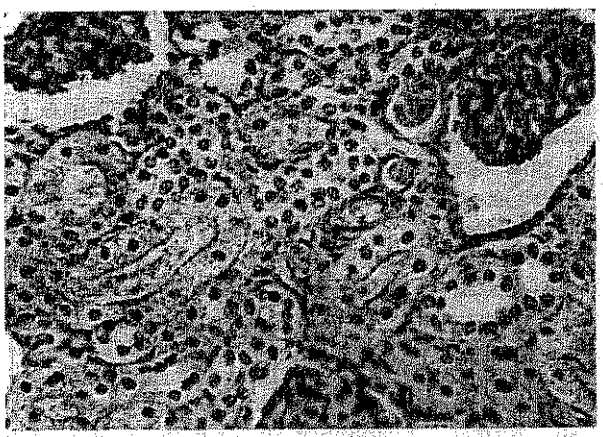


Fig. 11.11 – Glomerulonefrită proliferativă endoteliomezangială; aspect histologic.

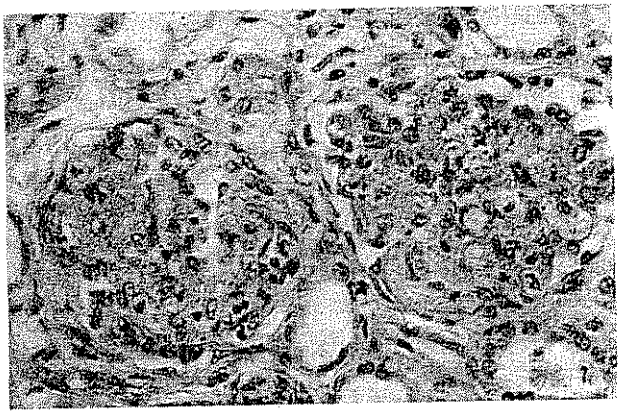


Fig. 11.12 – Glomerulită membranoasă; aspect histologic.

– scăderea semnificativă a complementului seric;

– prezenţa depozitelor de imunoglobuline şi de complement la nivelul glomerulilor;

– rejetarea precoce a grefei cutanate efectuate de la copil la mamă.

Anatomopatologic, leziunea specifică, patognomonică, o constituie dilataţiile chistice la nivelul tubului contort, proximal, cu predominanţă la joncţiunea corticomedulară (vezi fig. 11.8). Dilatările microchistice au un diametru cuprins între 100 şi 400 µm. Formaţiunile chistice din tubul contort proximal alternează cu zone tubulare atrofice. Epiteliul tubular este într-un prim stadiu normal, devine apoi hiperplazic şi cilindric, ca ulterior să sufere un proces de atrofie cu dilatare tubulară. Funcţiile tubulare sunt cel mai adeseori normale.

Leziunile glomerulare sunt nespecifice şi constau din hipercelularitate endotelială şi mezangială. În timp pot să apară hialinoza segmentală şi chiar scleroza glomerulară. Un număr apreciabil de glomeruli sunt imaturi.

Aspectul în microscopia electronică este puţin specific. În celulele tubulare se constată o balonizare a mitocondriilor, prezenţa de vacuole lipidice şi numeroşi lizozomi. Au mai fost evidenţiate: fuziunea proceselor podocitare şi material fibrilar-membranoid în proliferările mezangiale.

Amniocenteza permite diagnosticul antenatal al homozigoţilor. Nu există azi mijloace care să permită depistarea heterozigoţilor. Dozarea alfa-fetoproteinei este obligatorie în caz de antecedente familiale. Prezenţa unui titru semnificativ crescut impune întreruperea sarcinii.

Tratamentul vizează următoarele verigi:

1. Dietetic:

– aport caloric de 100-120 cal/kg/24 ore, existând şi recomandări pentru dieta hipercalorică;

– restricţie de sare;

– adaptarea raportului proteic, pe de o parte, în funcţie de retenţia azotată, pe de altă parte, în funcţie de pierderile urinare. În absenţa retenţiei azotate se recomandă regim hiperproteic;

– la nevoie, alimentaţie prin gastrocliză sau alimentaţie parenterală continuă.

2. Medicamentos:

– nu există tratament etiologic decât în unele forme de SNC secundare, cum ar fi cel din sifilisul congenital, toxoplasmoză;

– patogenic sunt utilizaţi de mult timp corticoizii, imunodepresivele şi/sau anticoagulantele – fără a obţine nici pe departe rezultatele aşteptate. Mai recent au fost introduse în arsenalul terapeutic dipiridamolul, dozele mici de aspirină, tiroxina iar, de ultimă oră, asociaţia indometacină (4 mg/kg/zi) cu captopril (5 mg/kg/zi) cu un pronunţat efect antiproteinuric;

– în absenţa unui tratament etiologic şi patogenic eficient se recurge la simptomatice: diuretice, perfuzii de albumină umană, antibiotice (pentru episoadele infecţioase) – cu scopul menţinerii în viaţă a bolnavului, scontând pe un eventual transplant renal.

Transplantul renal, practicat în ultimă perioadă, ridică speranţe de viitor. Au fost raportate deja două cazuri încununate de succes.

Bibliografie

AULA P., RAPOLA J., KARJALAINEN O., LINDGREN J., HARTIKAINEN A.L., SEPPALA M.: Prenatal diagnosis of congenital nephrosis in 23 high-risk families. Am. J. Dis. Child 1978.

BACH C., CHAEFFER P., TIXIER J.L., BACH J.E.: Une observation de syndrome néphrotique congenital. Étude immunologique. Ann. Pédiatr. (Paris) 1969; 12:1756.

BEALE MARY G., STRANGER S.D., KISSANE M.J.: Congenital glomerulo-sclerosis and nephrotic syndrome in two infants. Am. J. Dis. Child 1979.

CHURG J., HABIB R., WHITE R.H.: Pathology of the nephrotic syndrome in children. Lancet 1970; 1:1299.

DURROUX R., MAYZOU J., REGENIER C., BOISSOU H.: Le syndrome néphrotique congenital. Rév. Méd. (Toulouse) 1968; 4:25.

FLORET D., SELLEM C., DUBERNARD J.M., SALLE B., DESEBBE C. şi colab.: Transplantation renale a l'âge de 2 ans 4 mois pour syndrome néphrotique congenital. Nouv. Presse Méd. 1976; 5:2701.
GAILLARD I., BIREMBAUT PH., ADNET J.J., QUEREUX P. şi colab.: Le syndrome néphrotique congenital type (finlandais) Pédiatrie 1977; 32:513.
GRISLAIN R.S., MAINARD R., BARRANGER de P., CODUDAL L.J., PINELY F.: Le syndrome néphrotique au cours de la première année de la vie. Ann. Pédiatr. 1973; 2:127.
HALLMAN N., HJELT L., EKLUND J., PAATELA M.: Main features of the congenital nephrotic syndrome. Acta Paediatr. Scand. 1967; 75(supl.):172.
HOYER J.R., KJELLSTRAND C.M., SIMMONS R.L. şi colab.: Succesive renal transplantation in three children with congenital nephrotic syndrome. Lancet 1973; 1:1410.
HOYER J.R., MICHAEL A.F., GOOD R.E., VERNIER R.L.: The nephrotic syndrome of infancy. Clinical morphologic and immunologic studies of four infants. J. Pediatr. 1967; 40:233.
KAPLAN B.S., BUREAU M.A., DRUMMOND K.N.: The nephrotic syndrome in the first year of the life. J. Pediatr. 1974; 85:615.
KAPLAN B.S., CHESNEY R.W., DRUMMOND K.N.: The nephrotic syndrome and renal vein thrombosis. Am. J. Dis. Child 1978.
KAPLAN B.S., DRUMMOND K.N.: Le syndrom néphrotique au cours du première âge. In Hamburger J., Crosnier J., Grunfeld P.J. (eds.): Néphrologie. Flammarion Médecine Science, Paris, 1979, p. 1012.
KJESSLER B., JOHANSSON S.G.O., SCHERMAN M., GUSTAVSON K.B., HULTQUIST G.: Antenatal diagnosis of congenital nephrosis. Lancet 1975; 2:553.
KJESSLER B., JOHANSSON S.G.O., SCHERMAN M., GUSTAVSON K.H., HULTQUIST G.: Alpha fetoprotein in antenatal diagnosis of congenital nephrosis. Lancet 1975; 1:432.
KOUVALAINEN K., SALMI T.T, SUNELL J.E.: Immunological turnover in a newborn infant with congenital nephrotic syndrome. Acta Pediatr. Scand. 1972; 61:544.
LANGE K., WACHSTEIN M., WASSERMAN E., ALPTEKIN F., SLOBODY L.B.: Nephrotic syndrome in the newborn infant: an immune reaction. Am. J. Dis. Child. 1963; 105:338.
MARIE J., ROYER P., LEVEQUE B.: Le syndrome néphrotique familial de l'enfant. Ann. Pédiatr. 1960; 7:76.
MATHIEU J., HABIB R.: Syndromes néphrotiques congenitaux. Journées Parisiènnes de Pédiatrie. Flammarion, Paris, 1986, p. 187.
MC DONALD R., WIGGELINKHUIZEN J., KASCHULA R.O.C.: The nephrotic syndrome in very young infants. Am. J. Dis. Child. 1971; 122:507.
POLLINER P.: Nephrotic syndrome associated with congenital syphilis. JAMA 1966; 198:263.
RAPOLA J., AULA P., HUTTUNEN N.P., SEPPALA M.: Antenatal diagnosis of congenital nephrosis. Lancet 1975; 1:981.
RAPOLA J., SAVILAHTI E.: Immunofluorescent and morphological studies in congenital nephrotic syndrome. Acta Paediatr. Scand. 1971; 60:253.
RAPOLA J., SEPPALA M., AULA P.: Congenital nephrotic syndrome, prenatal diagnosis and genetic conselling by estimation of amniotic fluid and maternal alpha fetoprotein. Lancet 1976; 2:123.
RICHARD P., DECHELETTE E., GILLY J., BOUVIER R., LARBE F.: Syndrome néphrotique congenital infantile. Pédiatrie 1975; 30:581.
ROYER P., HABIB R., MATHIEU H., BROYER M.: Néphrologie pédiatrique. Flammarion, Paris, 1975, p. 47.
SABĂU I., POTENCZ ELENA: Sindromul nefrotic congenital tip finlandez. Consideraţii pe marginea a două cazuri. Pediatria 1989; 38(1):79-86.
SABĂU I.: Sindromul nefrotic congenital. In Gluhovschi Gh. (ed.): Nefrologie clinică. Edit. Helicon, Timişoara, 1997, p. 257-265.
ŢURCANU L., SABĂU I.: Nefrologie pediatrică. Edit. Medicală, Bucureşti, 1977.
ŢURCANU L., SABĂU I., POTENCZ E.: Anatomo-clinical and biological correlations in the congenital nephrotic syndrome. Eur. J. Pediatr., 1983; 140:208.
ŢURCANU L., SABĂU I., POTENCZ E.: Le syndrome néphrotique congenital. Arch. Union Méd. Balkanique 1977; 15:427.
ŢURCANU L., SABĂU I., POTENCZ E.: Sindromul nefrotic congenital. Timişoara medicală 1982; 2:23.
VOISIN M.C., DURROUX R., CROS M., BOVISSON H.: Le syndrome néphrotique congenital. Étude anatomo-pathologique. Urol. Nephrol. 1969; 75:642.
WHITE R.H.R., GLASGOW E.F., MILLS R.I.: Clinico-pathological study of nephrotic syndrome in childhood. Lancet 1970; 1:1353.
WORTHEN H.G., VERNIER R.L., GOOD A.: Infantile nephrosis. Clinical biochemical and morphologic studies of the syndrome. Am. J. Dis. Child 1959; 98:731.

BOLI TUBULARE RENALE

Lenuţa Popa, Paula Grigorescu-Sido

Sunt afecţiuni rare, genetice (primare) sau dobândite (prin acţiunea unor factori toxici, ischemici sau osmotici) în care anomalia primordială se află la nivelul tubilor renali, fiind generată de deficitul funcţional al: a) *proteinelor* implicate în reabsorbţia şi transportul celular şi intracelular al moleculelor organice şi ionilor filtraţi glomerular; b) *enzimelor* intracelulare cu rol în glicoliză, metabolismul oxidativ şi energetic, care au consecinţe asupra funcţiei sistemelor de transport energo-dependente şi c) *receptorilor* proteici ai hormonilor responsabili de reglarea unor funcţii tubulare. Formele genetice au caracter cronic, iar cele dobândite sunt acute, tranzitorii.

Funcţiile tubulare afectate sunt cele ale: 1) tubului contort proximal (TCP), de reabsorbţie a: glu-

cozei, PO_4^{3+}, aminoacizilor, K^+, Na^+, Cl^-, Ca^{2+}, HCO^{3-}, sau ale 2) ansei Henle, tubului contort distal (TCD) şi tubului colector (TC), de: reabsorbţie a Na^+ şi Cl^-, diluţie şi concentraţie a urinei, secreţie a K^+ şi de acidifiere a urinei.

Din punct de vedere clinic, se caracterizează prin prezenţa sindromului poliuropolidipsic asociat cu tulburări de dezvoltare somatică şi neuropsihică şi manifestări specifice perturbărilor metabolice secundare disfuncţiei tubulare respective.

Clasificarea tubulopatiilor ia în considerare segmentul tubular afectat şi/sau substratul al cărui transport este perturbat (fig. 11.13).

bular în reabsorbţia Ca^{2+}. Hipocalcemia iniţială induce hiperparatiroidismul compensator şi, consecutiv, absorbţia intestinală crescută de Ca^{2+}, eliminat apoi excesiv prin urină. Calcemia se menţine în limite normale.

Tabloul clinic, variabil ca severitate, se caracterizează prin: episoade recurente de hematurie macroscopică sau microscopică (pot constitui unica manifestare a bolii), litiază urinară şi, corelat cu aceasta, dureri abdominale (precedă cu câţiva ani apariţia primului calcul). În formele severe de boală, se pot asocia: sindrom poliuropolidipsic, deformări osoase de tip rahitic şi nanism.

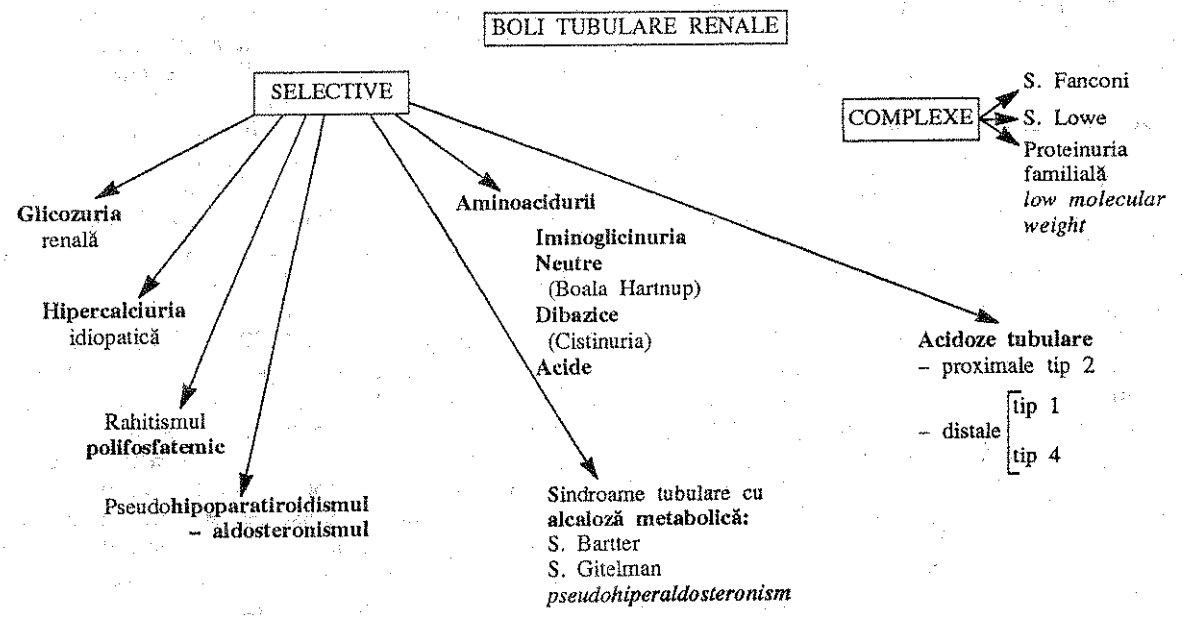


Fig. 11.13 – Clasificarea bolilor tubulare renale.

Boli tubulare renale selective

Glicozuria renală

Glicozuria renală (gena pe cromozomul 6, transmitere AD) este neevolutivă şi nu are expresie clinică.

Hipercalciuria idiopatică

Hipercalciuria idiopatică (caracter familial, predominant la băieţi) este determinată de defectul tu-

Investigaţiile paraclinice evidenţiază ca modificare caracteristică hipercalciuria (> 4 mg/kg/24 h; Ca^{2+}/creatinină dintr-un eşantion randomizat de urină > 0,22 la copilul de peste 2 ani şi > 0,85 la sugar), calcemie normală cu sau fără hematurie şi litiază renală, iar în formele severe: poliurie hipotonă, modificări bioumorale caracteristice sindromului Fanconi şi nefrocalcinozei.

Evoluţia poate fi benignă sau grevată de apariţia în timp a insuficienţei renale cronice.

Tratamentul constă în aport hidric crescut, restricţie de sare şi, eventual, administrare de hidroclorotiazidă.

Rahitismul hipofosfatemic

Nicolae Iagăru

Rahitismul hipofosfatemic (sinonime: rahitismul vitamino-D-rezistent, rahitismul hipofosfatemic X-linkat etc.) este un sindrom metabolic ereditar caracterizat prin manifestări osoase de tip rahitic rezistente la tratamentul cu vitamina D, hipofosfatemie şi statură mică.

Modul de transmitere este dominant X-linkat în majoritatea cazurilor, dar au fost comunicate şi rare cazuri de transmitere autozomal dominantă (cromozomul 12p13) sau cazuri sporadice. Gena responsabilă (denumită PHEX sau PEX) este localizată la nivelul Xp 22-1.

Frecvenţa bolii este redusă, fiind considerată ca o afecţiune rară.

Patogenic, hipofosfatemia este secundară unor deficienţe de reabsorbţie tubulară renală a fosforului (care determină fosfaturia) şi unei sinteze insuficiente a 1α-hidroxilazei renale, enzima producătoare a 1,25-dihidroxivitaminei D (calcitriolul).

Deşi anomaliile biochimice sunt prezente de la naştere sau din primele 6 luni de viaţă, expresia clinică apare la vârsta de 6-18 luni sub forma unui rahitism tardiv.

Tablou clinic: deformările osoase ale membrelor inferioare sunt corelate cu susţinerea propriei greutăţi corporale şi cu apariţia mersului.

Copiii afectaţi prezintă încurbări lipsite de angulaţii ale membrelor inferioare, coxa vara, genu varus sau genu valgum, dolicocefalie, nanism şi mers legănat.

La vârsta de sugar creşterea este normală, nanismul apărând ulterior ca urmare a începerii acesteia. Înălţimea finală a bolnavilor netrataţi atinge 130-160 cm. Anomaliile dentare notabile sunt reprezentate de apariţia unor abcese dentare spontane, de întârzierea erupţiei dentare, defecte de maturare a dentinei etc.

Spre deosebire de rahitismul carenţial, este remarcabilă absenţa tetaniei, a slăbiciunii musculare, a şanţului Harrison şi a brăţărilor metafizare dintre manifestările clinice.

Biochimic: hipofosfatemie, hiperfosfaturie, fosfataze alcaline crescute (atestă un proces rahitic activ). Calcemia şi nivelul seric al PTH sunt în limite normale. Calciferolul seric (25-hidroxivitamina D) este normal, iar 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriolul) este la limita inferioară a normalului sau chiar scăzută. Nu se întâlnesc nicioadată aminoaciduria, glucozuria, bicarbonaturia şi kaliuria.

Diagnosticul diferenţial se face cu:

Rahitismul hipofosfatemic ereditar cu hipercalciurie este o afecţiune rară, în care hipofosfatemia se asociază cu nivele serice crescute de 1,25-$(OH)_2$D.

Osteomalacia hipofosfatemică a adolescentului recunoaşte aceeaşi patogenie şi beneficiază de acelaşi tratament ca şi rahitismul hipofosfatemic. Studii asupra mutaţiilor PHEX sugerează că este de fapt doar o formă a hipofosfatemiei X-linkate.

Rahitismul hipofosfatemic autozomal dominant este o formă rară a sindroamelor renale cu pierdere de fosfaţi. Nivelele serice ale 1,25-$(OH)_2$D sunt mai puţin scăzute decât în forma X-linkată iar creşterea finală este mai puţin afectată. Penetranţa este variabilă, astfel încât în familiile afectate pot coexista atât cazuri cu manifestări în copilărie (la care fosfaturia se remite după pubertate), cât şi cazuri cu manifestări tardive după adolescenţă (osteomalacie).

Displazia fibroasă monostotică sau poliostotică poate evolua cu fosfaturie, hipofosfatemie şi rahitism sau osteomalacie, ca şi unele tumori ale ţesuturilor moi şi sindromul nevului epidermic.

Tratamentul actual constă în administrarea 1,25-dihidroxivitaminei D[1](20-50 ng/kg/24 ore) în asociere cu suplimentarea aportului de fosfaţi pe cale orală (0,5-1 g/24 ore la copilul mic şi 1-4 g/24 ore fosfor elemental la copilul mare). Doza zilnică de fosfaţi va fi fracţionată în 5 prize la interval de 4 ore[2]. Nivelul seric al fosforului va fi controlat la 4 ore de la precedenta administrare. Se atrage atenţia asupra apariţiei frecvente a diareei la debutul tratamentului, remisă spontan în cele mai multe cazuri.

Tratamentul cu vitamina D şi aportul suplimentar de fosfaţi durează până la încheierea procesului de creştere. Pentru prevenirea nefrocalcinozei (hipercalcemie şi hipercalciurie) sunt necesare monitorizarea calciuriei (care va fi menţinută sub 4 mg/kg/zi), limitarea aportului de lichide şi controlul echografic periodic al rinichilor.

Utilizarea noilor analogi ai vitaminei D (24R, 25-dihidroxivitamina D_3) ameliorează leziunile osoase fără apariţia hipercalcemiei şi hipercalciuriei.

---

[1] În absenţa calcitriolului (Rocaltrol) se poate folosi vitamina D_2 (2 000 U.I./kg/24 h) sau dihidrotahisterolul (0,02 mg/kg/24 h), disponibil sub denumirile Tachystin şi A.T.10.

[2] Soluţia Joulie (fosfat dibazic de sodiu 136 g/l şi acid fosforic 58,8 g/l) asigură 760 mg de fosfat administrând câte 5 ml de 5 ori pe zi la interval de 4 ore (1 ml conţine 30,4 mg fosfat).

Hormonul de creştere recombinat (1 U.I./kg/săptămână), în asociere cu calcitriolul şi fosfaţii, corectează hipostatura şi creşte reabsorbţia tubulară a fosfaţilor precum şi activitatea 1α-hidroxilazei renale.

Corecţiile ortopedice sunt recomandate după încetarea creşterii. Examenele stomatologice periodice sunt necesare însă încă din prima copilărie.

Evoluţie şi prognostic: semnele de rahitism florid se ameliorează către finalul perioadei de creştere. La vârsta adultă se semnalează artralgii şi dureri vertebrale, iar la unii bolnavi pot apărea semne de osteomalacie.

Diagnosticul prenatal nu este disponibil. Deoarece copiii unei femei afectate au un risc de 50% de a moşteni boala, ei vor fi evaluaţi încă din perioada de sugar pentru instituirea tratamentului şi evitarea nanismului şi a deformărilor osoase.

Aminoacidurii

Lenuţa Popa, Paula Grigorescu-Sido

Aminoaciduriile primare de transport sunt consecinţa disfuncţiilor sistemelor transportoare de la nivelul celulelor epiteliale ale TCP care, în condiţii normale, asigură printr-un mecanism energo-dependent de înaltă specificitate reabsorbţia aminoacizilor (AA) filtraţi liber sau legaţi de proteine la nivelul membranei filtrante glomerulare. Formele determinate genetic (primare) se transmit autozomal recesiv (AR).

Aminoaciduriile globale implică toate sistemele de transport ale AA cu consecinţe clinice semnificative. În cele parţiale (selective, specifice), este afectată reabsorbţia unui singur AA sau a unui grup de AA înrudiţi, uneori fără expresie clinică. Diagnosticul necesită în toate cazurile efectuarea cromatografiei AA urinari.

Principalele tipuri de aminoacidurie sunt reprezentate de:

a) iminoglicinurie, caracterizată prin hiperglicinurie;

b) boala Hartnup, consecinţa unei anomalii genetice de transport a AA monocarboxilici;

c) aminoaciduria AA acizi (ascorbic, glutamic) şi

d) aminoaciduria dibazică.

Aceasta din urmă include forme asimptomatice: cistinuria izolată şi aminoaciduria bazică fără cistinurie, intoleranţa lizinurică la proteine care evoluează cu hiperamoniemie, fiind determinată de un defect al transportorului bazolateral al AA dibazici, alţii decât cistina. Principala formă de aminoacidurie dibazică cu expresie clinică este cistinuria clasică, consecinţă a unei tulburări genetice care afectează transportul luminal (la nivelul rinichiului şi intestinului subţire) al cistinei şi AA dibazici înrudiţi (arginină, lizină, ornitină).

Incidenţa este variabil apreciată: 1/100 000 în Suedia; 1/2 500 la evreii libanezi; 1/1 000-1/17 000, rezultată din screening-ul neonatal în diverse ţări. Mutaţiile care determină deficitul de transport al AA dibazici aparţin genei L-cistinei (SLC_3A_1), situată pe cromozomul 2p, şi genei transportorului AA dibazici (BAT), situată pe cromozomul 19q13.1. Datorită solubilităţii reduse, cistina precipită la pH-ul urinei formând calculi.

Tabloul clinic al bolii este cel al litiazei urinare.

Investigaţiile paraclinice evidenţiază excreţie urinară > 120 mmol cistină/mol creatinină/24 h. În familiile în care există subiecţi afectaţi se impune screening-ul prin determinarea concentraţiei urinare a cistinei şi efectuarea echografiei abdominale, care permite evidenţierea litiazei.

Pseudohipoparatiroidismul

Pseudohipoparatiroidismul este un sindrom heterogen determinat de rezistenţa receptorului tubular la acţiunea parathormonului (PTH) (vezi capitolul 19). Defectul genetic afectează fie: a) subunitatea α a proteinei G, care asigură cuplarea receptorului membranar la unitatea catalitică adenilat ciclază în tipul I (gena pe cromozomul 20, transmitere AD şi predilecţie pentru sexul feminin), fie b) transferul intracelular al cAMP în tipul II (cazuri sporadice).

Patogenia constă în creşterea reabsorbţiei tubulare a PO_4^{3+} (RTP), eliminare excesivă a Ca^{2+}, hiperfosforemie şi hipocalcemie care induce hiperparatiroidismul reactiv.

Concentraţiile crescute ale PTH determină în tipul I apariţia osteitei fibrochistice (Albright).

Tabloul clinic, cu debut obişnuit între 3 şi 8 ani este cel al hipocalcemiei cronice (tetanie, cataractă, tulburări trofice cutanate şi ale fanerelor, iritabilitate, depresie anxioasă, retard intelectual), la care numai în tipul I se asociază sindromul dismorfic (talie mică, facies rotund, gât scurt, trunchi obez, bradimetacarpie IV).

Investigaţiile paraclinice specifice evidenţiază: concentraţii plasmatice crescute ale PTH şi reducerea activităţii proteinei G în culturi de fibroblaşti; testele dinamice: Chase-Auerbach (excreţia urinară a cAMP la administrarea de PTH exogen) pozitiv în tipul I şi negativ în tipul II; Ellsworth-Howard (răspunsul fosfaturic la administrarea de PTH) negativ, RTP crescută > 90% şi clearance-ul PO_4^{3+} scăzut în ambele tipuri de boală; modificări ale fosfatazei alcaline (marker al hiperparatiroidismului).

Alte investigaţii permit evaluarea efectelor hipocalcemiei şi hiperparatiroidismului secundar: ECG, EEG, EMG, radiografii osoase (imagini chistice sau de densificare osoasă).

Diagnosticul se stabileşte pe baza criteriilor clinice şi de laborator menţionate.

Tratamentul are ca scop normalizarea calcemiei şi fosforemiei, precum şi suprimarea hiperparatiroidismului. Hipocalcemia acută necesită administrarea de urgenţă a soluţiei de Ca^{2+} gluconic 10%, 9-18 mg/kg corp i.v., la 6-8 ore. Terapia de susţinere presupune administrare de Ca^{2+} elemental 0,5-1 g/zi în asociere cu vitamina D (colecalciferol 50 µg/kg corp/zi sau 1α-OHD_3 25-50 ng/kg corp/zi) sau dihidrotahisterol 20 µg/kg corp/zi cu monitorizarea strictă a calcemiei şi calciuriei.

Evoluţia este benignă în condiţiile tratamentului substitutiv.

Complicaţiile bolii constau în fracturi şi comitialitate secundară, iar cele ale terapiei în dezvoltarea nefrolitiazei sau nefrocalcinozei.

Acidoze tubulare renale

Acidozele tubulare renale (ATR) definesc sindromul biochimic caracterizat prin acidoză metabolică hipercloremică persistentă, determinată de dezechilibrul balanţei H^+. La realizarea acestuia contribuie excreţia excesivă a HCO_3^- şi/sau insuficientă a H^+ în lumenul tubular renal. Există ATR izolate sau asociate altor disfuncţii tubulare (sindromul Fanconi). Pentru unele cazuri este evidentă transmiterea AR sau AD, altele sunt sporadice.

Patogenie: localizarea deficitului funcţional şi modificările biochimice caracteristice permit diferenţierea a 3 tipuri majore de ATR; proximală (p) tip 2 cu pierdere de bicarbonat, distală (d) tip 1 clasic şi tip 4 hiperkaliemică (tabelul 11.IX).

Deficitul de anhidrază carbonică (AC) tip II determinat de cele 8 mutaţii ale genei situate pe

TABELUL 11.IX

ACIDOZELE TUBULARE RENALE – CARACTERISTICI PRINCIPALE

		ATRp tip 2	*ATRd tip 1*	*ATRd tip 4*
Enzima/proteina deficitară		AC tip II Transportorul Na^+/H^+	Pompa de proton AC tip II	Pompa de protoni Receptorul aldosteronului
Consecinţele deficitului		↓resorbţia HCO_3^-	↓secreţia activă H^+ ↑întoarcerea pasivă H^+	
		↓resorbţia Na^+	↓reabsorbţia HCO_3^-	↑retenţia K^+
Transmitere		X-linkat recesiv sau dominant	AR, rar AD	
Constante plasmatice	pH	↓	↓	↓
	HCO_3^-	↓	↓	↓
	K^+	N/↓	N/↓	↑
	PO_4^{3+}	N	↓	N
	Ca^{2+}	N	N	N
	Cl^-	↑	↑	↑
	FA[1]	N/↑	↑	↑
Constante urinare	PH	< 5,5	> 6	< 6
	AT[2]	↓	↑↓	↓
	K^+	↑	↑	↓
	Ca^{2+}	N	↑	↑ N
	Citrat	N	↓	N

[1] FA = fosfatază alcalină.
[2] AT = aciditate titrabilă.

cromozomul 8q22 poate genera atât ATRp, cât şi ATRd. ATRp este prezentă mai ales la băieţi; în ATRd, raportul F/B = 2/1.

Pierderea urinară de HCO_3 antrenează poliuria osmotică şi hiperaldosteronismul secundar responsabil de eliminările urinare crescute de K^+ şi de hipokaliemie. Acidoza metabolică persistentă mobilizează Ca^{2+} din oase cu hipercalciurie secundară responsabilă de apariţia nefrocalcinozei şi litiazei urinare.

Tabloul clinic al ATR, variabil ca gravitate, se conturează din perioada de sugar prin semne clinice caractristice:

a) acidozei metabolice: polipnee, hiperpnee, anorexie, vărsături, stare generală alterată până la comă, tulburări de creştere (consecinţa inhibiţiei asupra eliberării şi acţiunii hormonului de creştere şi IGF-1 la nivelul cartilajelor de creştere induse de acidemia cronică; în formele severe, netratate, nanismul se poate constitui din al doilea an de viaţă);

b) sindromului poliuropolidipsic: agitaţie, deshidratare, constipaţie, sete vie, polidipsie, poliurie (în-

treţinută de hipokaliemie şi hipercalciurie) la care se asociază;

c) hipotonia musculară, astenia, adinamia, pareze, paralizii musculare şi tulburări de ritm cardiac (în tipurile 1 şi 2) secundare hipokaliemiei şi

d) semne de rahitism necarenţial în tipurile 1, 2 şi 4.

Investigaţiile paraclinice evidenţiază modificări: *a)* comune tuturor formelor de ATR: acidoză metabolică hipercloremică, poliurie primară cu hipostenurie şi funcţie glomerulară normală şi *b)* specifice fiecărui tip de ATR (vezi tabelul 11.IX).

Radiografiile osoase evidenţiază semne de rahitism mai ales în tipurile 1 şi 4 şi nefrocalcinoză decelabilă şi echografic în tipul 1.

Diagnosticul de ATR, suspectat în prezenţa tabloului descris este susţinut de: valoarea normală (≤ 20 mEq/l) a încărcăturii serice nete (lacunei anionice) şi HCO_3^- seric ≤ 19 mEq/l. Testele diagnostice utile pentru stabilirea formei de ATR în ordinea necesară efectuării acestora sunt prezentate în tabelul 11.X.

TABELUL 11.X.

TESTE PENTRU DIAGNOSTICUL FORMEI DE ACIDOZĂ RENALĂ TUBULARĂ

Testul	*ATRp tip 2*	*ATRd tip 1*	*ATRd tip 4*
Excreţia acidă netă [$(NH_4 + AT) - HCO_3$]	N	↓	↓
Încărcătura urinară netă (Na + K – Cl)	N	↑	↑
Excreţia fracţionată a HCO_3 la pH > 7,4	< 5%	> 15%	< 15%
Rata excreţiei H^+ la pH > 7,4	N	↓	?
pH urinar	< 5,5	>6	< 6

Evoluţia este benignă în ATRp tip 2; severă, grevată de apariţia *complicaţiilor* reprezentate de: nefrocalcinoză, nefrolitiază, pielonefrită cronică, rahitism, nanism renal şi formarea de chisturi renale în ATRp tip 1. Se pot asocia proteinuria tubulară şi diabetul insipid nefrogen.

Prognosticul ATRd este rezervat, datorită instalării în timp a insuficienţei renale cronice.

Tratamentul ATR vizează corectarea acidozei metabolice şi combaterea hipopotasemiei prin administrare de bicarbonat şi citrat de sodiu. În prezenţa acidozei severe, 20-30% din cantitatea de bicarbonat se administrează sub formă de bicarbonat sau citrat de potasiu. Doza totală de bicarbonat necesară corecţiei acidozei este mai mare în ATRp tip 2 (5-20 mEq/kg corp/24 h, administrat în 4-6 subdoze) şi ATRd tip 1 (4-15 mEq/kg corp/24 h, în 2-3 subdoze) şi mai redusă în ATRd tip 4 (4-5 mEq/kg corp/24 h, în 3-4 subdoze). În tipul 2 poate fi necesară suplimentarea cu K^+ 1-3 mEq/kg corp/24 h şi/sau administrarea de hidroclorotiazidă.

Tubulopatii primare hipokaliemice

Tubulopatiile primare hipokaliemice fac parte din categoria sindroamelor asociate cu alcaloză metabolică. Sunt reprezentate de:

• **Sindromul Bartter,** caracterizat prin asocierea:
a) hipopotasemie şi alcaloză metabolică cu
b) hiperreninemie şi hiperaldosteronism şi
c) hiperplazia aparatului juxtaglomerular.

Defectul molecular poate apărea sporadic sau se transmite AR. Este determinat de mutaţii ale cotrasportorului Na^+–K^+–Cl^- bumetanid-sensibil sau ale transportorului K^+, care determină tulburări severe de reabsorbţie a Cl^- şi Na^+ la nivelul ramurii ascendente a ansei Henle.

Patogenia sindromului Bartter presupune hipovolemia consecutivă, cu stimularea secreţiei de aldosteron care determină retenţia de Na^+ şi excreţia accentuată a K^+, H^+ şi Cl^-, urmată de instalarea alcalozei metabolice.

Tabloul clinic al bolii debutează la sugar în al doilea semestru de viaţă (tabelul 11.XI). La copil se asociază fatigabilitatea uşoară sau astenia marcată şi crampele musculare cu apetitul crescut pentru sare şi deficitul statural. Tensiunea arterială poate să fie normală sau scăzută.

Investigaţiile paraclinice demonstrează caracterul pitresino-rezistent al poliuriei hipotone şi evidenţiază modificări sugestive (vezi tabelul 11.XI).

Diagnosticul la nou-născut poate fi sugerat de prezenţa hidramniosului şi a concentraţiei scăzute a Cl^- în lichidul amniotic, asociate cu hipotrofia intrauterină.

Diagnosticul diferenţial se impune cu: sindromul Fanconi, clorhidroreea familială, stenoza hipertrofică de pilor.

Evoluţia este marcată de apariţia puseelor de deshidratare şi hipopotasemie.

Complicaţiile sunt reprezentate de instalarea sindromului Fanconi sau a insuficienţei renale cronice.

• **Sindromul Gitelman** (vezi tabelul 11.XI) este o tulburare benignă determinată de mutaţii ale co-

TABELUL 11.XI

MODIFICĂRI CLINICOBIOLOGICE ÎN BOLILE TUBULARE RENALE HIPOKALIEMICE

Sindromul	*Modificări clinice*	*Modificări urinare*	*Modificări serice*
Bartter	Sindrom poliuropolidipsic	Poliurie hipotonă K^+↑ Na^+, Ca^{2+}↑	Alcaloză hipocloremică K^+, Na^+, Mg^{2+}↓ Renină ↑
	Paralizii musculare periodice		
	Semne digestive (anorexie, vărsături, constipaţie)		
	Retard de dezvoltare		
Gitelman	Convulsii febrile	Cl^- > 10 mEq/l Mg^{2+}↑ Ca^{2+}↑/N	Alcaloză metabolică Mg^{2+}↓↓ K↓
	Tetanie		
	Talie mică		
Pseudohiperaldosteronismul	Hipertensiune arterială	K^+↑	K↓, aldosteron ↑

transportorului Na^+–Cl^- tiazid-sensibil. Evoluează favorabil spre vârsta de adult. Diferenţierea de sindromul Bartter se face prin măsurarea excreţiei urinare a Ca^{2+}.

Tratamentul *sindromului Bartter* constă în:

a) substituţie hidrică şi suplimentare orală cu K^+ în doză de 10 mEq/kg corp/zi, per os sau i.v. (în puseele de hipopotasemie marcată);

b) administrare de HCl 0,1 N sau 0,2 N în doză de 0,2 mEq/kg/oră, alternativ cu arginină sau inhibitori ai anhidrazei carbonice în alcaloza severă.

În caz de eşec al terapiei de substituţie se indică administrare de spironolactonă 15 mg/kg corp/zi sau inhibitori ai prostaglandin sintetazei (indometacin 2-3 mg/kg corp/zi) sau ai enzimei de conversie a angiotensinei.

În sindromul Gitelman este necesară substituţia adecvată cu Mg^{2+}.

Diabetul insipid nefrogen

Diabetul insipid nefrogen (DIN) este o boală rară (prevalenţă: 1/500 000), caracterizată prin deficitul de concentrare a urinei ca urmare a lipsei de răspuns a TC la efectul antidiuretic al arginin-vasopresinei (AVP), reglatorul cheie al homeostaziei hidrice.

Patogenie: AVP acţionează prin redistribuirea transportorului de apă (water channel) – aquaporinele (AQP) din veziculele intracelularte spre membrana apicală a celulelor tubulare, eveniment activat de cAMP.

Defectul genetic responsabil de apariţia DIN este determinat de:

a) cele peste 30 mutaţii (inserţii, deleţii) ale genei receptorului V_2 al AVP ($AVPR_2$), situată la nivelul Xq28 cu transmitere gonozomal recesivă, responsabile de formele severe de boală la băieţi;

b) mutaţii ale genei AQP_2, localizată la nivelul 12q13, transmise AR pentru cele mai multe cazuri şi mai rar AD (în prezenţa mutaţiei E258K).

Pacienţii cu mutaţii ale genei AQP_2 răspund parţial la AVP.

În ambele situaţii, incapacitatea de concentrare a urinei determină eliminarea crescută de apă cu poliurie hipotonă secundară.

Tabloul clinic al bolii, dominat de prezenţa sindromului poliuropolidipsic, nu este dependent de tipul defectului genetic (cu excepţia faptului că deficitele AQP_2 determină forme mai puţin severe de boală).

În formele severe, la băieţi, debutul este posibil imediat după naştere.

La sugarul foarte mic, la care poliuria nu este sesizată de către părinţi, domină deshidratarea, uneori severă (colaps), asociată cu hipertermie, constipaţie, vărsături (secundare hiperosmolarităţii), agitaţie şi anorexie, retard de dezvoltare somatică şi întârzierea dezvoltării psihomotorii.

La sugarul mare şi copil sindromul poliuropolidipsic marcat determină polakiurie care, alături de setea imperioasă, contribuie la tulburările de somn. Sunt prezente iritabilitatea, constipaţia cronică. Retardul de dezvoltare somatică şi psihomotor are intensitate variabilă.

Investigaţiile paraclinice confirmă prin *testele bazale:*

a) poliuria primară hipotonă (densitate < 1 006; osmolaritate < 200 mOsm/kg apă);

b) hipernatremia, hipercloremia şi osmolaritatea plasmatică crescută (mai ales matinal);

c) absenţa AQP_1 şi AQP_2 din urină;

d) concentraţiile crescute ale factorilor de coagulare şi ale activatorului tisular al plasminogenului în deficitul de AQP_2.

Testele dinamice evidenţiază:

a) funcţie glomerulară normală;

b) absenţa răspunsului la proba de concentrare şi testul cu agonişti ai AVP (Desmopressin);

c) răspuns fibrinolitic şi hemodinamic la Desmopressin negativ în deficitul de $AVPR_2$ şi pozitiv în cel de AQP_2.

Diagnostic: esenţiale pentru diagnosticul pozitiv sunt sindromul poliuropolidipsic cu poliurie primară hipotonă şi lipsa de răspuns la AVP.

Diagnosticul diferenţial se face cu diabetul insipid neurohipofizar şi cel secundar hipokaliemiei sau intoxicaţiilor (litiu), precum şi între DIN prin deficit de $AVPR_2$ şi AQP_2.

Diagnosticul prenatal este posibil prin evidenţierea mutaţiei genice (analiza ADN în vilozităţile coriale). Detectarea purtătorilor în familiile probanzilor se face prin aceeaşi metodă, utilizând ADN provenit din leucocite sau prin determinarea concentraţiei AQP_2 în urină.

Evoluţia DIN este mai puţin severă comparativ cu diabetul insipid neurohipofizar.

Prognosticul este relativ favorabil în condiţiile maturării posibile în timp a receptorilor celulari.

Complicaţiile *imediate* sunt reprezentate de accidentele hipernatremice secundare deshidratării, precipitată de infecţii intercurente, intervenţii chirurgicale sau accidente, iar cele *tardive* de retardarea creşterii, întârzierea mentală, dilataţii severe neobstructive ale tractului urinar (sindromul megavezică-megaureter) cu sau fără infecţie urinară asociată.

Tratamentul vizează următoarele obiective:

a) asigurarea unui aport crescut de apă pentru reechilibrarea balanţei hidrice şi evitarea complicaţiilor (300-400 ml/kg/zi la sugar şi accesul liber la apă la copilul mare);

b) reducerea încărcăturii osmotice prin limitarea aportului alimentar de proteine (6% din raţia calorică la sugar şi 2 g/kg corp/zi la copil) şi limitarea aportului de sodiu (1 mEq/kg corp/zi la sugar şi 1-2 g NaCl la copil).

În formele severe se poate recurge la utilizarea de diuretice tiazidice (hidroclorotiazidă 1-2 mg/kg corp/24 ore în 3-4 subdoze) şi ibuprofen.

Boli tubulare renale complexe

Sindromul Fanconi

Sindromul Fanconi este o entitate clinicobiologică determinată de disfuncţia TCP caracterizată prin glicozurie, fosfaturie, aminoacidurie generalizată şi ATR, la care se pot asocia eliminările urinare crescute de proteine cu greutate moleculară mică ($beta_2$-microglobulina şi lizozimul). Se poate prezenta ca o afecţiune primară transmisă AR (mai rar AD) sau secundară unor boli genetice, ca: cistinoza, galactozemia, tirozinemia, intoleranţa ereditară la fructoză, boala Wilson, deficitul de citocrom C oxidază.

Formele dobândite sunt asociate intoxicaţiilor sau bolilor renale cronice.

Patogenia afecţiunii presupune tulburarea reabsorbţiei solviţilor urinari ca urmare a deficitului enzimelor din lanţul respirator sau al transportorilor tubulari. Se realizează dezechilibre homeostatice cu hipofosfatemie, hiponatremie şi acidoză metabolică hipercloremică care perturbă procesul de mineralizare osoasă, favorizând instalarea rahitismului. Hipopotasemia indusă de hiperaldosteronismul secundar contribuie alături de acidoză şi pierderile urinare de substanţe plastice, prin poliuria osmotică, la retardul de creştere.

Tabloul clinic se conturează din perioada de sugar prin asocierea sindromului poliuropolidipsic cu tulburări secundare diselectrolitemiei, tulburări gastrointestinale datorate acidozei cronice şi retardul de dezvoltare somatică. În al doilea an de viaţă, devin evidente şi semnele rahitismului necarenţial. Copilul mai mare asociază sindromul poliuropolidipsic cu nanismul şi deformările osoase (fig. 11.14 A şi B, 11.15 A şi B).

Investigaţiile paraclinice evidenţiază modificări:

a) urinare: aminoacidurie, hiperfosfaturie, glicozurie, hipernatriurie, tulburări de concentraţie, hiperkaliurie şi modificări specifice ATR (în formele complete);

b) serice: hipofosfatemie, acidoză metabolică hipercloremică, concentraţii crescute ale fosfatazei alcaline;

c) radiologice (semne de rahitism) şi

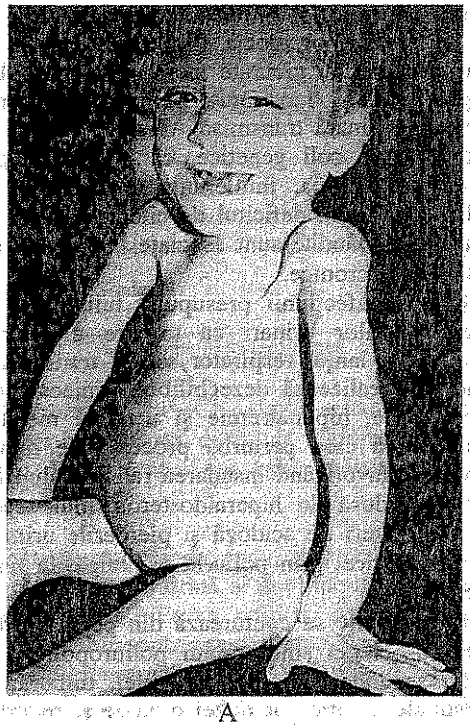
d) absenţa modificările funcţionale glomerulare.

Diagnosticul se bazează pe demonstrarea existenţei sindromului de insuficienţă tubulară. Formele primitive de boală îşi pot pierde în timp caracterul evolutiv.

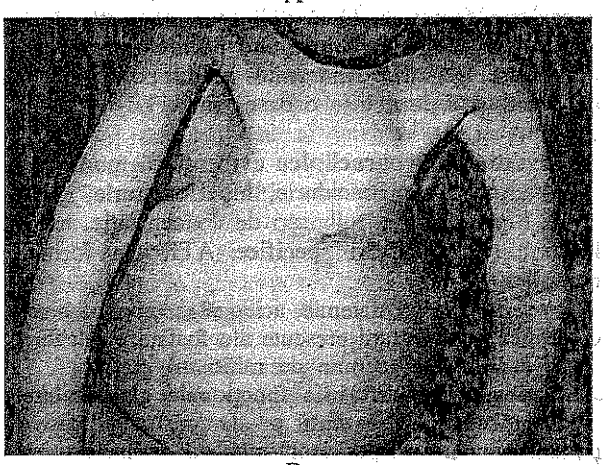
Tratamentul este simptomatic şi se adresează acidozei metabolice, rahitismului, deficitului hidric şi de creştere. Este necesar aportul proteic crescut.

Sindromul Lowe

Sindromul Lowe (oculocerebrorenal) este o boală genetică în care se asociază: cataracta sau glaucomul

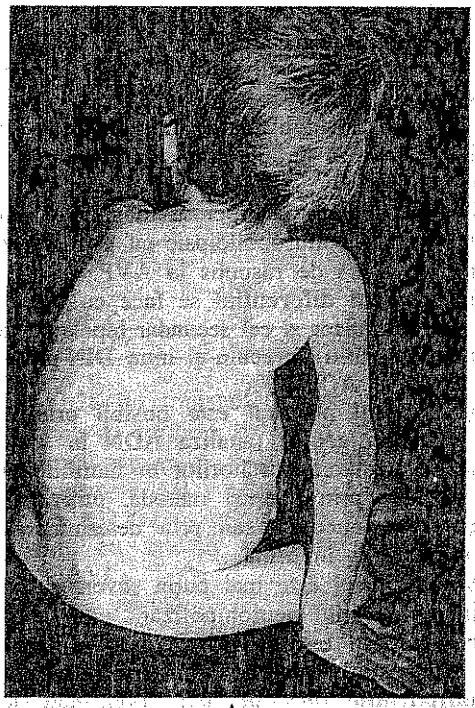


A

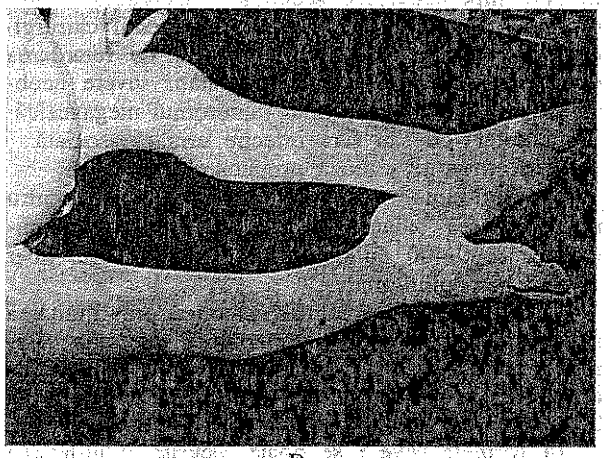


B

Fig. 11.14 – A şi B: Sindrom Fanconi. Pacient în vârstă de 10 ani cu greutatea de 10,5 kg. Sunt evidente încurbările severe ale oaselor membrelor şi deformarea severă a toracelui cu „aspect rahitic". (Colecţia IOMC.)



A



B

Fig. 11.15 – Sindrom Fanconi, acelaşi caz. Deformare osoasă severă la nivelul toracelui posterior (A) şi la nivelul membrelor inferioare care prezintă modificări grave de „tip rahitic" (B). (Colecţia IOMC.)

congenital, hipotonia, retardul de creştere şi dezvoltare cu disfuncţiile tubulare renale de tip sindrom Fanconi (fig. 11.6).

Defectul genetic a fost localizat la nivelul Xq24-26. Defectul metabolic consecutiv este necunoscut.

Tabloul clinic debutează înaintea vârstei de 1 an prin poliurie, semne de acidoză şi rahitism.

Investigaţiile paraclinice evidenţiază proteinurie tubulară şi aminoacidurie generalizată, deficit de reabsorbţie a carnitinei şi a altor molecule mici.

Fig. 11.16 – Sindrom Lowe. Pacient în vârstă de 9 luni cu greutatea de 4,2 kg; prezintă glaucom congenital şi cataractă congenitală bilaterală, retard psihomotor şi repetate episoade de deshidratare acută gravă. Un frate şi un văr primar prezintă simptomatologie clinică identică. (Colecţia IOMC.)

Evoluţie: boala are o evoluţie progresivă până în jurul vârstei de 5-6 ani, când se stabilizează.

Tratamentul este identic cu cel din sindromul Fanconi.

Alte sindroame tubulare complexe

• **Sindromul Fanconi neonatal** este consecinţa deficitului complexului III al lanţului respirator (citocrom C reductaza), transmis X-linkat. Se asociază cu acidoza lactică şi retardul de creştere intrauterină.

• **Sindromul Fanconi-Bickel** se caracterizează prin stocare de glicogen la nivel hepatorenal datorită unei mutaţii a genei transportorului glucozei $GLUT_2$. Se transmite AR.

• **Sindromul Pearson medulopancreatic asociat cu sindrom Fanconi** este consecinţa unor mutaţii la nivelul ADN mitocondrial. Se transmite AR. Asociază anemia, tulburările de hemostază cu hipoglicemia, chisturi renale multiple şi pierderi tubulare crescute de Mg^{2+}.

Diagnosticul se stabileşte prin biopsie musculară sau renală care evidenţiază mitocondrii bizare, gigante.

Bibliografie

BICHET D.G., OKSCHE A., ROSENTHAL W.: Congenital nephrogenic diabetes insipidus. J. Am. Soc. Nephrol. 1997; 8(12): 1951-8.

BROYER M.: Cystinose infantile. Rev Prat. 1997; 47(14): 1550-3.

CARPENTER T.O.: New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44(2): 443-66.

GILBERT R.D., EMMS M.: Pearson's syndrome presenting with Fanconi syndrome. Ultrastruct. Pathol. 1996; 20(5): 473-5.

GOODYER P., SAADI I., ONG P., ELKAS G., ROZEN G.: Cystinuria subtype and the risk of nephrolithiasis. Kidney Int. 1998; 54(1): 56-61.

HILDEBRANDT F.: Genetic renal diseases in children. Curr. Opin. Pediatr. 1995; 7(2): 182-91.

IGARASHI T.: Renal tubular acidosis (RTA). Nippon Rinsho. 1996; 54(3): 794-800.

KAMEL K.S., BRICENO L.F., SANCHEZ M.I., BRENES L., YORGIN P., KOOH S.W., BALFE J.W., HALPERIN M.L.: A new classification for renal defects in net acid excretion. Am. J. Kidney Dis. 1997; 29(1): 136-46.

MULDERS S.M., KNORES N.V., VAN LIEBURG A.F., MONNENS L.A., LEUMANN E., WUHL E., SCHOBER E., RIJSS J.P., VAN OS C.H., DEEN P.M.: New mutation in the AQP2 gene in nephrogenic diabetes insipidus resulting in functional but misrouted water channels. J. Am. Soc. Nephrol. 1997; 8(2): 242-8.

NIAUDET P.: Mitochondrial disorders and the kidney. Arch. Dis. Child 1998; 78(4): 387-90.

REED B.Y., RUML L.A., SAKHAEE K., PAK C.Y.: Mutations in the genomic deoxyribonucleic acid for SLC3A1 in patientes with cystinuria. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; 83(10): 3688-94.

RENSZ G.S.: Guide-lines to the treatment of patients with X-linked hypophosphatemic rickets. Acta Bio-Med. del Ateneo Parmense 1995; 66(3-4): 147-51.

RIMOIN D.L., CONNER J.M., PYERITZ R.E.: In Emery and Rimoin's: Principles and practice of medical genetics, ed. a 3-a. Vol. II. Churchill Livingstone, 1996, p. 1867-2140.

ROWE P.S., OUDET CL., FRANCIS F. şi colab.: Distribution of mutations in the PEX gene in families with X-linked hypophosphatemic rickets (HYP). Hum. Molec. Genetics 1997; 6(4): 539-49.

SAADI I., CHEN X.Z., HEDINGER M., ONG P., PEREIRA P., GOODYER P., ROZEN R.: Molecular genetics of cystinuria: mutation analysis of SLC3A1 and evidence for another gene in type I (silent) phenotype. Kidney International 1998; 54(1): 48-55.

SEIKALY M.G., BROWN R., BAUM M.: The effect of recombinant human growth hormone in children with X-linked hypophosphatemia. Pediatrics 1997; 100(5): 879-84.

VARGAS-POUSSOU R., FORESTIER L., DAUTZENBERG M.D., NIAUDET P., DECHAUX M., ANTIGNAC C.: Mutation in the vasopressin V2 receptor and aquaporin-2 genes in 12 families with congenital nephrogenic diabetes insipidus. J. Am. Soc. Nephrol. 1997; 8(12): 1855-62.

WARNOCK D.G.: Sodium transporters in health and disease. Curr. Opin. Nephrol. Hypertension 1997; 6(4): 372-6.

INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ (IRA)

Dumitru Orăşeanu

Insuficienţa renală acută (IRA) este un sindrom clinicobiologic provocat de suspendarea bruscă şi în anumite condiţii reversibilă a funcţiei renale, caracterizată prin: oligurie – scăderea diurezei sub 0,5 ml/kg/oră la copil şi sub 1 ml/kg/oră la sugar sau sub 300 ml/m^2/zi, tulburări hidroelectrolitice (cea mai importantă este hiperpotasemia) şi acidobazice (acidoza metabolică), alterarea excreţiei substanţelor azotate şi a altor cataboliţi (retenţie de uree, creatinină, acid uric, fosfaţi, sulfaţi).

Incidenţă şi etiologie. Incidenţa IRA variază în funcţie de vârstă, zonă geografică şi serviciul care raportează cazurile. Ea se întâlneşte cu o frecvenţă mai mică la copil decât la adult, cu o evoluţie mai rapidă şi mortalitate mai mică la copil. În ultima perioadă sunt citate cazuri mai frecvente la nounăscutul cu insuficienţă multiorganică sau traumatism sever, determinate în parte şi de dezvoltarea serviciilor de terapie intensivă. În ţările subdezvoltate, IRA se observă mai frecvent după afecţiuni diareice cu deshidratare, bronhopneumonie, şoc septic, arsuri, pe când, în ţările dezvoltate, IRA a fost raportată după SHU (sindrom hemolitic uremic), traumatisme asociate cu şoc, intoxicaţii cu substanţe nefrotoxice. În mod clasic, după locul de acţiune al factorului etiologic se disting:

Insuficienţă acută prerenală: apare cel mai frecvent datorită hipovolemiei, scăderii perfuziei renale şi imposibilităţii de a elibera oxigenul şi substanţele energetice. Principalele cauze ale acestei IRA sunt:

- Şocul hipovolemic: deshidratare acută, hemoragii, arsuri, diabet insipid, insuficienţă cardiacă congestivă, traumatism, diureză osmotică asociată cu diabet zaharat, pancreatită, peritonită acută.
- Hipoxia severă, detresa respiratorie (la nounăscut), înec (în apă dulce).
- Şoc infecţios.

Insuficienţă renală intrinsecă: afectarea parenchimului renal va interesa funcţia glomerulară, tubulară sau ambele. Principalele cauze sunt enumerate în tabelul 11.XII.

Insuficienţă acută postrenală: IRA apare datorită blocării trecerii urinei cu scăderea/anularea presiunii eficiente de filtrare. Principalele cauze sunt: anomalii ale joncţiunii pieloureterale, stricturi uretrale, tumori, litiază, hematoame, fibroză retroperitoneală, corp străin uretral, valvă de uretră, traumatism uretral.

TABELUL 11.XII

CAUZE DE INSUFICIENŢĂ RENALĂ ACUTĂ INTRINSECĂ

Afectarea glomerulară primară	*Nefrita interstiţială secundară*
Glomerulonefrita acută poststreptococică (GNA) Sindromul nefrotic Glomerulonefrita membranoproliferativă Glomerulonefrita rapid progresivă **Afectări sistemice:** SHU, LES, granulomatoza Wegener, endocardita bacteriană **Toxice:** *Medicamente:* antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), substanţe de contrast, aminoglicozide, amfotericină B, cefalosporine, ciclosporină A, antineoplazice, chimioterapice, inhibitorii enzimei de conversie *Metale grele şi solvenţi organici:* plumb, mercur, tetraclorură de carbon, etilenglicol *Toxine endogene:* hemoglobină, mioglobină, fosfat, acid uric	antibiotice, lasix, alopurinol, α-interferon **Infecţii sistemice:** hepatită virală, infecţia cu virus Epstein-Barr **Afecţiuni vasculare:** ocluzie de arteră renală, tromboza venei renale

Patogenie. Patogenia este prezentată în fig. 11.17.

IRA prerenală: funcţia renală normală depinde de perfuzia renală adecvată menţinerii unei rate de filtrare glomerulare (RFG) şi a necesarului de oxigen pentru transportul ionic activ. IRA prenatală apare atunci când autoreglarea nu mai poate menţine RFG ca răspuns la scăderea perfuziei renale. Corectarea promptă a hipoperfuziei renale prin creşterea volumului intravascular sau prin creşterea debitului cardiac determină revenirea funcţiei renale la normal. Hipoperfuzia prelungită conduce la dezvoltarea leziunilor ischemice parenchimatoase şi apariţia IRA intrinseci cu deprimarea persistentă a RFG.

IRA de cauză renală: caracterele IRA intrinseci constau în scăderea rapidă a RFG şi apariţia disfuncţiilor celulelor tubulare caracterizate prin azotemie, izostenurie, excreţie excesivă de sodiu în urină.

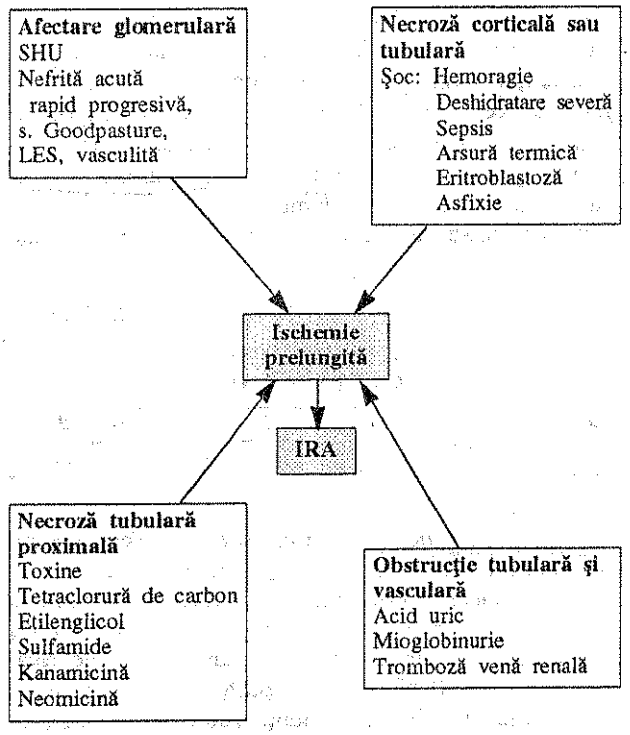


Fig. 11.17 – Patogenia insuficienţei renale acute.

Spre deosebire de IRA prerenală aceste modificări nu sunt rapid reversibile. Această formă de IRA include atât modificări parenchimatoase renale acute (boală glomerulară sau renovasculară, nefrită interstiţială, depunere intrarenală de cristale), cât şi IRA rezultând din injuria ischemică şi nefrotoxică.

IRA postrenală: în cazul obstrucţiei căilor urinare se produc creşterea rezistenţei la flux cu scăderea presiunii eficiente de filtrare, determinând scăderea filtrării glomerulare.

Diagnostic clinic: pentru stabilirea diagnosticului de IRA este necesar un istoric complet prin care să se încerce a se depista elementele care ar fi incriminate în etiologia IRA. La acestea se adaugă efectuarea unui examen clinic complet, în care elementele principale sunt: oliguria, semnele de retenţie hidrosalină exprimate prin creştere în greutate, edem interstiţial (edem facial, al trunchiului, periferice), supraîncărcare cardiovasculară (turgescenţa jugularelor, hepatosplenomegalie, reflux hepatojugular, tahicardie), HTA (hipertensiune arterială) (ca semn de supraîncărcare cardiovasculară se întâlneşte mai frecvent în GNA, SHU, nefropatie obstructivă, pielonefrită cronică, arsuri). Alte semne mai rar întâlnite în retenţia hidrosalină sunt hidrotoraxul şi edemul pulmonar acut.

Diagnostic paraclinic: investigaţiile paraclinice evidenţiază: creşterea ureei, creatininei sanguine, acidului uric, magneziului, potasiului (valori > 5,5 mEq/l, modificări ECG), hiponatremie (de diluţie < 130 mEq/l), hipocalcemie, acidoză metabolică, anemie; modificări ale examenului de urină: apariţia proteinuriei (în particular în IRA organică), prezenţa hematuriei, leucocituriei, cilindrilor celulari, tubulari, descuamativi.

Modificări de osmolaritate urinară utile pentru diferenţierea IRA prerenală de cea renală sunt exemplificate în tabelul 11.XIII.

TABELUL 11.XIII

OSMOLARITATEA URINARĂ ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ

	IRA prerenală	*IRA renală*
Concentraţia de Na urinar	< 30 mmol/l	> 30 mmol/l
Raport uree urină/sânge (copil)	> 10	< 10
Raport creatinină urină/sânge (sugar)	> 5	< 5
Raport osmolaritate urină/sânge	> 1,1	< 1,1
Fracţia de excreţie a Na (Fex Na)[1]	< 2,5%	> 2,5%

[1] $\text{Fex Na} = \frac{(\text{Na urinar} \times \text{creatinină plasmatică})}{(\text{Na plasmatic} \times \text{creatinină urinară})} \times 100$

Modificări imagistice: echografia ne poate sugera componenta obstructivă chiar la nou-născut. Este important să fie sesizate cauzele reversibile (exemple: valva de uretră posterioară, stricturi pelviureterale, calculi). Ea este deosebit de importantă în aprecierea afecţiunilor renale intrinseci, a hipoplaziei, rinichiului polichistic, bolii displazice renale.

Radiografia renală simplă poate evidenţia prezenţa calculilor radioopaci, rinichi mici, scleroşi, rinichi mari.

Uretrocistrografia poate pune în evidenţă modificări ale uretrei (valve uretrale) sau reflux vezicoureteral.

Pentru aprecierea funcţiei renale în special la nou-născut în situaţii de afecţiuni obstructive atât scintigrafia cu ^{99}Tc DTPA (acid diaminotetraetilpentaacetic), cât şi cu ^{99}Tc DMSA (acid dimercaptosuccinic) este absolut necesară.

Urografia va aduce detalii legate de structura renală şi necesitatea intervenţiei chirurgicale.

Uneori este necesar a se exclude cauzele obstructive de IRA prin efectuarea unei cistoscopii.

La afecţiune renală severă cu necroză tubulară bilaterală sau glomerulonefrită rapid progresivă este necesară pentru confirmarea diagnosticului şi tratament efectuarea biopsiei renale.

Tratament:

• *Tratament preventiv.* Utilizarea manitolului şi a altor diuretice în scop preventiv ori pentru reversibilitatea IRA este controversată. În mod teoretic, aceşti agenţi pot avea rol benefic prin creşterea fluxului intratubular renal, reducând sau prevenind obstrucţia tubulară cu creşterea volumului urinar; manitolul poate reduce numărul celulelor distruse prin modificări osmotice şi eliminarea radicalilor liberi, furosemidul inhibă feed-back-ul tubuloglomerular cu revenirea filtrării glomerulare.

Îmbunătăţirea filtrării renale cu aceşti agenţi a fost utilă în hemolize, hemoglobinurie, mioglobinurie şi hiperuricemie (situaţii cunoscute ca fiind generatoare de obstrucţii tubulare). Menţinerea unui flux tubular crescut în aceste situaţii a fost asociată cu prevenirea IRA. Când oliguria deja a apărut, folosirea manitolului poate precipita insuficienţa cardiacă congestivă, iar pentru furosemid există risc de ototoxicitate. Dozele recomandate sunt: manitol 0,5 g/kg/doză; furosemid 1-5 mg/kg/doză la un pacient cu oligurie instalată în mai puţin de 48 ore şi care a avut o hidratare adecvată.

• *Tratament curativ:*

Reechilibrare hidroelectrolitică: umplerea rapidă a spaţiului intravascular în IRA de cauză prerenală se face prin administrarea a 20-30 ml/kg ser fiziologic sau Ringer lactat 20 ml/kg în 30-60 minute. În caz de hemoragie importantă sau hipoalbuminemie se recomandă administrarea de sânge sau albumină umană. Vor fi monitorizate pulsul, respiraţia, TA, presiunea venoasă centrală. Este absolut necesar a se menţine un volum efectiv circulat care depinde de cantitatea de lichid administrat (include şi nutriţia orală, parenterală, produsele de sânge), evaluând în acelaşi timp şi pierderile. Rata producerii endogene de apă este de 250-350 ml/m^2 sau 20 ml/100 calorii metabolizate, iar pierderile insensibile de apă sunt de aproximativ 750 ml/m^2/zi. Febra creşte pierderea insensibilă de apă cu 12,5% la fiecare 1°C peste normal. Pentru majoritatea copiilor cu IRA cantitatea de lichide necesară este egală cu urina eliminată, la care se adaugă pierderile extrarenale (scaun, vărsături, lichid de drenaj) şi pierderile insensibile de apă (1/3 din volumul necesar).

Nutriţie. Administrarea precoce şi adecvată a raţiei calorice (tabelul 11.XIV) este foarte importantă în IRA. La majoritatea copiilor se utilizează sondă nazogastrică cu o dietă de 400 kcal/m^2/zi pentru a minimaliza catabolismul. Copiii care nu tolerează administrarea orală vor primi nutriţia pe cale parenterală.

TABELUL 11.XIV

NEVOILE NUTRIŢIONALE ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ

Vârsta	*2-5 ani*	*5-10 ani*	*peste 10 ani*
Necesar cal/kg	110 cal/kg	100 cal/kg	70 cal/kg

Hiperpotasemia. Rinichiul normal excretă 90% din potasiul ingerat zilnic. În practică, următorii factori pot exacerba creşterea potasiului: administrarea exogenă de preparate: penicilina G conţine 1 mEq K/l milion U.I., transfuziile de sânge (sângele total mai vechi de 10 zile conţine peste 30 mEq K/litru), producerea exogenă la pacienţi traumatizaţi, arşi, cu septicemie, hemolize, rabdomiolize, intervenţii chirurgicale. Pseudohiperpotasemia este o creştere artificială a potasiului datorită eliberării lui din plachete, leucocite, în timpul coagulării in vitro (pentru analize), în special la cei cu leucocitoză şi trombocitoză. În aprecierea hiperpotasemiei vom mai ţine cont de prezenţa hipocalcemiei sau hiponatremiei care cresc cardiotoxicitatea acestuia. Hiperpotasemia adevărată reprezintă o mare urgenţă. Efectele hiperpotasemiei asupra cordului sunt reprezentate de aritmii, blocuri, tahicardie, stop cardiac. Semnele ECG ale hiperpotasemiei sunt: unde T înalte şi ascuţite, unda R diminuată, alungirea intervalului QRS şi PR, tahicardie ventriculară sau fibrilaţie ventriculară terminală. Tratamentul hiperpotasemiei este rezumat în tabelul 11.XV.

Tratamentul de urgenţă al hiperpotasemiei se recomandă atunci când nivelul seric este peste 7 mEq/l. Dacă se constată creşterea amplitudinii undei T se recomandă administrarea de bicarbonat de sodiu (introduce rapid potasiul în celulă), administrat cu atenţie deoarece prin modificare pH-ului poate reduce calciul ionizat şi precipita apariţia convulsiilor. Dacă modificările ECG persistă, se recomandă administrarea de calciu gluconic urmat de glucoză şi insulină. Efectul beta-agoniştilor (nebulizator) a

TABELUL 11.XV

TRATAMENTUL HIPERPOTASEMIEI

	Doză	*Efect*	*Durată*	*Complicații*	*Utilizare*
Bicarbonat de sodiu	1-2 mEq/kg i.v. în 10-30 min	30 min	1-2 ore	Hipernatremie Alcaloză	Hiperpotasemie peste 7 mEq/l
Calciu gluconic 10%	0,5-1 mEq/kg i.v. în 2-10 min	imediat	minute	Bradicardie Hipercalcemie	Hiperpotasemie severă
Glucoză și insulină	Glucoză 0,5 g/kg, insulină 0,1 U./kg în 30 min	30 min	1-2 ore	Hiperglicemie Hipoglicemie	Efect sinergic
Beta-agoniști Salbutamol	5 mg nebulizare sau 0,3 mg/kg oral	30 min	2 ore	Tahicardie Hipotensiune	Experiență limitată
Kayexalat	1 g/kg p.o.	60 min	4 ore	Hipernatremie Constipație	Hiperpotasemie

fost folosit la adult, la copil experiența este limitată. De ajutor poate fi și tratamentul cu kayexalat pe cale orală sau rectal, în doză de 1 g/kg + 1 ml sorbitol 70% pentru fiecare gram de kayexalat pentru a preveni constipația. În practică hiperpotasemia severă are indicație de dializă.

Hiponatremia. În IRA oligurică este de cele mai multe ori iatrogenă și, de aceea, ca primă măsură se impune restricția lichidelor, însă dacă sodiul a scăzut sub 120 mEq/l ea nu mai poate fi de folos și pot apărea semne ale SNC. De aceea se recomandă administrarea de NaCl 3% după formula: mEq Na = (135 – Na actual) × G × 0,6. Cantitatea necesară se administrează încet în 2-4 ore.

Calciul și fosforul. Hiperfosfatemia și hipocalcemia sunt complicații frecvente ale IRA. Se recomandă reducerea aportului alimentar în fosfor și creșterea eliminării intestinale prin administrarea de acetat de calciu sau carbonat de calciu. Hemodializa este rezervată cazurilor refractare și complicate cu hipocalcemie. În hipocalcemia severă însoțită de tetanie, convulsii și aritmii se recomandă administrare de calciu gluconic 10% i.v. lent 100 mg/kg (maxim 1 g), ca doză de atac, urmat de o doză de întreținere de 200-500 mg/kg/zi cu monitorizarea calciului ionizat la 4 ore.

HTA. Se întâlnește în IRA din GNA și SHU. Dacă HTA este asimptomatică, ea va fi tratată cu nifedipin sau hidralazină per os. Pacienții cu encefalopatie vor primi diazoxid urmat de furosemid, în situația unui răspuns nesatisfăcător se recomandă nitroprusiat (tabelul 11.XVI).

Acidoza. În multe situații mecanismele respiratorii o pot compensa și nu este necesar tratament. În situațiile severe (pH mai mic de 7,2) asociate și cu hiperkaliemie se recomandă bicarbonat de sodiu după formula: mEq bicarbonat = (bicarbonat dorit – bicarbonat actual) × G × 0,5. De remarcat că se va administra numai jumătate din valoarea calculată într-o oră, restul în funcție de valorile pH-ului.

Infecția. Copiii cu IRA sunt susceptibili a prezenta procese infecțioase secundare instrumentărilor (cateterizare sau dializă peritoneală). Tratamentul trebuie instituit prompt cu antibiotice cu spectru larg, cât mai puțin nefrotoxice, conform antibiogramei și controlului CMI.

TABELUL 11.XVI

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Medicament	*Doză*	*Efect*	*Complicații*	*Comentarii*
Diazoxid	5 mg/kg până la 300 mg/doză adm. rapid	3-5 min	Grețuri, vărsături Hiperglicemie	Poate fi repetat la 10 min De elecție în encefalopatie
Nitroprusiat de sodiu	0,5-8 µg/kg/min i.v.	imediat	Grețuri, vărsături Intoxicație cu tiocianat	Monitorizare zilnică a tiocianatului
Hidralazină	0,2 mg/kg/doză până la 15 mg/doză i.v.	5-10 min	Cefalee, vărsături Tahicardie	
Labetalol	0,25 mg/kg până la 4 mg/kg i.v.	3-5 min	Bine tolerat	Poate fi repetat la 10 min
Nifedipin	0,25-0,5 mg/kg/adm. sublingual	5-10 min	Cefalee, sincopă Greață	

Insuficienţa renală acută la nou-născut

Insuficienţa renală acută la nou-născut ridică probleme particulare de diagnostic şi tratament legate de particularităţile morfofuncţionale specifice acestei vârste, cum ar fi: dimensiunea corporală mică (raportul dintre suprafaţa corporală şi greutate este de trei ori mai mare la nou-născut decât la adult, funcţia renală relativ imatură, particularităţi metabolice legate de rapiditatea creşterii şi dezvoltării). Criteriile de definire a insuficienţei renale acute la nou-născut sunt:

- Scăderea diurezei sub 1 ml/kg/oră – confirmată prin cateterizare.
- Creşterea ureei sanguine la valori de peste 15 mg/dl şi a creatininei peste 0,7 mg/dl.

Etiologia insuficienţei renale acute la nou-născut este prezentată în tabelul 11.XVII.

TABELUL 11.XVII

ETIOLOGIA INSUFICIENŢEI RENALE ACUTE LA NOU-NĂSCUT

Cauze prerenale	*Cauze renale*	*Cauze postrenale*
Asfixia neonatală, deshidratarea, hemoragia, septicemia nou-născutului, insuficienţa cardiacă congestivă, suferinţa respiratorie neonatală, şocul operator	*Malformaţii congenitale:* displazie chistică, hipoplazie, agenezie, rinichi polichistic *Cauze inflamatorii sau vasculare:* necroză corticală, tromboză arterială, coagulare diseminată intravasculară, administrare de medicamente (antibiotice aminoglicozidice, substanţe de contrast) Hiperuricemiile nou-născutului Sindromul nefrotic congenital	Valva de uretră posterioară, vezică neurogenă, prepuţ imperforat, stricturi meatale sau diverticuli uretrali, obstrucţie ureteropelvică sau ureterovezicală, formaţiuni tumorale, extrofie de vezică

Tablou clinic: oligoanurie primară (lipsa instalării primei micţiuni în primele 48 ore de la naştere) sau secundară (apărută şi după o perioadă de micţiuni normale), edeme asociate sau nu cu hipernatremie, insuficienţă cardiacă congestivă, HTA, aritmii cardiace prin hiperpotasemie, hiperventilaţie cu acidoză metabolică, vărsături, somnolenţă, convulsii (hipoxice, hemoragie intracraniană, hipoglicemie, hipocalcemie, HTA, hiponatremie).

Tratament: hidratare corectă: se vor acoperi pierderile insensibile (nou-născut la termen 30 ml/kg), 50-80 ml/kg + diureza prezentă + pierderile prin diaree, drenaj nazogastric; nu se vor administra Na sau K, exceptând situaţiile în care s-a constatat un deficit al lor. Acidoza metabolică va fi corectată prin administrarea de bicarbonat de sodiu pentru a menţine un pH > 7,25 (după formula BE[1] × G × 0,3-0,5). Hiperpotasemia va fi tratată prin mijloacele cunoscute: Ca gluconic 10%, 0,5-1 ml/kg corp i.v.; bicarbonat de Na 2 mEq/kg i.v.; glucoză 0,5-1 g/kg i.v.; insulină i.v. 0,25 U.I. pentru 1 g de glucoză în PEV; kayexalat de Na 1 g/kg administrat oral sau rectal. În hiperpotasemia rezistentă ori severă se va recurge la dializă.

Sindromul hemolitic-uremic (SHU)

SHU este cea mai frecventă cauză de IRA la copilul mic, a cărui incidenţă este în creştere. Afecţiunea se caracterizează prin anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie şi insuficienţă renală acută. Se disting două tipuri de SHU cu tablou clinic şi prognostic diferit.

I. SHU tipic. Apare în general la copiii până la 4 ani, cu incidenţă sezonieră (lunile mai, octombrie), uneori în epidemii.

Etiologie. Boala apare mai frecvent după episoade de diaree acută cauzată de Escherichia coli (serotipul predominant este de 0155:H7). Agentul patogen este transmis prin ingestia de carne contaminată, insuficient preparată termic, produse de lapte nepasteurizat sau apă contaminată. E. coli elaborează o toxină numită verotoxină (V1, V2) care este absorbită în intestin şi determină injuria celulelor endoteliale. În alte cazuri boala apare după infecţia cu Campylobacter jejuni, Salmonella, Streptococcus pneumoniae, Yersinia pseudotuberculosis, rickettsii, virusuri (Coxsackie, influenzae, varicela, HIV, Epstein-Barr). Au mai fost citate cazuri după folosirea contraceptivelor orale.

Acest tip de SHU a fost raportat asociat cu LES, hipertensiune malignă, preeclampsie, insuficienţă renală post-partum, nefrită postradiaţii, cazuri fami-

[1] BE = excesul de baze.

liale (predispoziţie genetică), incriminată fiind absenţa unui factor care stimulează producţia de prostaciclină.

Patogenie. După trecerea barierei intestinale verotoxina se fixează pe receptorii celulelor endoteliale vasculare, stimulează producerea de tumor necrosis factor (TNFα) şi interleukină 1 (IL-1) care acţionează sinergic producând injuria celulelor endoteliale. Se asociază scăderea prostaciclinei (inhibitor al activării plachetare), scăderea factorului von Willebrand şi a activatorilor tisulari ai plasminogenului (rol în coagulare). Denudarea colagenului, tumefierea celulelor endoteliale şi îngustarea lumenului contribuie la reducerea filtratului glomerular. Anemia microangiopatică rezultă din distrugerea mecanică a hematiilor care trec prin vasele alterate. Trombocitopenia se datorează adeziunii plachetare intrarenale sau distrugerii lor. Neuraminidaza secretată de Streptococcus pneumoniae lezează suprafaţa celulară şi pune în evidenţă antigenul T la nivelul globulelor roşii, plachetelor şi endoteliului vascular glomerular. Anticorpii anti-antigen T vor reacţiona cu antigenul, cu disfuncţii celulare secundare. Administrarea de plasmă care conţine anticorpi de acest tip poate fi periculoasă.

Histopatologie. Microangiopatia trombotică glomerulară este leziunea histologică cel mai frecvent întâlnită. Ea asociază o îngroşare a peretelui capsulei glomerulare cu aspect de dublu contur, aspect fibrilar al matricei mezangiale, cu o lărgire a spaţiilor subendoteliale ale arteriolei glomerulare. Atinge un număr variabil de glomeruli. Necroza corticalei este întâlnită în 1/3 din cazuri, cel mai adesea focală, rareori difuză. Leziunea microangiopatică trombotică arterială este întâlnită excepţional.

Manifestări clinice. Există o *fază prodromală* de câteva zile până la săptămâni, cu diaree sanguinolentă şi febră. Debutul SHU tipic este brutal, asociat cu anemie în general severă (sub 6-7 g/dl), schizocite (6%), reticulocite moderat crescute, test Coombs negativ. Leucocitele pot creşte la peste 30 000/mm^3. Trombocitopenia (20 000-100 000/mm^3) apare la 90% din pacienţi. Nivelul plasmatic al haptoglobinei este scăzut. Timpul parţial de tromboplastină şi timpul de protrombină sunt normale, prelungirea lor fiind în legătură cu deficitul în vitamina K. Ulterior se asociază insuficienţă renală acută anurică sau cu diureză conservată. Supraîncărcarea de volum frecvent observată în caz de anurie se asociază cu HTA şi hiponatremie, urmată de apariţia convulsiilor. HTA se poate întâlni şi în afara supraîncărcării de volum.

Convulsiile, coma, semnele neurologice de focar pot fi de asemenea consecinţele unei afectări vasculare neurologice în cazul SHU şi în general de rău prognostic.

Manifestările extrarenale sunt perforaţii intestinale cu peritonită şi stenoze secundare, leziuni pancreatice cu diabet insulino-dependent, afectări cardiace, pulmonare sau musculare.

Diagnostic. Diagnosticul etiologic se stabileşte pe baza izolării în scaun a serotipului de E. coli producător de verotoxină sau a toxinei (tehnica de amplificare genomică prin PCR – polymerase chain reaction, studiul citotoxicităţii pe culturi de celule şi tehnici imunoenzimatice şi/sau creştere în ser a titrului Ac antilipozaharidici, a serotipului de E. coli). Prezenţa în scaun a bacteriei sau a toxinelor sale este tranzitorie (sub 7 zile), în timp ce Ac plasmatici rămân crescuţi pentru mai multe săptămâni.

II. SHU atipic (9%). Este extrem de rar şi apare fără incidenţă sezonieră sau geografică la toate vârstele, mai frecvent la copiii mari. Debutul este mai insidios progresiv, fără diaree prodromală. Diureza este conservată cu hematurie şi proteinurie. HTA este frecventă, semnele neurologice sunt uneori prezente. În acest tip de SHU evoluţia este în pusee, cu recăderi după mai mulţi ani. Leziunile histologice mai frecvente sunt de microangiopatie trombotică arterială (leziuni de perete al arteriolelor şi arterelor centrolobulare cu ischemie glomerulară). Are prognostic sever şi evoluţie spre insuficienţă renală terminală.

Modul de transmitere este autozomal dominant sau recesiv. Etiologia SHU atipic este neclară. El se asociază cu anomalii ale complementului (nivel scăzut al fracţiunii 3 a complementului seric – C3) şi al prostaglandinelor.

Alte cauze de insuficienţă renală acută asociată cu anemie microangiopatică sunt cele din: tromboza renală, hipertermia malignă, LES, purpura trombocitară trombocitopenică.

Complicaţii. Complicaţiile citate mai frecvent sunt hiperkaliemia, insuficienţa cardiacă congestivă, HTA, convulsiile, coma, colitele, diabetul zaharat, rabdomioliza. Patogeneza acestor complicaţii nu este clară.

Tratament. Tratamentul corect al SHU a dus la scăderea ratei deceselor de la 40% în prima decadă

după descrierea bolii la 4-12% în prezent. Se va acorda o atenţie specială aportului de apă şi electroliţi, aportul oral de multe ori este abandonat, fiind necesară hidratarea pe cale parenterală. Se va ţine cont de pierderea de lichide şi electroliţi prin vărsături şi diaree sau alteori se va evita hiperhidratarea în cazul în care pacientul este oliguric şi anuric.

În caz de hiponatremie marcată (sub 120 mEq/l) se asociază manifestări neurologice importante şi este necesar a fi corectată cât mai rapid după următoarea formulă:

(Na ideal – Na actual) × G (kg) × 0,3 = mEq Na necesari

Hiperkaliemia, hiperfosfatemia, acidoza metabolică se vor corecta prin metodele cunoscute, recurgând chiar la dializă sau hemofiltrare.

Transfuzia de sânge, masă eritrocitară va fi efectuată în cazul unui proces hemolitic activ cu Hb sub 6 g/dl. Se recomandă 5-10 ml/kg corp administrate încet, deoarece tensiunea arterială poate creşte brusc în timpul sau după transfuzie. Dacă este posibil, transfuzia se va administra la pacientul anuric după ce dializa a fost instituită. Administrarea de masă trombocitară va fi recomandată în situaţiile în care pacientul are sângerări importante, scăderea marcată a numărului de trombocite (sub 10 000/mm^3) sau la manevre invazive.

Pacienţii hipertensivi care nu răspund la reechilibrare hidroelectrolitică vor primi tratament specific al HTA cu administrarea orală sau sublinguală de nifedipină (0,25-0,5 mg/kg/doză). Dacă HTA persistă se folosesc metildopa oral 10-15 mg/kg/zi în 2-3 doze, hidralazină parenteral 0,2 mg/kg/doză sau p.o., 1-3 mg/kg/zi în 2-3 doze sau nitroprusiat (0,1 μg/kg/min).

Este discutabil rolul antibioticelor în SHU tipic, relevându-se riscul eliberării toxinelor după administrarea lor. Convulsiile, de obicei generalizate, apar în aproximativ 40% din cazuri, în special în legătură cu hiponatremia sau azotemia severă sau secundare modificărilor structurale ale creierului (infarct), consecinţă a microangiopatiei trombotice. Utilizarea rezonanţei magnetice este mai relevantă decât CT în detectarea leziunilor. În general, convulsiile răspund la administrarea i.v. de diazepam (0,1-0,2 mg/kg/doză), urmată de administrarea de fenitoin 10-15 mg/kg. Se va controla nivelul fenitoinei libere în sânge, având în vedere că azotemia scade capacitatea ei de legare de proteinele serice. Starea de rău convulsiv reclamă administrarea de fenobarbital în perfuzie continuă şi ventilaţie mecanică.

Controlul azotemiei. Asocierea insuficienţei renale, catabolizarea şi reabsorbţia sângelui din tractul gastrointestinal pot duce la creşterea concentraţiei ureei peste 50 mg/dl/zi. Oprirea diareei şi vărsăturilor şi nutriţia parenterală totală pot limita azotemia.

Dializa se efectuează precoce la 24 ore de oligurie sau anurie, la uree de 150 mg/dl, cu hiperhidratare severă, hiperpotasemie marcată, encefalopatie sau alte semne grave de uremie. Dializa peritoneală este preferată hemodializei la sugar şi copilul mic, deoarece accesul în cavitatea peritoneală este mai uşor şi îngrijirile sunt minimale. Studiile efectuate nu au arătat rolul benefic al administrării de heparină, fibrinolitice, plasmă proaspătă sau al plasmaferezei. În formele atipice de SHU, în special cu simptomatologie neurologică, unii autori au arătat că plasmafereza poate fi de ajutor.

Tratamentul cu prostaciclină, antioxidante sau cu acid tricarboxilic (Aurin) au fost încercate, dar fără a fi convingătoare.

Transplantul renal este controversat, deoarece este posibilă apariţia recurenţelor de SHU şi dificultăţilor de a constata dacă recurenţa este legată de rejet sau de toxicitatea ciclosporinei.

Nutriţia. Atunci când diareea şi vărsăturile au fost rezolvate, nutriţia enterală va fi reluată. Dacă pacientul este deja în program de dializă, utilizarea mixturilor de aminoacizi nu este necesară şi este nejustificat de scumpă. În situaţiile de colită severă, gangrenă intestinală sau perforaţie (uneori colectomie) se va utiliza nutriţia parenterală totală. În privinţa cantităţii de proteine se recomandă o cantitate de 2-3 g/kg în efortul de a menţine balanţa azotului pozitivă. Copiii cu IRA după SHU au de obicei un nivel înalt al trigliceridelor; în situaţia în care concentraţia lor este peste 175 mg/dl, lipoprotein lipaza este saturată şi se recomandă administrarea de grăsimi pentru a preveni deficienţa de acizi graşi esenţiali (0,5 g/kg de 3 ori/săptămână).

Prognostic. Semnele de prognostic nefavorabil sunt: vârsta peste 18 luni, durata anuriei iniţiale peste 8 zile, polinucleoza peste 20 000/mm^3 în faza iniţială, formele atipice, numărul crescut de schizocite, hemoglobinuria, severitatea trombocitopeniei,

manifestările neurologice, HTA persistentă, necroza corticală renală.

Înaintea introducerii dializei, un mare număr de copii cu SHU decedau în special prin supraîncărcare de volum, tulburări metabolice şi uremie. Introducerea precoce a dializei a îmbunătăţit prognosticul bolii cu scăderea marcată a mortalităţii. Rămâne o rată mare a mortalităţii în formele postdizenterice (Shigella dysenteriae tip I).

Principiile generale ale dializei extrarenale

Scopul dializei este de a înlătura toxinele endo- şi exogene şi de a menţine echilibrul hidroelectrolitic şi acidobazic. Dializa peritoneală acută este preferată la copil datorită uşurinţei accesului la nivelul peritoneului, a simplităţii manevrelor şi a faptului că nu necesită un personal specializat. În situaţia în care copilul este instabil hemodinamic, la care hipotensiunea arterială împiedică efectuarea hemodializei în condiţii bune, acesta beneficiază de dializa peritoneală.

Indicaţiile pentru dializa acută la pacienţii cu IRA nu sunt absolute, decizia folosirii dializei depinde de rapiditatea instalării, de durata şi severitatea afecţiunii de bază. De multe ori este mai puţin importantă concentraţia ureei sau creatininei pentru momentul în care se instalează dializa. Indicaţiile de începere ale dializei acute sunt prezentate în tabelul 11.XVIII.

TABELUL 11.XVIII

INDICAŢII PENTRU DIALIZA ACUTĂ EXTRARENALĂ

Supraîncărcare de volum	*Modificări hidroelectrolitice şi acidobazice*	*Toxine endogene*
Edemul pulmonar Insuficienţa cardiacă congestivă HTA refractară Imposibilitatea unei nutriţii adecvate Oliguria apărută recent după operaţii pe cord deschis	Hiperpotasemia (> 7 mEq/l) Hipo- sau hipernatremia severe Hiperfosfatemia Acidoza (pH 7,2 sau < 7,3 cu hiperpotasemie) *Erori de metabolism* *Hiperamoniemie*	Uremia (prurit, pleurite, pericardite, manifestări neurologice) Hiperuricemii *Toxine exogene:* litiu, brom, salicilaţi, etanol, metanol, etilenglicol, aminoglicozide

Dializa peritoneală

Dializa peritoneală este un proces relativ puţin eficient pentru îndepărtarea soluţiilor cu greutate moleculară mare din cauza rezistenţei filmului fluid în acest sistem. Suprafaţa peritoneului raportată la greutatea corporală este crescută la copii (de aproximativ 2 ori) faţă de adulţi, conducând la echilibrarea rapidă şi eficientă a soluţiei. Ca urmare a acestui fapt apar câteva elemente de conduită practică:

– Clearance-ul ureei este crescut chiar în condiţiile folosirii unei cantităţi mici de soluţii de dializat.

– Schimbul de lichide nu se va efectua utilizând timpi prelungaţi de păstrare a dializatului în peritoneu.

– Se va utiliza un dializat cu concentraţie scăzută de glucoză, fie un timp de contact scăzut.

Coeficientul transferării în masă a diferiţilor solvenţi în peritoneu (uree, creatinină, glucoză) are valori similare dacă raportarea se face la suprafaţa corporală la copil şi adult. În privinţa transferului de proteine, se constată creşterea pierderilor proteinelor totale mai mare la copil. Se consideră ca factorii determinanţi în eficacitatea dializei peritoneale: factori membranari (aria peritoneului, dimensiunile şi numărul porilor capilari), factori vasculari (coeficientul de scurgere a sângelui în capilarul peritoneal, volumul sângelui splanhnic), soluţii (dimensiunile, configuraţia soluţiilor, gradientul osmotic, concentraţia), factori legaţi de dializă (volum, timp de staţionare, compoziţie). Agentul osmotic folosit aproape universal la copii este glucoza, care are însă o serie de dezavantaje legate de rapida metabolizare cu pierderea gradientului osmotic, ceea ce duce la reducerea ultrafiltratului. În plus, prezenţa glucozei în dializant este urmată de hiperglicemie, care stimulează secreţia de insulină cu hiperlipemie, şi obezitate. Au fost încercaţi, dar nu încă folosiţi, polimeri de glucoză şi aminoacizi. La copii, soluţia de dializă conţine o concentraţie relativ mare de lactat (40 mEq/l) pentru evitarea acidozei.

Soluţia de dializă conţine: Na: 132-136 mEq/l, Cl: 102-108 mEq/l, calciu: 3-3,3 mEq/l, în caz de hipercalcemie severă se va folosi dializat fără calciu, acetat: 38-45 mmol/l, dextroză anhidră: 83 mmol/l, Mg: 1-1,5 mEq/l. Se adaugă K, 2 mEq/l, numai dacă potasiul seric este sub 4 mEq/l. Se folosesc 3 concentraţii de glucoză (1,5%, 2,5%, 4,25%). Se începe dializa peritoneală cu 1,5%.

Volumul de dializant la copil este mai mic decât la adult. La copil volumul este de 40-50 ml/kg (la nou-născut se folosesc şi volume mai mici). Se începe cu 20 ml/kg pentru a observa disconfortul pacientului, modificările cardiorespiratorii, apoi volumul va fi crescut cu 5 ml/kg până la 60-100 ml/kg la sugar. Timpul afectat unui ciclu este de 30-60 minute (5 minute umplere, 15 minute golire, 10-40 minute stază peritoneală). Concentraţia de glucoză este ajustată pentru a oferi cantitatea dorită de lichid ce trebuie înlocuită. În cazul dializei peritoneale continue timpul de stază peritoneală poate fi extins până la 2-3 ore. În timpul primelor 3 cicluri de dializă se adaugă 500 U.I. heparină/litru de dializant. La început, deoarece avem foarte frecvent hiperpotasemie, nu se introduce K, dar după 3-6 cicluri se vor administra 3 mEq/l. La pacienţii comatoşi se instituie aspiraţie gastrică şi se evacuează stomacul pentru a preveni aspirarea în căile respiratorii.

Contraindicaţiile dializei peritoneale sunt: infecţii sau malformaţii (defecte) ale peretelui abdominal, distensie intestinală, perforaţie, aderenţă, rezecţii, comunicări între cavitatea toracică şi abdominală. Contraindicaţii relative sunt: obezitatea şi hipotensiunea.

În timpul dializei peritoneale vor fi monitorizate balanţa lichidelor şi electroliţilor (Na, K, Ca, Mg), greutatea, semnele vitale, numărul de leucocite, culturile în primele zile sau dacă apar semne de infecţie.

Cele mai frecvente **complicaţii** ale dializei peritoneale acute sunt următoarele:

a) mecanice: durere (postiritaţie diafragmatică), sângerări, obstrucţie (fibrină, cheag de sânge), pierderea cateterului;

b) inflamatorii: infecţii, peritonită (bacteriană, fungică, alergică, chimică), hepatită;

c) metabolice: hiperglicemie, hipopotasemie, pierderea de proteine, hipernatremie, alcaloza metabolică;

d) pulmonare: reducerea capacităţii vitale, atelectazie bazală, pleurezie, edem pulmonar acut;

e) cardiovasculare: hipertensiune arterilaă (HTA), insuficienţă cardiacă congestivă, hipotensiune.

Cea mai frecventă şi periculoasă complicaţie este peritonita. În cazul dializei acute ea apare dacă dializa este prelungită şi cateterul este folosit mai mult de 3-4 zile. Ea poate fi suspectată când dializantul conţine mai mult de 100 leucocite/mm^3. Peritonita precoce răspunde bine la tratament intraperitoneal cu antibiotice pentru 7-14 zile. Dacă se impune reînceperea dializei se inseră un nou cateter.

Hemodializa

Principiile hemodializei la copii se bazează pe: 1) relaţia dintre clearance-ul ureei (Cl uree) sanguine şi fluxul sanguin şi 2) relaţia dintre debit şi rata ultrafiltrării.

În realizarea hemodializei acute se vor urmări, ca parametri:

A. Dializorul şi liniile de sânge: volumul circulant trebuie să fie sub 8 ml/kg.

B. Debitul sanguin necesar se calculează după un grafic de debit al clearance-ului ureei pentru a obţine un clearance al ureei de 3 ml/min/kg. În mod obişnuit şedinţa durează 3-4 ore. În cazul primei şedinţe de hemodializă sau dacă nivelul ureei este peste 100 mg/dl este mai bine să se aleagă un debit care va duce la un clearance al ureei de 1,5-2 ml/min/kg. Dacă debitul sanguin este prea mic apare riscul coagulării sanguine în timpul dializei. Din acest motiv se recomandă reducerea şedinţei de la 3-4 ore la 2 ore, dar cu menţinerea unui clearance al ureei de 3 ml/min/kg.

C. Compoziţia dializantului este legată de statusul electrolitic al pacientului: concentraţia de Na din dializant trebuie să fie egală cu nivelul Na seric al pacientului, concentraţia optimă este de 140 mEq/l, iar a K, în funcţie de nevoile clinice, optim 3-4 mEq/l (în caz de hiperpotasemie se va scădea la 1-2 mEq/l). De obicei bicarbonatul (30 mEq/l) este tamponul de elecţie. Concentraţia optimă a calciului este 3,5 mEq/l, a glucozei 100-200 mg/dl.

D. Rata ultrafiltratului: de regulă extragerea de lichid în timpul şedinţei nu trebuie să depăşească 5% din greutatea corporală.

Indicaţiile hemodializei: utilizată la început numai în IRA şi IRC (insuficienţă renală cronică), hemodializa şi-a extins treptat indicaţiile şi în alte afecţini (tabelul 11.XIX). Sunt situaţii în care este de neînlocuit: la politraumatizaţi sau la cei la care IRA survine după intervenţia chirurgicală pe abdomen.

Experienţa clinică arată că este indicat ca bolnavul să fie dializat cât mai precoce în cazul IRA. În situaţiile în care după tentativa de „forţare" a diurezei cu manitol (pericol de hipervolemie şi edem

TABELUL 11.XIX

INDICAŢIILE HEMODIALIZEI

Intoxicaţii acute: Barbiturice: barbital, fenobarbital, amobarbital, ciclobarbital, pentobarbital, secobarbital	
Sedative: glutetimid, difenilhidantoin, imipramină, amitriptilină, carbamat, primidonă, meprobamat, paraldehidă	
Analgezice: aspirină, metilsalicilat, dextropropoxifen	
Halogeni: brom, iod, fluor	
Alcooli: etanol, metanol, etilenglicol	
Metale: stronţiu radioactiv, calciu radioactiv, Mg, As, complex BAL-Hg	
Antibiotice: streptomicină, kanamicină, vancomicină, penicilină, sulfamide, tetraciclină, cloramfenicol, nitrofurantoin, hidrazidă, cicloserină, polimixină, neomicină, cefalin	
Altele: tiocianat, anilină, acid boric, acid cromic, dicromat de potasiu, digoxin, dextroamfetamine, amoniac, citrat, lactat, tritium, clorat, chinidină, crezol	
IRA: Necroză tubulară renală	**IRC:** Pielonefrită cronică
Glomerulonefrită acută severă	Glomerulonefrită cronică
LES	Sindrom nefrotic
IRA post-partum	Boală polichistică renală
Sindrom hepatorenal	Boală chistică medulară
Sindrom de strivire	**Altele:** Dezechilibre severe electrolitice
Oligurie postoperatorie	Edeme refractare
Reacţii transfuzionale	Insuficienţă cardiacă congestivă
Vasculite	Psoriazis, schizofrenie

pulmonar acut – EPA) sau cu furosemid (administrarea i.v. în doze crescute este toxică pentru nervul acustic), în primele 24-48 ore de oligoanurie, nu au fost obţinute rezultate, este necesară începerea dializei sau hemodializei.

Criteriile de începere precoce a hemodializei (unii o numesc „profilactică") sunt: prezenţa manifestărilor clinice ale uremiei, hiperpotasemia, acidoza, hiperhidratarea, uree > 100 mg/dl, clearance de creatinină < 7-10 ml/min/1,73 m^2. Sunt situaţii în IRA în care se recomandă efectuarea dializei de urgenţă: K > 6,5 mEq/l, bicarbonat seric < 10 mEq/l, pH < 7,2, uree sanguină > 150 mg/dl, creatinină serică > 10 mg/dl, stare de hiperhidratare, edem pulmonar acut, encefalopatie uremică, pericardită, sindrom hemoragipar.

Contraindicaţiile pentru aplicarea tratamentului prin hemodializă în IRA sunt starea de şoc, alergia la heparină, diateza hemoragică. În ultimele două situaţii se poate aplica dializa peritoneală.

Complicaţiile hemodializei acute sunt convulsiile legate de dezordinile hidroelectrolitice în special legate de Na, urmate de hipotensiune arterială legată de volumul sanguin redus şi hipotermie. Alte complicaţii sunt: cefalee, greţuri, vărsături, astenie, confuzie, comă, aritmii, hemoliză, reacţii anafilactice, sângerări, tromboze, embolii, ocluzie venoasă, infecţii. Aceste complicaţii pot fi evitate prin scăderea timpului de dializă şi a debitului sanguin, creşterea concentraţiei de sodiu dializat şi/sau administrarea de manitol 0,5-1 g/kg.

Bibliografie

BARRATT MARTIN T., ELLIS D. AVNER: Pediatric Nephrology, ed. a 3-a. Williams and Wilkins, 1996.

BEHRMAN R.E., KLIEGMAN R.M., JENSON H.B.: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 16-a. W.B. Saunders Co., 2000.

FELD L.G., CACHERO S., SPRINGATE J.E.: Fluid needs in acute renal failure. Pediatr. Clin. North Am. 1990; 37(2): 337-350.

FIVUSH B.A., PORTER C.C.: Pediatric Dialysis Therapy. In Solez K., Racusen L.C. (eds.): Acute renal failure. Marcel Dekker, New York, 1991, p. 417-431.

FITZPATRICK M.M., SHAN V., TROMPETER R.S. şi colab.: Long term renal outcome of childhood haemolytic uremic syndrome. Br. Med. J. 1991; 303:489-492.

FITZPATRICK M.M., WALTERS M.D.S., TROMPETER R.S. et al: Atypical (non diarrhea associated) haemolytic uremic syndrome in childhood. J. Pediatr. 1993; 122: 532-537.

GELLIS, KAGAN: Current Pediatric Therapy, 1996.

HANNA J.D., CHAN J.C.M., GILL J.R.: Hypertension and the kidney. J. Pediatr. 1991; 118(3):327-340.

JAMESON M.D., WIEGMANN T.B.: Principles, uses and complications of hemodialysis. Med. Clin. North Am. 1990; 74(4):945-959.

KAPLAN B.S.: Hemolytic uremic syndrome in children. Curr. Opin. Pediatr. 1992; 4:254-258.

LINTON A.L., CUMMING A.D.: Acute renal failure in sepsis. In Solez K., Racusen L.C. (eds.): Acute renal failure. Diagnosis, treatment and prevention. Marcel Dekker, New York, 1991, p. 87-91.

MARTIN D.L., MACDONALD K.L., WHITE K.E., SOLER J.T., OSTERHOLM M.T.: The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome. New Engl. J. Med. 1990; 323:1161-1167.

NEVINS T.E., MAUER S.M.: Infant hemodialysis. In Nissenson AR (ed.): Dialysis therapy. Hanely and Balfus, Philadelphia, 1992, p. 349-352.

URSEA N.: Rinichiul artificial şi alte mijloace de epurare extrarenală. Fundaţia Română a medicului, Bucureşti, 1997.

INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ

Ovidiu Brumariu

Definiţie. Insuficienţa renală cronică (IRC) reprezintă un moment evolutiv al unei afecţiuni renale

caracterizat prin pierderea treptată şi ireversibilă a funcţiilor renale, şi exprimată prin scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG). Rezerva funcţională renală este foarte mare, riscul IRC apărând atunci când numărul nefronilor reziduali scade sub 50% din total, corespunzând unei RFG sub 80% din valoarea normală. Un singur rinichi, normal structural este capabil de a executa o funcţie de epurare normală.

Clasificare. IRC evoluează în 4 stadii, elementul de referinţă fiind RFG.

Stadiul I este o IRC precoce („early renal failure"): RFG este cuprinsă între 50-80% din normal.

Stadiul II caracterizează o IRC cu azotemie fixă („chronic renal insufficiency"), în care RFG reprezintă 25-50% din normal. Pacienţii pot fi asimptomatici, dar se poate instala o întârziere în creştere, pot apărea microalbuminuria şi acidoza metabolică.

Stadiul III semnalează un faliment al funcţiei renale („chronic renal failure"): RFG este cuprinsă între 10-25% din normal. În această fază sunt foarte bine conturate principalele sindroame ale IRC: 1 anemia, 2 osteodistrofia renală, 3 hipertensiunea (HTA), 4 acidoza metabolică.

Stadiul IV este stadiul final al IRC („end stage renal disease"): scăderea RFG sub 10% din normal, iar pacienţii prezintă complexul multisimptomatic cunoscut sub numele de uremie.

Epidemiologie. Incidenţa IRC apreciată după registrele de dializă şi transplant este variabilă. În medie se consideră că ar fi 11 cazuri la 1 milion de locuitori.

Etiologie. Afecţiunile care pot ajunge în faza de IRC sunt cuprinse în tabelul 11.XX.

Se poate afirma că în prima decadă de viaţă majoritatea cazurilor de IRC sunt determinate de anomalii structurale congenitale şi nefropatia de reflux. Ulterior, spre sfârşitul primei decade şi în decada a 2-a IRC este rezultatul glomerulonefritelor sau al bolilor sistemice.

Progresia bolilor renale spre IRC. Observaţiile clinice şi studiile experimentale au demonstrat că, în anumite împrejurări, o afecţiune renală câştigată, aparent stabilizată, sau congenitală poate prezenta o afectare treptată a funcţiei glomerulare, evoluând spre o insuficienţă renală terminală. Aceste date demonstrează că agresiunea iniţială declanşează mecanisme adaptative ale nefronilor restanţi. La rândul lor, acestea sunt însoţite de modificări locale, care au drept consecinţă alterarea altor nefroni, provocând astfel un cerc vicios care duce la un faliment al funcţiei renale exprimate histologic printr-o glomeruloscleroză difuză. Mecanismul producerii glomerulosclerozei nu a fost descifrat complet, totuşi au fost găsiţi anumiţi factori implicaţi care pot fi trataţi şi, prin aceasta, se poate încetini progresia bolilor spre IRC terminală.

TABELUL 11.XX

ETIOLOGIA INSUFICIENŢEI RENALE CRONICE LA COPIL (după S.J. Wassener)

1. Glomerulonefrite cronice (GNC)
   - glomeruloscleroza focală
   - GN membranoproliferativă
   - GN membranoasă
   - sindromul Goodpasture
2. Pielonefrite şi nefropatii obstructive
3. Boli congenitale/ereditare
   - afecţiuni obstructive congenitale
   - displazii, disgenezii, agenezii renale
   - sindromul Alport
4. Boli metabolice
   - amiloidoza
   - nefropatia urică
   - cistinoza
5. Vasculite
   - lupusul eritematos sistemic (LES)
   - purpura Schönlein-Henoch
   - poliarterita nodoasă (PAN)
6. Sindromul hemolitic şi uremic
7. Boala chistică renală
8. Anemii hemolitice (drepanocitoză)
9. Nefrita interstiţială
10. Boli vasculare renale
11. Alte cauze rare: malignităţi, traumatisme, sindrom nefrotic familial, diabet zaharat etc.

1. *Hipertensiunea arterială.* HTA sistemică întâlnită frecvent în afecţiunile renale poate fi consecinţa modificărilor structurale renale, dar poate contribui la rândul ei la inducerea de noi leziuni, care să amplifice leziunile iniţiale. Creşterea presiunii sanguine sistemice determină creşterea presiunii în artera eferentă şi măreşte presiunea de filtrare glomerulară în nefronii restanţi. Presiunea intraglomerulară poate creşte şi în absenţa HTA sistemice, fiind considerată un fenomen adaptativ al nefronilor restanţi. Datele experimentale au observat o creştere a procesului de glomerulosclerozâ, direct proporţional cu creşterea presiunii glomerulare, remarcându-se totodată rolul protector al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei împotriva progresiei sclerozei renale. Acest rol benefic s-ar datora atât scăderii presiunii intraglomerulare (dilataţia arte-

rei aferente), cât mai ales efectului de inhibiţie a acţiunilor angiotensinei II asupra celulelor endoteliale şi mezangiale. Stresul mecanic pulsatil, consecinţă a presiunii intraglomerulare, exercitat asupra celulelor endoteliale şi mezangiale renale are drept consecinţă secreţia în exces a unor substanţe ca: endotelinele, factorul de creştere derivat plachetar (PDGF), factorii α şi β de transformare a creşterii (TGF α şi β), factorul de creştere insulin-like 1, factorul de creştere epidermal, factorul de creştere tumoral (TNFα), interleukinele 1 şi 6 (IL-1, IL-6). Aceşti factori sunt responsabili de hiperplazia, hipertrofia glomerulară şi, în ultimă instanţă, de accentuarea procesului de scleroză. Eliberarea acestor factori poate fi declanşată şi de anumite modificări locale: creşterea cantităţii de O_2 reactiv, alterarea metabolismului fosfatului şi al amoniului, hiperlipidemia, hipercoagulabilitatea, depunera mezangială de macromolecule (fig. 11.18).

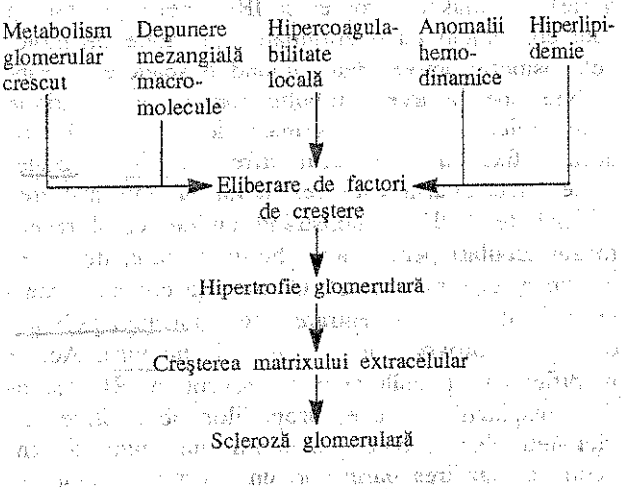


Fig. 11.18 – Schema ipotetică a intervenţiei factorilor de creştere în glomeruloscleroză.

2. *Hiperlipidemia.* S-a remarcat că glomeruloscleroza are unele elemente histologice asemănătoare leziunilor din ateroscleroză. Modelele experimentale au demonstrat că nivelele crescute de colesterol determină acumulări de macrofage, ce devin surse de citokine care accelerează producerea glomerulosclerozei. Efectul direct citotoxic al lipoproteinelor cu densitate joasă asupra celulelor mezangiale amplifică procesul de scleroză glomerulară. Alţi factori care pot accentua procesul de scleroză glomerulară sunt vâscozitatea sanguină crescută şi fenomenele de coagulare locală. Rezultă că, indiferent de cauză, imediat ce alterarea funcţiei renale a atins un prag critic, progresul spre insuficienţă renală terminală continuă prin mecanisme incomplet elucidate. Descifrarea acestor mecanisme ar putea oferi clinicianului posibilităţi terapeutice de stabilizare a acestor fenomene.

Manifestări clinice. Mecanismele compensatorii dezvoltate în nefronii restanţi caută să menţină echilibrul metabolic al organismului la parametri normali. Pe măsura scăderii RFG apar unele semne clinice, care se accentuează, astfel că, în stadiul final, când mecanismele adaptative sunt depăşite, să se contureze o constelaţie de anomalii biochimice, metabolice şi clinice cunoscute sub numele de uremie. Vom încerca descrierea principalelor sindroame care caracterizează IRC.

1. Creşterea şi dezvoltarea copilului cu IRC. Încetinirea creşterii este direct proporţională cu durata bolii şi invers proporţională cu vârsta de debut. Factorii determinanţi ai retardului staturoponderal sunt cuprinşi în tabelul 11.XXI.

TABELUL 11.XXI

FACTORI PATOGENICI DETERMINANŢI AI RETARDULUI STATUROPONDERAL LA COPILUL CU INSUFICIENŢĂ RENALĂ CRONICĂ

Osteodistrofia renală
Alterări endocrine
Tulburări ale metabolismului hidroelectrolitic şi acidobazic
Anemia
Malnutriţia protein-calorică

Malnutriţia protein-calorică este unul din factorii cei mai importanţi în producerea falimentului creşterii. Anorexia se instalează precoce în IRC şi este consecinţa alterării gustului, a ingestiei crescute de lichide (datorat stresului psihologic şi hipostenuriei) şi a acumulărilor de produşi azotaţi. Consecinţa imediată este scăderea aportului caloric şi încetinirea ritmului de creştere. Scăderea aportului proteic impus de unele regimuri dietetice constituie, la rândul său, unul din factorii de dezechilibru nutriţional, determinant în producerea malnutriţiei.

2. Manifestări endocrine:

• *Hormonul de creştere (STH)* prezintă niveluri crescute în fazele avansate ale IRC, fiind proporţionale cu creatinina serică. Asocierea hipotrofiei staturale pledează pentru un defect în acţiunea hormonului. Este cunoscut de altfel efectul benefic al

terapiei cu hormon de creştere recombinant uman la copiii cu IRC avansată sau la cei supuşi transplantului renal.

• *Somatomedinele* pot fi scăzute în IRC, datorită malnutriţiei şi uremiei. Cercetări recente furnizează date contradictorii asupra nivelurilor somatomedinelor la copiii uremici. În IRC finală activitatea somatomedinelor este scăzută datorită unui inhibitor circulant cu greutate moleculară mică, dializabil. Alte modificări endocrine în IRC sunt sintetizate în tabelul 11.XXII.

TABELUL 11.XXII

MODIFICĂRI ENDOCRINE ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ LA COPIL

1. Hormoni hipofizari
   - STH – valori crescute
   - Somatomedine – valori crescute, normale sau scăzute
   - ACTH – valori normale
2. Hormoni tiroidieni
   - TSH – valori normale
   - T_3 – valori scăzute
   - T_4 – valori normale
3. Hormoni paratiroidieni – valori crescute
4. Insulina – valori crescute
5. Glucagon – valori crescute
6. Cortizol – valori normale

3. Tulburări metabolice:

• *Metabolismul glucidic* este caracterizat în uremie printr-o creştere a nivelului insulinei, asociat, paradoxal, cu scăderea utilizării periferice a glucozei. Acest fenomen se datorează acumulării unui peptid cu greutate moleculară mică (toxină uremică), deci dializabilă.

• *Metabolismul protidic* se alterează în fazele avansate ale IRC, caracterizându-se prin anomalii ale profilului aminoacizilor serici (tabelul 11.XXIII).

TABELUL 11.XXIII

PROFILUL AMINOACIZILOR SERICI ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ LA COPIL

Valori crescute	*Valori scăzute*
Glicină	Valină
Citrulină	Leucină
Prolină	Izoleucină
Metilhistidină	Histidină
	Tirozină

Hemodializa nu îmbunătăţeşte semnificativ valorile aminoacizilor. Scăderea aminoacizilor esenţiali impune o suplimentare a dietei copiilor cu IRC avansată. Albumina serică şi transferina sunt scăzute în special la copiii care continuă să piardă proteine pe cale urinară sau digestivă.

• *Metabolismul lipidic* este modificat în IRC şi se caracterizează prin hipertrigliceridemie, creşterea lipoproteinelor cu densitate foarte mică (VLDL) şi scăderea lipoproteinelor cu densitate mare (HDL), colesterolemie normală. Catabolismul trigliceridelor este scăzut prin reducerea activităţii lipoprotein lipazelor şi a lipazei hepatice. Dializa nu ameliorează tulburările metabolismului lipidic.

4. Tulburările metabolismului hidroelectrolitic şi acidobazic:

• *Metabolismul apei:* o primă modificare care influenţează echilibrul hidric al organismului este alterarea funcţiei de concentrare urinară. În consecinţă, copiii cu IRC sunt incapabili să concentreze urina peste 300 mOsm/l (N = 1 500 mOsm/l), ajungându-se la valori egale cu cele ale plasmei (hipostenurie). Pe măsura progresiei IRC, nefronii restanţi sunt confruntaţi cu o eliminare mai mare de molecule osmotic active, determinând o scădere a reabsorbţiei apei la nivelul tubului contort, cu o variaţie foarte mică a densităţii urinare de la o zi la alta, aceasta fixându-se în jurul cifrei de 1010 (izostenurie). Izostenuria este rezistentă la administrarea externă de ADH, demonstrând un defect al receptorilor tubulari pentru acest hormon, care, de altfel, are un nivel seric crescut. Consecinţa clinică a acestei dificultăţi de concentrare este sindromul poliuric, care poate provoca uneori enurezis nocturn. Aceste modificări sunt întâlnite mai frecvent în IRC secundare displaziilor renale, uropatiilor obstructive sau pielonefritelor cronice. La copiii mai mici, dependenţi de îngrijirea părinţilor, un aport inadecvat sau restrictiv de apă poate induce episoade de deshidratare, care pot accentua insuficienţa renală.

O altă caracteristică a metabolismului apei în IRC constă în imposibilitatea de eliminare rapidă a unei supraîncărcări lichidiene. Excesul de apă provenit din aporturi inadecvate se elimină lent, de unde şi riscul unei supraîncărcări vasculare, cu toate consecinţele ei. Retenţia de lichide este semnificativă când RFG scade sub 10% din valoarea normală. În aceste condiţii sunt posibile apariţia edemelor şi riscul producerii insuficienţei cardiace.

• *Natriul (Na):* observaţiile au arătat că, pe măsură ce rata de filtrare scade, cresc eliminările de sodiu în nefronii restanţi, crescând fracţia de excre-

ţie a Na (FeNa). Acest fenomen „magnific" de păstrare a balanţei sodiului se datorează creşterii nivelului seric al factorului natriuretic atrial. Cu toate acestea, pacienţii cu IRC supuşi unui aport excesiv de sodiu au o eliminare mai lentă a excesului sodic, determinând o creştere rapidă a lichidului extracelular cu consecinţe hemodinamice grave (hipertensiune arterială, insuficienţă cardiacă). O restricţie severă în aportul de sodiu se poate însoţi de o hiponatremie cu restrângerea spaţiului extracelular şi o scădere a perfuziei renale, a ratei de filtrare şi agravarea, în consecinţă, a insuficienţei renale.

• *Potasiul (K):* concentraţia serică a K este relativ bine reglată la majoritatea pacienţilor cu insuficienţă renală cronică până când RFG scade sub 10%/min/1,73 m^2. Pe măsură ce RFG se deteriorează, creşte fracţia de excreţie a K în nefronii restanţi. O încărcare excesivă cu K poate determina tulburări cardiace grave (vezi paragraful 8).

5. Osteodistrofia renală (ODR): prima descriere a deformărilor scheletice din IRC la copil datează din 1883. Ulterior, aceste modificări au fost descrise la toate vârstele şi cunoscute sub numele de rahitism renal sau osteodistrofie renală.

Patogeneză: caracteristica dominantă a osteodistrofiei este caracterul devastator clinic pe care îl prezintă, apărând într-o perioadă de creştere maximă a sistemului osos. Leziunile descrise pot fi consecinţa unui turnorver osos crescut datorită hiperparatiroidismului secundar (osteitis fibrosa) sau a unui turnover osos scăzut (osteomalacia sau boala adinamică a osului). Hiperparatiroidismul secundar apare la toţi pacienţii cu IRC în faza finală. Apariţia lui este determinată de retenţia de fosfaţi, sinteză insuficientă de calcitriol la nivelul rinichiului, rezistenţa scheletului la acţiunea parathormonului (PTH). Pe măsură ce RFG scade, efortul de eliminare a fosfatului în nefronii restanţi creşte, reuşind menţinerea unui nivel normal al fosforemiei. Retenţia de fosfaţi se produce în momentul când RFG scade sub 25-30% din valoarea normală. Creşterea fosforemiei determină o reducere a calciului ionizat, stimulând secreţia de PTH (fig. 11.19).

Calcitriolul (1,25-dihidroxivitamina D), cel mai activ metabolit al vitaminei D se formează prin conversia dihidroxivitaminei D la nivelul celulelor tubului contort proximal. Deficienţa de calcitriol, consecinţă a distrugerii nefronilor, permite o secreţie crescută a PTH. Efectul major al PTH este mobi-

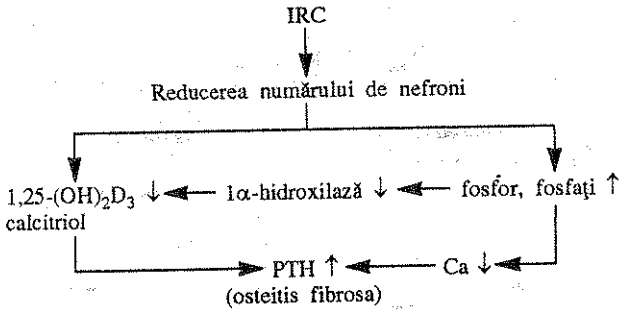


Fig. 11.19 – Schema instalării hiperparatiroidismului secundar în insuficienţa renală cronică.

lizarea calciului şi fosforului din os. Răspunsul sistemului osos la PTH este diminuat tocmai prin alterarea metabolismului vitaminei D, retenţia de fosfaţi şi tulburări ale receptorilor PTH. În unele situaţii, în perioada de creştere, când nevoile de calciu, fosfor şi vitamina D sunt crescute, un aport dietetic inadecvat poate determina o scădere a turnover-ului osos, dând naştere unei leziuni numite boala adinamică a osului sau osteomalacia. Acest aspect a fost descris şi la copiii supuşi unui program de hemodializă cronică care au primit o perioadă îndelungată chelatori pe bază de aluminiu. Bordier a formulat o evoluţie a osteodistrofiei renale în patru stadii (tabelul 11.XXIV).

TABELUL 11.XXIV

STADIILE EVOLUŢIEI OSTEODISTROFIEI RENALE
(după Bordier)

Stadiu	*Calciu seric*	*Fosfor seric*	*PTH*	*Observaţii*
I	N	N	↑	
II	↓	↑	↑↑	Rahitism renal
III	N	↑↑	↑↑↑	Osteitis fibrosa
IV	↑	↑↑	↑↑	– activitate autonomă a paratiroidei – calcificări metastatice în ţesuturi

Manifestările clinice sunt la început vagi şi pot trece neobservate. Vârsta medie de apariţie este între 5-10 ani, uneori chiar mai devreme la copiii cu leziuni renale congenitale. Semnele clinice sunt precedate de modificările biochimice şi radiologice (tabelul 11.XXV).

Date de laborator: calciul seric este în mod obişnuit scăzut, necesitând utilizarea soluţiilor cu concentraţie crescută de Ca (peste 3,5 mEq/l) în timpul

TABELUL 11.XXV

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE OSTEODISTROFIEI RENALE LA COPIL

Semne clinice	*Observaţii*
1. Întârzierea creşterii	
2. Dureri osoase	– coloană, coapsă, genunchi, gleznă – se accentuează la schimbarea poziţiei
3. Epifizioliza: mers legănat, limitare dureroasă, imposibilitatea mersului	– epifize femurale, tibiale şi oasele antebraţului
4. Deformări osoase (bră(ări rahitice, craniotabes, mătănii costale, genu valgus, picior varus)	– precizarea diagnosticului: radiologic
5. Hipotonie musculară (dificultăţi la mers, la pieptănat, spălatul dinţilor)	
6. Calcificări extrascheletice (la nivelul ochiului, periartrită calcifiantă, calcificări pulmonare şi vasculare)	

dializei. Hipercalcemia poate fi expresia unui hiperparatiroidism secundar şi a administrării produselor de Ca şi vitamina D. La pacienţii supuşi hemodializei trebuie utilizate soluţii de Ca cu concentraţie sub 2,5 mEq/l.

Fosforul este normal sau chiar redus în formele moderate de insuficienţă renală. Când RFG scade sub 30 ml/min/1,73/m^2 se poate înregistra o creştere a nivelelor de fosfor (vezi tabelul 11.XXIV), ceea ce impune restricţia dietetică şi tratamentul cu chelatori.

Fosfataza alcalină corespunde severităţii leziunilor histologice şi este un marker al terapiei cu calcitriol.

Hormonul paratiroidian (PTH) poate prezenta niveluri crescute în cazul unui turnover osos crescut (osteitis fibrosa). Dimpotrivă, în boala adinamică a osului se poate înregistra un nivel normal sau uşor crescut (vezi tabelul 11.XXIV).

Examenul radiologic evidenţiază o creştere a resorbţiei osoase în regiunile subperiostice ale corticalei osoase (falange, capătul distal al claviculelor, ischion şi pubis). La copiii mai mici, sub vârsta de închidere a cartilajului de creştere, se pot observa la regiunile metafizoepifizare distale ale oaselor antebraţului leziuni asemănătoare rahitismului comun. La nivelul cortexului oaselor lungi se pot remarca liniile lui Looser (pseudofracturi) sub forma unor linii radiotransparente orientate perpendicular pe lungimea osului.

Densitometria şi scintigrafia osoase sunt metode moderne neinvazive de investigaţie a leziunilor osoase (vezi capitolul 6, „Rahitismul şi dezvoltarea osoasă la copil").

Biopsia osoasă este o metodă de investigaţie la care se recurge extrem de rar.

6. Modificări hematologice:

• *Sindromul anemic* este unul din semnele cardinale, severitatea lui fiind corelată cu stadiul IRC. Anemia accentuează senzaţia de oboseală şi scade toleranţa la efort a copilului. Necorectarea ei determină, alături de alţi factori, întârzieri în creşterea copilului. Etiologia este multifactorială: deficienţa în producerea eritropoietinei, scăderea duratei de viaţă a eritrocitelor, inhibarea eritropoiezei prin acumularea produşilor toxici, carenţa de Fe, acid folic şi alte oligoelemente. Anemia este normocromă, normocitară şi aregenerativă.

• *Modificările plachetare şi ale coagulării sanguine* se manifestă prin tendinţa de sângerări prelungite şi hemoragii care apar în stadiile avansate ale IRC. Ele se datorează tulburărilor de agregabilitate şi eliberare de factor 3 plachetar. O secreţie crescută de prostaciclină (antiagregant plachetar) poate accentua sindromul hemoragipar prin interferenţă în timpul plachetovascular al coagulării. Corecţia parţială prin hemodializă a acestor anomalii sugerează că ele ar putea fi provocate de un factor plasmatic dializabil. În unele cazuri sindromul hemoragipar poate fi accentuat de alterarea factorului von Willebrand, corijabil cu administrarea de desmopresină.

7. Tulburări gastrointestinale. Tractul gastrointestinal şi organele asociate sunt afectate în fazele avansate ale IRC. Cel mai frecvent, aceste tulburări constau în greţuri, vărsături, anorexie, sângerări digestive. Ele pot apărea când ureea depăşeşte nivelul de 0,80 g/l. Sângerările digestive pot avea ca substrat gastrita uremică, ulcerul peptic, angiodisplazia gastrică, leziunile necrotice şi ulcerative ale intestinului. Bolnavii uremici pot prezenta un grad de malabsorbţie. Sinteza serinelor la nivelul ficatului este diminuată. În ultimii ani au fost descrise cazuri de ascită la uremici în afara unei suferinţe hepatice sau a afectării peritoneale. A fost exclusă o cauză inflamatorie, deşi lichidul de ascită este bogat în pro-

teine. Diureticele şi hemodializa nu au nici o influenţă, patogeneza rămânând obscură.

8. Tulburări cardiovasculare:

• *Hipertensiunea arterială în IRC* este mediată la început de sistemul renină-angiotensină. Pe măsura progresiei bolii creşterea volumului circulant devine un factor important în patogeneza HTA.

• *Pericardita* a fost considerată a fi o complicaţie care apare la copiii în faza avansată de IRC. Introducerea echocardiografiei în monitorizarea bolnavilor cu IRC a permis depistarea pericarditei mai precoce. Lichidul pericardic poate fi fibrinos, serofibrinos, iar ocazional (la hemodializaţii cronici) hemoragic.

Patogeneza este neclară. Factorii implicaţi în producerea pericarditei sunt: toxinele uremice, creşterea volumului circulant, uneori infecţii virale. Utilizarea heparinei în tehnica hemodializei poate produce pericardită hemoragică la aceşti bolnavi.

Manifestările clinice includ febră, dureri precordiale şi frecătură pericardică (pericardită uscată). După acumularea de lichid aceste semne dispar, instalându-se dispneea, iar zgomotele cardiace scad în intensitate (vezi capitolul 9, „Bolile aparatului cardiovascular). Tamponada cardiacă se poate instala în special la bolnavii supuşi hemodializei cronice.

Diagnosticul este precizat prin echocardiografie şi radiografie toracică.

Pericardita constrictivă apare foarte rar la copiii uremici, diagnosticul fiind confirmat prin tomografie computerizată.

• *Funcţia miocardică* este afectată la copilul uremic, toleranţa la efort scăzând semnificativ. Cardiomiopatia uremică apare în fazele avansate de IRC, putând genera o insuficienţă cardiacă congestivă. Factorii implicaţi în producerea ei sunt: anemia severă, creşterea volumului circulant, HTA şi toxinele uremice. Hemodializa cronică şi corectarea sindromului anemic îmbunătăţesc performanţa miocardică.

Incidenţa tulburărilor de ritm este scăzută la copil. Cel mai frecvent, aceste tulburări sunt produse de creşterea nivelului potasiului seric.

9. Tulburări neurologice. Neuropatia periferică mixtă (senzorială şi motorie) este descrisă foarte rar la copilul uremic. Afectează de obicei segmentele distale ale membrelor şi se caracterizează prin parestezii, crampe musculare, pierderea sensibilităţii cu diminuarea reflexelor osteotendinoase. Efectul hemodializei este variabil, uneori putându-se înregistra o recuperare parţială.

Sugarii care sunt afectaţi de IRC prin afecţiuni renale congenitale pot prezenta în caz de supravieţuire o encefalopatie progresivă caracterizată prin întârzierea achiziţiilor motorii, microcefalie, convulsii mioclonice, disfuncţii cerebeloase şi retard mintal. Patogeneza este obscură, dar toxinele uremice şi malnutriţia par a juca un rol important.

10. Imunitatea în IRC. Apărarea antiinfecţioasă este scăzută în fazele avansate de boală. Cele mai frecvente modificări întâlnite sunt limfopenia fără modificarea raportului T-helper şi T-supressor, un răspuns inadecvant al PMN la infecţia bacteriană şi o insuficienţă a funcţiei receptorilor Fc macrofagici, explicând infecţiile frecvente ce apar în formele avansate de IRC.

Evaluarea pacientului cu IRC. În multe cazuri momentul diagnosticului este tardiv, necunoscându-se boala renală iniţială. În asemenea împrejurări, IRC poate fi sugerată de tulburări digestive: vărsături – uneori sanguinolente, greţuri, inapetenţă, dureri abdominale nesistematizate (gastrită uremică), insuficienţă de creştere cu sau fără modificări osoase şi hipotonie musculară (rahitism renal), anemie normocromă, normocitară, aregenerativă, cronică, dispnee fără suport clinic (acidoză metabolică).

În asemenea situaţii se pot recomanda examene de laborator care să contureze diagnosticul: hemoleucogramă, uree, creatinină, calciu, fosfor, fosfataze alcaline serice, ionogramă (sodiu, potasiu, rezerva alcalină), radiografie pulmonară şi echografie renală. Este de remarcat că uneori pacientul se prezintă la medic pentru o afecţiune infecţioasă intercurentă, iar aceste semne evocatoare pot fi discrete şi mascate de simptomatologia acută a pacientului.

Diagnosticul etiologic este dificil, dar uneori unele date anamnestice, clinice şi de laborator pot sugera boala de bază:

1. o afecţiune renală cronică familială (ADPKD, ARPKD, sindrom Alport) (vezi „Displazia şi boala chistică renală");
2. infecţii urinare recidivante (pielonefrită cronică, uropatii obstructive);
3. proteinurie, hematurie, cilindri hematici în sedimentul urinar, hipostenurie (GNC);
4. jet urinar întrerupt, glob vezical, masă abdominabilă palpabilă, cu contact lombar (valvă de uretră posterioară, hidronefroză). Se indică în asemenea situaţii cistografia, uneori pielografia translombară, computer-tomografia renală. Urografia este inoperantă.

În ultima fază a diagnosticului trebuie precizate funcţionalitatea renală (scintigrafie renală) şi complicaţiile existente: HTA, pericardită, cardiomiopatia uremică (radiografia toracică, examenul fundului de ochi, ECG, echocardiografia).

Tratament:

• *Tratamentul conservator: este aplicat în primele faze ale IRC.*

Tulburările de nutriţie: reclamă o raţie calorică optimă. Numărul caloriilor poate fi crescut prin adaos de hidrocarbonaţi (zahăr, gem, miere de albine, polimeri de glucoză) şi grăsimi (trigliceride cu lanţ mediu). Un aport crescut de proteine poate mări retenţia azotată, agravând simptomatologia digestivă. Din acest motiv, prima măsură a medicului practician este de a micşora aportul de proteine, uneori până la excludere. Acest lucru este o greşeală, copilul având nevoie de aport proteic de 1-1,5 g/kg corp/24 ore necesar creşterii. Proteinele administrate trebuie să aibă valoare biologică mare, conţinând aminoacizi esenţiali (lapte, ouă, carne de vită, pasăre, peşte). Deoarece laptele de vacă aduce cantităţi de fosfor crescute, se recomandă produse de lapte industrializate, cu concentraţie de fosfor redusă.

Tratamentul ODR vizează corectarea metabolismului fosfocalcic:

– hiperfosforemia: este controlată prin dietă săracă în fosfor şi administrarea chelatorilor (carbonatul de calciu). Nu sunt indicate preparatele pe bază de aluminiu;

– hipocalcemia: se corectează prin suplimentarea dietei cu calciu (500-1000 mg/24 ore Ca elemental);

– vitamina D se indică în hipocalcemii persistente, chiar după reducerea nivelului de fosfor sub 6 mg/dl. Preparatul de elecţie este $1\alpha\text{-}D_3$($1\alpha\text{-}OHD_3$). Preparatele de vitamină D utilizate la copil sunt redate în tabelul 11.XXVI.

Tratamentul sindromului anemic: transfuzia de sânge este excepţional indicată. Se administrează 5-10 ml/kg corp, lent, pentru prevenirea supraîncărcării vasculare. Tratamentul de elecţie este administrarea eritropoietinei recombinante (EPO). Tratamentul cu EPO poate fi început în perioada predialitică. Dozele de atac sunt de 50 U.I./kg de trei ori, săptămânal. În momentul atingerii unei valori hemoglobinice sau ale hematocritului corespunzătoare (12 g/dl, respectiv 35%), se trece la un regim de întreţinere de 10-20 U./kg săptămânal. Eficienţa EPO este condiţionată de un aport corespunzător de fier. În cazul unei carenţe în Fe (feritina < 30 ng/dl sau hiposideremie), se administrează preparate de fier în doză de 2-3 mg/kg/zi. Tratamentul intravenos presupune protocoale speciale.

TABELUL 11.XXVI

PREPARATE DE VITAMINĂ D UTILIZATE LA COPILUL CU INSUFICIENŢĂ RENALĂ CRONICĂ

Preparat	*Doză*	*Observaţii*
Alfa D_3 ($1\alpha\text{-}OHD_3$)	0,25-0,5 µg	se poate ↑ cu 0,25 µg/zi
Dihidrotahisterol	0,125-1,5 mg	
25-hidroxi-vit. D	1-2 ng/ kg corp	nu se metabolizează în $1,25\text{-}(OH)_2D$
Vitamina D_2	250-1 000 µg (10-50 000 U.I.)	nu se metabolizează în $1,25\text{-}(OH)_2D$

Tratamentul HTA severe: utilizează următoarele medicamente (vezi capitolul 9):

Diazoxid 5 mg/kg i.v. max. 100 mg.

Nitroprusiat de Na 0,5-8 µg/kg/min i.v. (poate produce tiocianaţi).

Nifedipin 0,2-0,5 mg/kg, maxim 10-20 mg sublingual.

Propranolol 1-3 mg/kg/24 ore.

Hidralazină 1-5 mg/kg/24 ore.

Minoxidil 0,25-1 mg/kg/24 ore, maxim 50 mg/24 ore/doză.

Captopril 0,1-0,3 mg/kg/doză, maxim 2 mg/kg/doză.

Tratamentul tulburărilor hidroelectrolitice şi acidobazice: restricţia de apă se impune în fazele finale, existând riscul supraîncărcării vasculare. În această fază se indică un aport lichidian echivalent pierderilor de lichide (urinare şi pierderi insensibile). Restricţiile de sodiu şi potasiu se impun când RFG scade sub 10% din normal. Prezenţa HTA şi/sau oliguriei impune restricţia apei şi a Na mai precoce. Din contră, unii pacienţi cu displazie renală, uropatii obstructive pot prezenta poliurie şi pierderi excesive de Na, necesitând aporturi Na şi apă suplimentare.

Hiperpotasemia poate fi controlată prin reducerea potasiului din alimente, administrarea de kayexalat (răşină schimbătoare de ioni) 1 g/kg corp/doză şi alcalinizante.

Acidoza metabolică în IRC este tratată atunci când bicarbonatul seric scade < 15 mEq/l. Se utilizează preparate de bicarbonat de sodiu administrate oral, zilnic, cu scopul de a neutraliza nivelul bicarbonatului seric.

Dozarea medicamentelor administrate în caz de IRC trebuie să țină cont de clearance-ul creatininei, altfel existând riscul acumulării medicamentoase.

• *Tratamentul IRC în faza finală.* Deoarece funcția renală este complet compromisă, tratamentul acestei faze este de înlocuire a acestor funcții prin: transplant renal, hemodializă renală și dializă peritoneală. Metoda de elecție a tratamentului IRC în stadiul final este transplantul renal. Studiile asupra transplantului renal la copiii din S.U.A. raportează o mortalitate de 4%. Deoarece transplantul în primul an de viață se soldează, încă, cu o mortalitate mare, majoritatea centrelor practică intervenția de transplant după atingerea greutății de 15 kg.

Progrese deosebite au fost obținute în domeniul dializei peritoneale și al hemodializei. Hemodializa este considerată ca o metodă excelentă de tratament pe termen lung. Indicațiile hemodializei sunt cuprinse în tabelul 11.XXVII.

TABELUL 11.XXVII

INDICAȚIILE HEMODIALIZEI ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

Tulburări digestive
Tulburări cardiovasculare
Tulburări neurologice
Uree > 2,5 g/l
Creatinină > 9 mg/dl
Potasiu > 7 mEq/l

Dializa peritoneală ambulatorie continuă („Continuous ambulatory peritoneal dyalisis" – CAPD) este o tehnică standard care utilizează ca membrană dializantă peritoneul. Accesul în cavitatea peritoneală este permis de plasarea chirurgicală a unui cateter Tenckoff. Ședințele se pot face de 3-5 ori pe zi, având avantajul unei tehnici simple, mai bine suportate, permițând pacientului o mobilitate mai mare, nefiind legat de centrul medical. O alternativă a CAPD este dializa peritoneală ciclică continuă („Cyclic continuous peritoneal dyalisis" – CCPD) care se practică în special noaptea, permițând o activitate normală în cursul zilei și o micșorare a numărului de manevrări ale cateterului (diminuează riscul peritonitei). Copiii incluși în programul de dializă cronică trebuie supravegheați din punct de vedere psihologic pentru integrare socială. Dializa în IRC permite bolnavului să fie inclus pe o listă de așteptare în vederea transplantului renal.

Prognostic. Dezvoltarea tehnicilor de dializă și transplant au îmbunătățit prognosticul la distanță al IRC. Deși recuperarea deficitului staturoponderal nu se mai produce, totuși, pacienții cu IRC pot să-și reia o creștere într-un ritm mai lent, rămânând însă la limita percentilelor inferioare. Folosirea eritropoietinei, a hormonului de creștere și un control mai bun al osteodistrofiei contribuie la îmbunătățirea prognosticului.

Bibliografie

BEHRMAN R.E., KLIEGMAN R.M., JENSON H.B.: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a XVI-a. W.B. Saunders Co., 2000.

BERMAN ST. F.: Pediatric Decision Making, ed. a 3-a. Mosby, 1996.

BRENNER B.M.: Kidney, ed. a 5-a. W.B. Saunders Company, 1996.

BRENNER B.M., CHERBOW G.M.: Congenital oligonephropathy and the etiology of adults hypertension and progressive renal injury. Am. J. Kidney Dis. 1994; 23:171-175.

CIOCÂLTEU A.: Anemia din insuficiența renală cronică. Infomedica, 1998.

DELEAU J., ANDRÉ J.L., BRIANCON S., MUSSE J.P.: Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975-1990. Pediatr. Nephrol. 1994; 8:472-476.

EDELMAN M.Ch.: Pediatric Kidney Disease, ed. a 2-a. Little Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992.

HOLLYDAY M.A., BARRAT T.M., AVNER E.D.: Pediatric nephrology, ed. a 3-a. Williams and Wilkins, 1994.

KHER K.K., MAKKER P.S. (eds.): Clinical pediatric nephrology. Mc Graw-Hill, Inc., 1992.

POTTER D.E., HOLLIDAY M.A., PIEL C.F., FEDUSKA M.J.: Treatment of end stage renal disease in children: a 15 years experience. Kidney Int. 1990; 18:103-109.

INFECȚIA TRACTULUI URINAR

Ovidiu Brumariu, Mihaela Munteanu, Cristina Gavrilovici

Tratamentele moderne cu antibiotice de ultimă generație și tehnica agresivă de diagnostic au redus mortalitatea prin infecția tractului urinar (ITU) la copil, aproape la zero. Incidența bolii rămâne crescută și consecințele pe termen lung (rinichiul cicatriceal, HTA, complicațiile apărute la femeia gravidă) nu pot fi prevenite decât printr-o cunoaștere mai bună a bolii și o identificare a factorilor de risc care pot determina o evoluție nefavorabilă.

Definiţie. Infecţia tractului urinar (ITU) reprezintă o infecţie a căilor urinare, cu posibilitatea cuprinderii în procesul infecţios şi a parenchimului renal. Pentru uniformizare semantică se impune discutarea unor termeni.

1. *Bacteriuria semnificativă* este un element patognomonic al infecţiei urinare, reprezentând existenţa în urocultură a peste 100 000 (10^5) colonii bacteriene, în cultură pură.

2. *ITU simptomatică* este definită printr-o bacteriurie semnificativă asociată cu simptome ca disurie, micţiuni imperioase însoţite sau nu de febră şi dureri lombare.

3. *Cistita acută* (ITU joasă) – inflamaţie a mucoasei vezicii urinare, prezintă semne care sugerează infecţia căilor urinare: disurie, micţiuni imperioase, polakiurie. Febra nu este asociată în infecţiile urinare „joase".

4. *Pielonefrita acută* reprezintă infecţia bacteriană a parenchimului renal şi este caracterizată prin febră, dureri lombare, vărsături şi alte semne de infecţie sistemică.

5. *Bacteriuria asimptomatică* este depistată în cursul investigaţiilor screening şi se caracterizează prin bacteriurie semnificativă. Este întâlnită la un copil aparent sănătos şi în special la fetele de vârstă şcolară.

6. *ITU recurentă* este definită ca episoade frecvente de infecţie urinară simptomatică alternând cu intervale asimptomatice. Aceste reinfecţii sunt cauzate de specii bacteriene diferite sau serotipuri diferite ale aceluiaşi microorganism şi nu reflectă o insuficienţă în eradicarea infecţiei.

7. *Recăderea infecţiei urinare* reprezintă persistenţa sau reapariţia aceleiaşi specii bacteriene în tractul urinar, în ciuda unei antibioterapii adecvate. Recăderea este asociată adesea cu o anomalie structurală a tractului urinar sau cu litiaza renală.

Epidemiologie. În general, infecţia urinară afectează mai mult sexul feminin decât cel masculin. Totuşi, în perioada de nou-născut, ITU este mai frecvent întâlnită la băieţi decât la fete. Fără a se cunoaşte cauza, se bănuieşte că această observaţie se înscrie în contextul general care demonstrează o susceptibilitate crescută a băieţilor la această vârstă pentru infecţii. Totuşi, unele studii americane au demonstrat că sugarii circumcişi prezintă o incidenţă scăzută a ITU comparativ cu ceilalţi. Predominanţa sexului masculin încetează în jurul lunii a treia de viaţă. Studiile suedeze au demonstrat că incidenţa maximă a primului episod de infecţie urinară înaltă este în primii doi ani de viaţă, iar primele episoade de cistită (la băieţi ca şi la fete) sunt notate între doi şi patru ani. Prezenţa infecţiei la sugar trebuie să alerteze medicul pentru investigarea unei anomalii renourinare. Neidentificarea unei ITU la copilul mic poate fi cauza producerii cicatricelor renale pielonefritice în anii următori, cu consecinţe grave. Kunin a arătat că bacteriuria asimptomatică este mai frecvent întâlnită la copiii preşcolari şi la fetele de vârstă şcolară, fără o semnificaţie patologică deosebită.

Infecţia urinară câştigată în spital (nozocomială) se poate produce în caz de instrumentări urinare necorespunzătoare din punct de vedere igienic.

Etiologie. Tractul urinar, exceptând partea terminală a uretrei, este steril. ITU este una dintre cele mai frecvente infecţii bacteriene ale copilului. Germenii cei mai implicaţi în producerea ei sunt următorii: E. coli cauzează 90% din infecţiile urinare ale copilului. Speciile de Proteus pot fi întâlnite la aproximativ 30% copii cu cistită. La copiii cu malformaţii urinare, infecţia se poate produce cu germeni mai puţin virulenţi, ca unele specii de enterococi, Pseudomonas, S. aureus, S. epidermidis (tabelul 11.XXVIII). Infecţiile nozocomiale pot fi provocate de Pseudomonas, stafilococi coagulazo-negativi, enterococi şi Klebsiella.

TABELUL 11.XXVIII

AGENŢII PATOGENI IMPLICAŢI ÎN INFECŢIA URINARĂ LA COPIL

Escherichia coli
Proteus mirabilis
Staphylococcus saprophiticus
Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Haemophilus influenzae
Streptococcus grup B

Patogenie. Patogenia ITU este complexă şi implică interacţiunea între anumiţi factori predispozanţi prezenţi la gazdă şi microorganismul invadant.

Calea de infecţie. Aparatul urinar poate fi invadat fie pe cale hematogenă (descendentă), fie pe cale ascendentă, infecţia pornind de la orificiul uretral, prinzând apoi vezica urinară şi ulterior parenchimul renal. Calea hematogenă este neobişnuită în afara perioadei neonatale şi a primelor trei luni de

viaţă. La copilul mai mare, calea hematogenă de invazie a rinichiului este întâlnită în special în infecţiile cu microorganisme virulente ca: Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, BK şi specii de Serratia, produse în cadrul unor septicemii. La majoritatea copiilor ITU se produce prin ascensiunea microorganismelor pe cale retrogradă, de la orificiul uretral spre rinichi. Rezervorul potenţial este flora colonului. Nu toate serotipurile de E. coli pot coloniza tractul urinar. Cele care produc ITU posedă o virulenţă uropatogenică deosebită. Frecvent infecţia urinară este favorizată de un substrat malformativ, în special la copilul mic. Mecanismul de ascensiune din regiunea periuretrală nu este clar, fiind necesară intervenţia unor factori predispozanţi, care vor fi analizaţi mai jos. Aceşti factori pot fi întâlniţi atât la organismul gazdă, cât şi la agentul patogen infectant.

Factorii dependenţi de organismul gazdă:

1.– Aderenţa uroepitelială: zona periuretrală este normal colonizată de bacterii aerobe şi anaerobe care au un rol de barieră în multiplicarea microorganismelor patogene. Astfel, un prim pas în producerea ITU este dezechilibrul între flora normală şi colonizarea de germeni patogeni. La fetiţe, E. coli domină printre speciile care colonizează regiunea periuretrală numai în prima jumătate de an de viaţă, fiind înlocuit mai târziu de alte specii (Proteus). La organismul normal, aderenţa şi proliferarea bacteriilor la nivelul epiteliului tractului urinar inferior este prevenită prin procesul de spălare produs în timpul micţiunii. Celulele uroepiteliale ale copiilor cu ITU recurentă prezintă anumite particularităţi care permit aderenţa şi multiplicarea excesivă a bacteriilor. Aceste particularităţi constau într-o creştere a densităţii receptorilor de la nivelul suprafeţei celulelor, facilitând aderenţa bacteriană şi împiedicând eliminarea lor prin procesul de spălare. Mecanismele moleculare ale acestei citoaderenţe au început a fi tot mai bine descifrate. La suprafaţa celulelor epiteliale au fost identificate anumite antigene asemănătoare structural antigenelor de grup sanguin, fiind secretate din interiorul celulei. Antigenele blochează receptorii de suprafaţă, făcându-i inoperanţi în prezenţa bacteriilor. Indivizii care prezintă aceste fenomene sunt denumiţi „secretanţi" şi prezintă foarte rar sau deloc infecţii urinare. Din contră, cei care nu au aceste calităţi, denumiţi curent „nesecretanţi", prezintă receptori celulari de suprafaţă liberi şi sunt predispuşi la ITU recurente. Un rol similar a fost atribuit şi deficitului local de IgAs şi altor factori de apărare nespecifică. La aceşti factori se pot adăuga anumite afecţiuni care determină o golire incompletă a vezicii urinare, urina reziduală în vezică la sfârşitul micţiunii sau o ascensionare a urinei în căile urinare superioare prin unele anomalii anatomice (reflux vezicoureteral).

2.– Anomalii anatomice şi funcţionale ale organismului gazdă: tulburările funcţionale ale vezicii urinare şi urina reziduală sunt probabil factorii majori ai ITU. Majoritatea cazurilor de ITU sub vârsta de 1 an au un volum urinar rezidual care variază între 5-10 ml urină. Cu vârsta, această cantitate scade, încât la copiii de vârstă şcolară acesta nu este mai mare de 5 ml. S-a constatat că la copiii cu un volum urinar mai mare de 5 ml, ITU se produce frecvent şi cu o recurenţă mare. De aceea, se consideră că acest volum rezidual este un defect primar de golire a vezicii urinare şi nu este secundar infecţiei. Anomaliile congenitale ale aparatului renal constituie factori favorizanţi ai infecţiilor înalte ale tractului urinar. Refluxul vezicoureteral (RVU) şi anomaliile ureterale obstructive permit ascensiunea şi multiplicarea germenilor în căile urinare superioare. Diverticulii vezicali, ureterocelul, litiaza renală prin diminuarea fluxului sau staza urinară produsă favorizează ITU şi producerea recidivelor infecţioase.

Utilizarea necorespunzătoare a sondelor, cateterelor urinare este o cauză a ITU nozocomiale deosebit de grave.

Vezica urinară neurogenă şi vezica instabilă prin tulburări sfincteriene sau ale detrusorului pot fi cauze de persistenţă sau recidive ale infecţiilor urinare.

Factori bacterieni. Aceşti factori determină virulenţa microorganismului infectant, care de la un anumit punct critic al multiplicării este capabil de a ascensiona din regiunea periuretrală. Serotipurile de E. coli capabile de a produce pielonefrita acută sunt foarte restrânse. Membrana bacteriană externă este alcătuită din proteine, lipide şi lipopolizaharide. Endotoxina bacteriană cu structura lipopolizaharidică (componentul principal fiind fracţia lipidică A), denumită şi antigen O (AgO), este responsabilă de reacţia sistemică a infecţiei, manifestată prin febră şi stare de şoc. Organismul răspunde prin anticorpi tip IgG şi IgM. Capsula bacteriană este alcătuită din polizaharide acide, antigen K cu rol deosebit în virulenţa bacteriană şi rezistenţă la fagocitoză. Răspunsul în anticorpi este slab. Aderenţa E. coli

la suprafaţa celulei uroepiteliale este esenţială pentru persistenţa în tractul urinar a microorganismelor invadante. Acest fenomen este mediat de receptori uroepiteliali şi anumite proteine moleculare denumite adenozine. Aceste adenozine se găsesc pe nişte apendice filiforme numite pili sau fimbrii, plasate pe suprafaţa bacteriei. Au fost descrise mai multe tipuri de pili. Pielonefrita este provocată de serotipurile de E. coli care aglutinează hematiile de om, hemaglutinare neinhibată de manoză. Aceste fimbrii sunt numite P-fimbriae (Gal-Gal pili) după antigenul de grup sanguin P cu o structura biochimică asemănătoare (glicosfingolipid). În consecinţă, prezenţa de P-fimbriae la serotipurile de E. coli reprezintă un marker de virulenţă bacteriană. Aderenţa bacteriană produce un răspuns inflamator în rinichi, consecinţa putând fi o leziune cronică, cu formare de cicatrice renale (fig. 11.20).

Consecinţe pe termen lung. ITU determină o morbiditate semnificativă la vârsta copilăriei. Deşi prognosticul este excelent în majoritatea cazurilor, riscul unor complicaţii infecţioase există totuşi pentru un grup mic de pacienţi şi în special la aceia cu malformaţii obstructive sau reflux vezicoureteral.

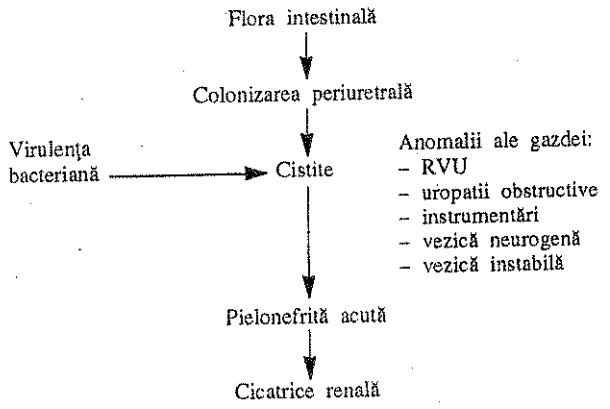


Fig. 11.20. – Patogeneza infecţiei tractului urinar (modificat după Kher).

Rinichiul cicatriceal apare relativ rar după o pielonefrită acută (10-15%), fiind necesare infectări repetate. Producerea bilaterală a cicatricelor renale este periculoasă, putând determina o progresie a afecţiunii spre IRC, pe când în afectarea unilaterală a rinchiului rata de filtrare totală rămâne foarte puţin afectată prin hipertrofia compensatorie a rinichiului controlateral. Perioada de instalare a cicatricelor renale este de aproximativ 1-2 ani. Hipertensiunea arterială (HTA) poate apărea la 15-30% din copiii cu rinichi cicatriceal bilateral. Intervalul de apariţie se poate extinde până la 10 ani de la debutul pielonefritei. Femeile tinere cu rinichi cicatriceal pot prezenta HTA în timpul sarcinii şi accidente la naştere.

Tablou clinic. Semnele şi simptomele ITU depind de nivelul infecţiei (înalte sau joase) şi vârsta pacientului. Deoarece posibilitatea de a preciza nivelul infecţiei se face cu dificultate sub vârsta de 5 ani, s-a convenit ca orice ITU sub 5 ani să fie considerată înaltă şi tratată ca atare. Copilul cu cistită acută nu are de obicei temperatură. Sunt asociate fenomene specifice de disurie, polakiurie, micţiuni imperioase. Micţiunile imperioase nu sunt obligator atribuite unei cistite. Ele pot atrage atenţia asupra vezicii instabile. În cazul asocierii infecţiei urinare, senzaţia de micţiune imperioasă este mult mai accentuată, ajungându-se la pierderea involuntară a urinei, etichetată de multe ori ca enurezis diurn. Febra înaltă peste 38°C trebuie să fie considerată ca semn de implicare a căilor urinare superioare. În acest context, asocierea frisoanelor, transpiraţiilor, alterarea stării generale, cu dureri abdominale, în particular lombare, pot fi evocatoare unei pielonefrite acute. Deseori se poate produce o durere la palparea lojilor lombare sau chiar o formaţiune abdominală cu contact lombar la palpare.

Infecţia urinară la sugar are un mod de manifestare nespecific, ceea ce face dificilă recunoaşterea ei şi permite unele erori de diagnostic, semnele clinice fiind atribuite nu rareori unor infecţii respiratorii superioare. Aceste semne şi simptome sunt de cele mai multe ori febra, iritabilitatea, refuzul alimentaţiei, vărsaturile, diareea, însoţite de o stare septică.

Nou-născutul poate prezenta un complex de semne nespecifice care atrag atenţia asupra unei stări infecţioase generale severe: temperatură oscilantă (atenţie la hipotermie), dificultăţi alimentare, vărsături, diaree, scădere în greutate. Uneori pot fi remarcate distensia abdominală şi icterul. La o treime din cazuri, în hemoculturile practicate se identifică acelaşi agent patogen ca în uroculturi.

Diagnostic de laborator. Testele de laborator vor avea drept scop: confirmarea diagnosticului, identificarea malformaţiilor, localizarea locului infecţiei.

Analiza urinei:

– *Examenul sumar de urină:* se va urmări piuria sau creşterea numărului de leucocite în sediment.

În infecţia urinară se vor găsi mai mult de 10 leucocite/câmp în sedimentul urinar centrifugat. Se consideră de asemenea că mai mult de 250 leucocite/mm^3 în urina necentrifugată sunt sugestive pentru ITU. Sub vârsta de un an piuria este absentă în aproximativ 50% din cazurile cu ITU. Leucocituria poate fi prezentă în unele situaţii în afara ITU: deshidratare, vaginite, iritaţii uretrale meatale (litiază renală, acidoză tubulară, nefrite interstiţiale, rinichi polichistic, glomerulonefrite, apendicite). Densitatea urinară poate fi scăzută în pielonefrite. Proteinuria este prezentă în cantităţi mici, iar hematuria se întâlneşte frecvent. Pentru a putea stabili originea hematuriei se urmăreşte aspectul morfologic al elementelor, prezenţa dismorfiilor pledând pentru o ITU înaltă.

– *Teste screening pentru bacteriurie:* în acest scop se utilizează *testul nitriţilor* sau *testul Greiss* (*bandeleta reactivă*). Nitrat reductaza bacteriană transformă nitraţii urinari în nitriţi. Testul poate fi fals negativ când pacientul prezintă polakiurie şi nu are un număr suficient de bacterii sau când bacteriile nu prezintă nitrat reductaza (unele specii de streptococ). Fiabilitatea este destul de redusă.

Urocultura se recoltează din mijlocul jetului urinar după o prealabilă toaletă locală viguroasă. La sugar şi copiii mici se pot utiliza recipiente speciale de colectare a urinei sterile. Puncţia suprapubiană se practică mai mult la nou-născut şi sugarii din primul an de viaţă. Cateterizarea vezicii este discutabilă, datorită riscului de contaminare a urinei în timpul procedurii. Interpretarea clasică este conform criteriilor stabilite de Kass (peste 100 000 colonii/ml). Probabilitatea de a surprinde o bacteriurie la o singură urocultură este de 70-80%. Se poate interpreta drept pozitivă urocultura cu valori mai mici de 100 000 la pacienţi care au primit antibiotice, în caz de polakiurie sau uropatie obstructivă.

Examene sanguine şi serice. Hemograma poate prezenta o formulă deviată la stânga în cazul ITU înalte. Reactanţii de fază acută sunt pozitivi, iar hemoculturile uneori sunt pozitive. Dozajul anticorpilor serici specifici pentru germenul izolat în urocultură pledează pentru existenţa unei pielonefrite. S-a constatat de asemenea în pielonefrite o creştere semnificativă a nivelurilor de Ac de tip IgG şi antiproteină Tamm Horsfall. Testul ACB (antibody coated bacteria) este pozitiv în caz de pielonefrită, cu unele discordanţe întâlnite la sugari şi mai ales la nou-născut. Retenţia azotată este frecventă la sugarul mic cu ITU.

Evaluarea imagistică. Scopurile examenelor imagistice sunt descoperirea malformaţiilor aparatului urinar, evidenţierea cicatricelor renale şi evaluarea funcţiilor renale. Deoarece malformaţiile aparatului urinar sunt cauza cea mai frecventă de recidivă şi reinfecţie a tractului urinar la copil, ele sunt obligator urmărite la toţi pacienţii cu ITU. Acest screening trebuie aplicat la toţi copiii cu ITU. Unii autori consideră screening-ul obligator la următoarele grupe de risc: nou-născuţi, pacienţi de sex masculin indiferent de vârstă şi pacienţi cu ITU recidivantă.

– *Ultrasonografia* este o metodă non-invazivă, fiind metoda cea mai bună de screening a malformaţiilor renourinare. Ea furnizează date asupra modificărilor dimensiunilor rinichilor, a sistemului pielocaliceal şi evidenţiază cu fiabilitate înaltă litiaza renală şi vezicală.

– *Urografia intravenoasă* are indicaţii mai rare, fiind înlocuită din ce în ce mai mult de echografie. Totuşi, practicarea ei aduce anumite date asupra volumului renal şi a asimetriei în tonalitatea parenchimului renal şi a cavităţilor, legate de diminuarea tranzitorie a puterii de concentraţie. Poate furniza semne indirecte de cicatrice renale. Este contraindicată în prezenţa retenţiei azotate.

– *Cistografia retrogradă* este o metodă fiabilă şi comună de depistare a refluxului vezicoureteral. Se practică de obicei la un interval de minim 3 săptămâni de la negativarea uroculturii.

– *Pielografia translombară* este o metodă invazivă, utilizată în evidenţierea unor malformaţii renoureterale, în special în cazuri de nefuncţionalitate a rinichiului, când urografia intravenoasă nu este operantă. Este înlocuită de tomografia computerizată.

– *Tomografia computerizată:* furnizează informaţii exacte despre anomaliile renourinare şi caracterizează organele adiacente şi structurile vasculare. Este examenul de elecţie pentru diagnosticul „maselor renale".

– *Rezonanţa magnetică* furnizează date precise asupra prezenţei, poziţiei şi orientării rinichilor. Se utilizează rar în ITU, în special când infecţia se asociază cu mase intrarenale, agenezie sau ectopie renală.

– *Scintigrama radioizotopică:* scintigrama cu ^{99}Tc – DMSA (acid dimercaptosuccinic), prin legarea de celulele tubulare corticale oferă o imagine excelentă pentru evaluarea parenchimului renal. Zonele afectate prezintă diferenţe de captare. Nu se poate face o distincţie între modificările inflamatorii şi cicatricele renale deja formate, din care cauză

momentul investigaţiei trebuie ales la un interval mai lung (câteva luni) de la producerea infecţiei. Nu există încă studii pe termen lung care să aprecieze valoarea predictivă a modificărilor din faza acută, în dezvoltarea rinichiului cicatriceal. Tc – DTPA (acidul dietilentriaminpentaacetic) este o substanţă care se regăseşte în urina primară. Din această cauză scintigrafia cu ^{99}Tc – DTPA furnizează date asupra perfuziei renale, filtrării glomerulare şi a funcţiei de excreţie. Este utilizată în investigarea HTA secundare şi în situaţii în care se bănuieşte o uropatie obstructivă sau modificări ale filtrării glomerulare. Are avantajul de a furniza informaţii separate despre funcţionalitatea fiecărui rinichi.

Diagnostic de localizare a infecţiei. Localizarea sediului infecţiei este importantă pentru alegerea schemei terapeutice, cât şi pentru fixarea prognosticului.

Afectarea căilor urinare joase se caracterizează clinic prin apariţia disuriei şi a micţiunilor frecvente şi imperioase, însoţite uneori de jenă în hipogastru.

ITU înaltă este însoţită de febră înaltă, dificil de combătut, însoţită de stare de rău, dureri abdominale şi în special lombare. Aceste semne sunt uşor de recunoscut la copilul mare, vârstele mici având o anumită particularitate.

Testele de laborator care pledează pentru o pielonefrită acută sunt cuprinse în tabelul 11.XXIX.

TABELUL 11.XXIX

TESTE DE LABORATOR ALTERATE ÎN PIELONEFRITA ACUTĂ LA COPIL

Piurie cu cilindri leucocitari	Test ACB pozitiv
Hematurie (eritrocite dismorfice)	Test NBT (nitroblau tetrazolium) pozitiv
Teste inflamatorii pozitive (VSH, fibrinogen, CRP)	Lactodehidrogenaza – fracţia 5 crescută în urină
Putere de concentrare urinară scăzută tranzitor	Modificări imagistice Tc – DMSA – zone fotopenice
Proteinurie de tip tubular	

Diagnostic pozitiv. În faţa unui sugar cu infecţie urinară trebuie cunoscut algoritmul de diagnostic – fig. 11.21.

Tratament. *Principii generale de tratament.* Decizia de tratament trebuie luată după prelevarea a cel puţin un eşantion de urină pentru examenul bacteriologic realizat în condiţii corecte. Modalităţile terapeutice vor fi ghidate de natura germenului, localizarea infecţiei şi de anumiţi factori legaţi de gazdă (vârsta, filtrarea glomerulară, anomalii ale căilor

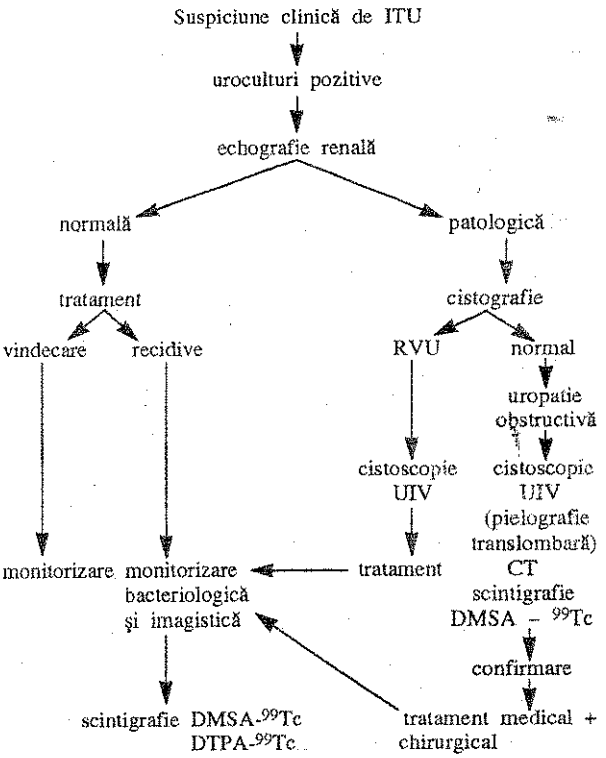


Fig. 11.21 – Algoritm de diagnostic în infecţia urinară la sugar şi copilul mic.

urinare). Cercetarea unei cauze favorizante trebuie făcută sistematic, cu excepţia cazurilor de cistită izolată sau spaţiată la fetiţele de 4-5 ani. Scopul tratamentului este de a steriliza rapid şi durabil urinele. Antibioticele utilizate cel mai frecvent sunt cuprinse în tabelul 11.XXX.

TABELUL 11.XXX

ANTIBIOTICELE UZUALE ÎN TRATAMENTUL INFECŢIEI URINARE LA COPIL

Antibiotic	*Calea de administrare*	*Doza (mg/kg corp/zi)*
amoxicilină + acid clavulanic (Augmentin)	p.o., i.m., i.v.	40
cefotaxim	i.m., i.v.	50-100 (200)
ceftriaxon (Rocèphine)	i.m., i.v.	50-100
ceftazidim (Fortum)	i.m., i.v.	50-150
netilmicină (Netromycine)	i.m., i.v.	7,5
tobramicină (Nescine)	i.m., i.v.	3 - 5
amikacină	i.m., i.v.	15
vancomicină (Vancocine)	i.v.	40
trimetoprim + sulfametoxazol	p.o.	TMP 6
nitrofurantoin	p.o.	5
negram	p.o.	30-50

Vârsta determină anumite restricţii. Astfel, sulfamidele, nitrofurantoinul sunt contraindicate la sugarul mai mic de 3 luni. La ora actuală, introducerea quinolonelor de ultimă generaţie (pefloxacina, ofloxacin, ciprofloxacina) este controversată, deşi unele studii efectuate la copii raportează rezultate favorabile. Identificarea germenului poate orienta tratamentul. Tabelul 11.XXXI cuprinde sensibilitatea unor germeni la antibioticele uzuale.

Contextul clinic şi vârsta pot orienta către un anumit tip de germen. Listeria şi streptococul gr. B apar la nou-născut, stafilococul saprofiticus la adolescenţi, Ps. aeruginosa şi stafilococul aureus în caz de instrumentări recente pe căile urinare şi/sau antibioterapie anterioară.

Tratamentul pielonefritei acute (PNA). La copilul mic şi la sugar orice infecţie urinară trebuie tratată ca o pielonefrită acută. Introducerea precoce a tratamentului previne formarea cicatricelor renale şi consecinţele la distanţă (HTA, alterarea funcţiei renale). Este necesară utilizarea antibioticelor cu concentraţii mari în parenchimul renal. Aceste condiţii sunt îndeplinite de betalactamine, cefalosporine, aminoglicozide şi quinolone. Asocierea a două antibiotice este justificată la sugar şi/sau în contextul unei stări generale alterate. De asemenea, asocierea de antibiotice (ceftazidim şi amikacină) este utilă în infecţiile nozocomiale cu Pseudomonas aeruginosa. Calea intravenoasă sau intramusculară este indicată în infecţiile nozocomiale sau în cazurile severe. După obţinerea unei ameliorări clinice, se poate continua tratamentul pe cale orală. Calea orală poate fi aleasă de primă intenţie în prezenţa unui tablou clinic moderat sever, fără modificări digestive. Durata tratamentului este în funcţie de contextul clinic şi antibioticul ales. Durata de administrare în 5 zile este suficientă pentru aminoglicozide sau cefalosporine şi de 10 zile pentru betalactamine. Majoritatea centrelor recomandă totuşi o cură minimă de 10 zile. În cazuri severe, provocate de Pseudomonas sau stafilococi meticilino-rezistenţi, Serratia, Citrobacter etc., tratamentul poate fi menţinut 10-15 zile. Eficienţa tratamentului se confirmă prin ameliorarea tabloului clinic şi negativarea uroculturilor după 48-72 ore. Menţinerea unei bacteriurii între 1000-10 000 germeni/ml impune verificarea diagnosticului, a sensibilităţii germenului, a dozelor şi a căii de administrare a antibioticului.

Tratamentul preventiv. Este indicat la fetele care prezintă mai mult de trei ITU pe an, la copiii purtători ai unei uropatii, litiaze renale sau în ITU asociate cu vezică neurogenă sau instabilă. Medicamentele utilizate sunt administrate oral, seara la culcare, în doză unică, şi nu produc efecte secundare. Se utilizează nitrofurantoinul 1 mg/kg corp/zi, o ampicilină regenerată sau cefalosporine de generaţia a II-a, în doză de 1/3 din doza de atac. Fiecare medicament se va administra câte 10 zile pe lună prin rotaţie, întreaga cură întinzându-se pe o perioadă de minim 2 ani sau mai mult în cazul malformaţiilor subiacente. Unele scheme recomandă doar TMP în doză de 6-8 mg/kg corp, administrat la 2 zile pe o perioadă de 2 ani. Monitorizarea bacteriologică 1-2 ori/lună în primele 6 luni şi apoi mai rar este necesară pentru a surprinde eventualele recăderi infecţioase. Vaccinurile dirijate împotriva speciilor de E. coli sunt actualmente în studiu.

ITU la nou-născut. Deoarece infecţia urinară la această vârstă se asociază frecvent cu stare septicemică este necesară spitalizarea. Uneori, pentru stabilirea diagnosticului cu certitudine, este necesară puncţia suprapubiană, cu aspiraţia urinei înainte de începerea antibioterapiei. Antibioticele intravenoase

TABELUL 11.XXXI

SENSIBILITATEA PRINCIPALILOR GERMENI REGĂSIŢI ÎN INFECŢIA URINARĂ LA COPIL
(după G. Pillion, 1993)

Germeni	*Ampicilină Amoxicilină (%)*	*Amoxicilină + Ac. clavulanic (%)*	*Cefotaxim (%)*	*Netilmicin (%)*	*TMP (%)*	*Fluoro-quinolone (%)*
E. coli	43	80	100	100	60	100
Stafilococ 1	100	100	0	0	34	50
Proteus mirabilis	90	90	100	90	90	100
P. Morgani	0	0	100	100	67	
Ps. aeruginosa	0	0	5	69	10	83
Staf. epidermidis	0	0	0	0	0	74
Klebsiella sp.	0	71	100	100	100	100

trebuie introduse cu grijă când diagnosticul ITU este evocat şi trebuie continuate până la normalizarea datelor sanguine şi urinare. Trebuie acoperit spectrul bacteriilor gramnegative. Dozarea trebuie să fie ajustată în funcţie de vârsta gestaţională la nounăscuţii prematuri. După normalizarea clinică este necesară evaluarea fondului malformativ. În absenţa unei malformaţii sau a altei complicaţii, în a 10-a sau a 14-a zi, antibioterapia trebuie întreruptă.

Tratamentul infecţiilor urinare joase. Tratamentul comportă un singur antiobiotic cu o puternică concentraţie urinară (ampicilină regenerată, nitrofurantoin, trimetoprim-TMP). Durata tratamentului este cuprinsă între 5 şi 8 zile. Au fost propuse şi scheme mai scurte, cu rezultate discutabile. Totuşi, majoritatea centrelor consideră suficient 3 zile pentru TMP şi 5 zile pentru betalactamine. Acest tratament medicamentos trebuie asociat cu administrare abundentă de lichide, igienă locală şi tratamentul constipaţiei sau al oxiurazei dacă se asociază. În cazul unei vezici instabile se recomandă reeducare micţională şi oxibutinină (Driptan), în doză de 5-15 mg/zi.

Tratamentul bacteriuriei asimptomatice (ABU). Aceste ABU au fost descrise la toate vârstele, cu maxim de incidenţă la fetele de vârstă preşcolară şi şcolară. Ele se pot asocia cu cicatrice renale, dar nu au fost demonstrate o modificare a frecvenţei în urma unui tratament antibacterian şi nici o diminuare a riscului de apariţie a cicatricelor. Uneori ABU se asociază cu tulburări funcţionale vezicale, necesitând un tratament specific.

Bibliografie

BEHRMAN R.E., KLIEGMAN R.M., JENSON H.B.: Nelson Textbook of pediatrics, ed. a 16-a, W.B. Saunders Company, 2000.

BERMAN ST. F.: Pediatric decision making, ed. a 3-a. Mosby, 1996.

BRENNER B.M.: Kidney, ed. a 5-a. W.B. Saunders Company, 1996.

EDELMAN M.Ch.: Pediatric Kidney Disease, ed. a 2-a. Little Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992.

GELLIS & KAGAN'S: Current Pediatric Therapy, ed. a 16-a. W.B. Saunders Company.

HOLLYDAY M.A., BARRAT T.M., AVNER E.D.: Pediatric nephrology, ed. a 3-a. Williams and Wilkins, 1994.

KHER K.K., MAKKER P.S.: Clinical pediatric nephrology. Mc Graw-Hill Inc., 1992.

MARTINELL J., CLAESSON I., LIDIN-JANSON G, JODAL U.: Urinary infection, reflux and renal scarring in females continuously followed for 13-38 years. Pediatr. Nephrol. 1995, 2: 131-137.

UROLOGIE PEDIATRICĂ

Eugen Pascal Ciofu

Diagnosticul prenatal al uropatiilor fetale

Uropatiile fetale pot fi diagnosticate antenatal în majoritatea cazurilor prin examen echografic sistematic realizat între a 20-a – a 22-a săptămână de gestaţie. Echografia fetală este obligatorie atunci când există antecedente familiale de uropatie; ea trebuie efectuată în mod repetat. În cazul prezenţei uropatiei obstructive fetale, incidenţa patologiei urinare obstructive la ascendenţi sau/şi la fraţi este de aproximativ 4%. Riscul cel mai mare de recurenţă familială îl au obstrucţiile înalte. Oligoamniosul este asociat, clasic, uropatiilor fetale. Examenul echografic permite reperarea nivelului obstacolului: jos (subvezical, cu dilatare importantă a vezicii şi absenţa evacuării urinei), mediu (joncţiunea vezicoureterală, în special reflux vezicoureteral cu uretere dilatate, dolicomegaureter ş.a.) sau înalte (joncţiunea pieloureterală cu dilatare bazinetală). Dilatarea căilor excretorii urinare depistată antenatal se datoreşte refluxului vezicoureteral în 40% din cazuri, hidronefrozei în 31% din cazuri, ureterocelului în 13% din cazuri, displaziei multichistice renale în 12% din cazuri, megaureterului în 7%. Prezenţa valvelor ureterale se caracterizează echografic prin vezică „de luptă" (pereţi mult îngroşaţi, simetric) şi cameră subvezicală dilatată. Sindromul „prune-belly" se caracterizează printr-o vezică urinară enormă, flască, cu uretere dilatate şi perete abdominal anormal depresibil la presiunea sondei ultrasonice. Absenţa testiculelor în scrot în cel de-al treilea trimestru de sarcină completează tabloul acestei anomalii. Din totalitatea anomaliilor renourinare, 11% sunt asociate anomaliilor cromozomice. Trisomia 18 este cea mai frecvent întâlnită, urmată de trisomia 21, trisomia 13 şi sindromul Turner. Cariotipul fetal trebuie efectuat sistematic în aceste cazuri (din lichidul amniotic sau din sângele fetal). Hipoplazia pulmonară face parte din sindromul Potter, consecinţă a oligohidramnio-

sului secundar absenţei diurezei fetale întâlnite în agenezia renală bilaterală sau displazia renală asociată uropatiei obstructive (alte stigmate clinice ale sindromului Potter: deformări ale extremităţilor, facies aplatizat, retrognatism, implantare joasă a pavilioanelor auriculare).

Megaureterul

Termenul de megaureter defineşte o dilatare ureterală care, la copilul mare, depăşeşte diametrul de 7 mm, asociată unei dilatări pielocaliceale supraiacente.

Termenul de dolicomegaureter semnifică caracterul sinuos al ureterului dilatat.

Megaureterul nu este o entitate unică. Prezenţa dilataţiei ureterale poate fi consecinţa unor multiple perturbări care interesează cantitatea de urină produsă, peretele sistemului colector, joncţiunea ureterovezicală, funcţia vezicală, regiunea cervicală sau filiera uretrală. Clasificarea funcţională identifică prezenţa sau absenţa refluxului vezicoureteral sau a obstrucţiei joncţiunii ureterovezicale asociate dilatării ureterale.

Diferitele variante anatomofuncţionale de megaureter pot fi, la rândul lor, primitive sau secundare. Astfel, un megaureter primitiv obstructiv şi nerefluant este rezultatul unei anomalii congenitale a dinamicii porţiunii terminale a ureterului la nivelul joncţiunii ureterovezicale, în timp ce un megaureter secundar obstructiv şi nerefluant poate fi consecinţa unei valve pe uretra posterioară, a unei vezici neurogene sau a unui uretrocel. În acelaşi fel, megaureterul refluant nonobstructiv primitiv poate fi expresia unei anomalii congenitale a joncţiunii ureterovezicale sau a unei displazii a pereţilor sistemului colector, ca în sindromul „prune-belly" (fig. 11.22 A şi B). Secundar, el poate fi determinat de patologia colului vezical, de prezenţa valvelor uretrale sau a unei obstrucţii infravezicale.

Termenul de megaureter regrupează deci un ansamblu de modificări patologice distincte şi din această cauză trebuie evitată utilizarea lui izolată. S-a convenit totuşi ca acest termen să fie rezervat unei entităţi particulare, constituită din dilataţie congenitală a ureterului „în amonte" a unui segment terminal obstructiv care se deschide într-o vezică nor-

A

B

Fig. 11.22 A şi B – Sindrom „prune-belly" (sindrom de obstrucţie subvezicală). Obstrucţia uretrală precoce – valvă pe uretra posterioară – realizează distensia vezicii urinare, megaureter, distensie abdominală cu deficienţă funcţională a muşchilor abdominali; exces tegumentar la nivelul peretelui abdominal, criptorhidie. Sex ratio M/F = 20/1. Tablou clinic asemănător la doi nou-născuţi.

mală, în absenţa oricărei obstrucţii infravezicale. Trebuie precizată, prin cistografie micţională prezenţa sau nu a refluxului vezicoureteral asociat. Porţiunea terminală a ureterului este strâmtată pe o lungime variabilă, cel mai adesea între 1-2 cm; obstrucţia este de origine pur musculară, prin hipertrofia fibrelor circulare ale vezicii. Lumenul este în general permeabil. Acest defect congenital al organizării fibrelor musculare este la originea unei zone adinamice interesând ureterul terminal care se comportă ca un segment achalazic.

Utilizarea sistematică a echografiei permite depistarea unor dilataţii ureterale asimptomatice. Diagnosticul echografic poate fi făcut antenatal, megaureterul fiind una din cauzele importante de hidronefroză fetală.

Manifestările clinice ale megaureterului la copil sunt comune cu ale uropatiilor obstructive şi constau în dureri abdominale recurente, infecţii urinare, hematurie, prezenţa unei mase abdominale palpabile. Bilateralitatea nu este excepţională. Asocierea unei anomalii urinare controlaterale (displazie multichistică sau agenezie renală) este de asemenea o eventualitate posibil a fi întâlnită.

Explorările morfofuncţionale paraclinice sunt comune tuturor uropatiilor obstructive şi includ echografia abdominală, urografia intravenoasă, cistoureterografia retrogradă, scintigrafia renală.

Supravegherea medicală trebuie individualizată în funcţie de caracterul primitiv sau secundar al megaureterului, de gradul dilatării pielocaliceale, de gradul afectării parenchimului şi funcţiei renale, de prezenţa refluxului vezicoureteral asociat, de prezenţa infecţiei urinare, de uni- sau bilateralitatea leziunilor. Investigaţiile menţionate, inclusiv bilanţul funcţional, trebuie repetate la 3, 6 şi 12 luni de la punerea diagnosticului. În faţa unei stări febrile neexplicate la un copil cu dureri abdominale recurente trebuie făcut sistematic examenul citobacteriologic al urinei, pentru depistarea infecţiei urinare care reclamă tratament susţinut. În absenţa refluxului vezicoureteral asociat, eficienţa profilaxiei cu antibiotice a infecţiei urinare nu este clar demonstrată. Totuşi, aceasta se recomandă a fi prescrisă în primele 6 luni de viaţă la cazurile diagnosticate antenatal sau în cazul infecţiilor urinare recurente.

Tratamentul chirurgical vizează corectarea obstrucţiei porţiunii ureterale distale.

Hidronefroza

Hidronefroza se defineşte ca dilataţie pielică şi caliceală prin obstacol la joncţiunea pieloureterală, locul cel mai obişnuit de obstrucţie a căilor urinare superioare.

Prin examenul echografic sistematic se depistează adesea hidronefroză în absenţa oricărei simptomatologii clinice evocatoare (hidronefroza asimptomatică).

Obstrucţia joncţiunii pieloureterale poate fi produsă de cauze intrinseci, constând în stenoze sau valve, sau cauze extrinseci, reprezentate de compresii, bride, plicaturi sau un vas polar inferior. Ureterul se poate implanta pe pielon în poziţie anormal de înaltă.

Imposibilitatea golirii cavităţilor pielocaliceale în condiţii fiziologice reprezintă un risc de distrugere progresivă a parenchimului renal.

Obstacolul joncţiunii pieloureterale, cauza cea mai frecventă a dilatării cavităţilor pielocaliceale, este mai frecventă la băieţi (65% din cazuri), rinichiul stâng fiind mai des afectat (60% din cazuri) (fig. 11.23).

Manifestările clinice cele mai frecvente şi evocatoare constau în infecţie urinară, dureri abdomi-

Fig. 11.23 – Hidronefroză stângă, aspect urografic.

nale recurente, masă abdominală palpabilă, hematurie după traumatisme minore, hipertensiune arterială. Pot fi asociate şi alte anomalii congenitale, cum sunt refluxul vezicoureteral ipsi- sau controlateral, displazie renală multichistică controlaterală, sindrom plurimalformativ cu atrezie de esofag, anomalii vertebrale, cardiace, ale membrelor sau malformaţii anorectale.

Explorări paraclinice:

Examenul echografic este metoda imagistică de elecţie pentru depistarea şi urmărirea evoluţiei hidronefrozei. Este esenţială şi explorarea echografică a rinichiului din partea opusă. Studiul Doppler permite măsurarea rezistenţei fluxului arterial la nivelul hilului renal. Utilizarea acestei metode de explorare se bazează pe ipoteza că obstrucţia renală este responsabilă de creşterea rezistenţei vasculare; valoarea rezistenţei vasculare în artera renală poate fi corelată cu gradul obstrucţiei (fig. 11.24, 11.25).

Urografia intravenoasă evidenţiază dilatarea pielocaliceală, furnizează date funcţionale (întârzierea opacifierii cavităţilor renale reprezentând un argument în favoarea alterării funcţiei renale secretorii). Analiza excreţiei permite aprecierea stării de dilatare a pielonului şi calicelor: staza se traduce prin întârzierea evacuării substanţei de contrast (fig. 11.26).

Investigaţia cu izotopi (scintigrafia) este socotită astăzi a fi superioară urografiei intravenoase (care rămâne investigaţia capitală prin faptul că este mai uşor reproductibilă, mai puţin iradiantă şi permite o analiză mai standardizată a funcţiei renale şi

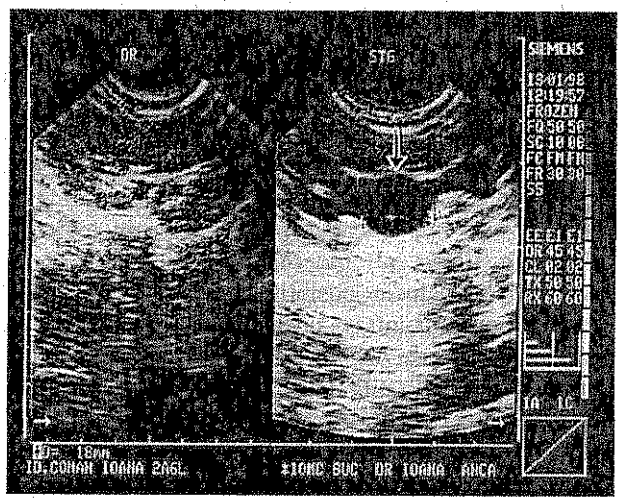


Fig. 11.24 – Hidronefroză stângă, aspect echografic. Pacientă în vârstă de 2 ani şi 6 luni. (Colecţia IOMC, Dr. Ioana Anca.)

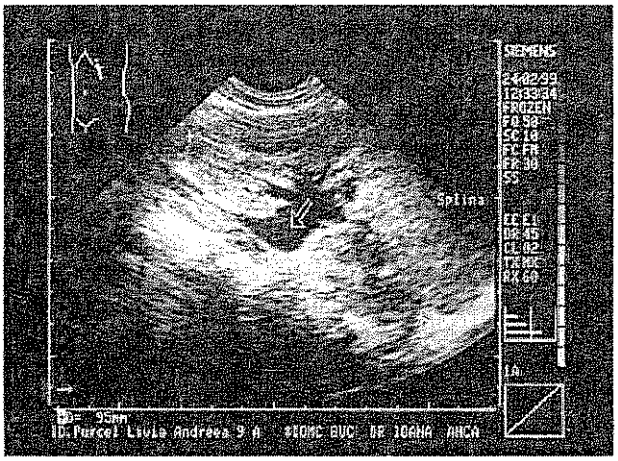


Fig. 11.25 – Hidronefroză stângă, aspect echografic. Pacientă în vârstă de 9 ani. (Colecţia IOMC, Dr. Ioana Anca.)

Fig. 11.26 – Hidronefroză bilaterală, aspect urografic.

capacităţii de evacuare). Clasificarea hidronefrozelor în funcţie de datele scintigrafice este următoarea:

– hidronefroză minoră: dilatare pielică izolată cu funcţie renală normală;

– hidronefroză moderată: dilatare pielică şi caliceală asociată cu subţierea corticalei, cu funcţie renală separată pentru cei doi rinichi, cuprinsă între 35-40%;

– hidronefroză severă: dilatare severă pielocaliceală şi subţierea marcată a corticalei, cu funcţie renală sub 35%.

Cistografia retrogradă explorează un eventual reflux asociat hidronefrozei homo- sau controlateral.

Alte investigaţii sofisticate, cum sunt studii de perfuzie a cavităţilor renale, ureteropielografia retrogradă sau studiul markerilor proteici urinari (glicoproteine de suprafaţă, receptorul solubil al factorului intrinsec, enzime ş.a.) sunt rezervate unor cazuri selecţionate şi efectuate în clinici utilate corespunzător.

Depistarea hidronefrozei prin echografie fetală (aprox. 1 caz la 800-1 500 echografii) permite începerea precoce a supravegherii acestor copii, constând în examinări repetate echografice şi scintigrafice.

Tratament: hidronefroza minoră sau moderată cu funcţie renală normală sau moderat diminuată, care se menţine cu funcţia renală peste 40% (scintigrafic) impune *atitudine expectativă,* deoarece numeroase studii constată ameliorare spontană în peste 50% din cazuri. Ritmul examinărilor în primul an de viaţă trebuie să fie la 6 săptămâni, 3 luni, 6 luni şi 1 an.

Indicaţiile pentru *tratamentul chirurgical conservator* sunt: hidronefroza simptomatică (dureri lombare, hematurie), litiaza, infecţiile urinare recurente. În formele bilaterale este preferabil tratamentul în doi timpi operatori.

Tentativa unui tratament chirurgical conservator se bazează pe expectarea unei posibile recuperări funcţionale după instalarea unei sonde de nefrostomie (drenaj). Perioada de timp de 3 săptămâni după nefrostomie este considerată în general ca durată maximă, după care nu se mai poate spera nici o recuperare suplimentară.

Postoperator pot apărea:

– sindromul de îndepărtare a obstacolului, caracterizat prin poliurie, adesea insipidă şi pierdere renală de sodiu şi potasiu determinate de un dezechilibru glomerulotubular provocat de recuperarea bruscă a funcţiei glomerulare, care poate dura câteva zile;

– formarea unui urinom în loja renală;

– recidiva postoperatorie sau persistenţa unei dilatări pielocaliceale după câteva luni de la operaţie.

Nefrectomia este indicată în cazul unui rinichi hidronefrotic nefuncţional, situaţie excepţional de rară la sugar, dar frecvent întâlnită la copilul mare la care se constituie distrugerea importantă a parenchimului renal (rinichi „mut" urografic) şi o dilatare majoră a cavităţilor pielocaliceale, eventualitate întâlnită mai ales în evoluţia obstrucţiilor asimptomatice. Confirmarea unei funcţii renale mult diminuate, reprezentând mai puţin de 5% din funcţia renală globală, constituie indicaţie pentru nefrectomie.

Refluxul vezicoureteral (RVU)

Refluxul vezicoureteral (RVU), cea mai frecventă uropatie malformativă a copilului, se evidenţiază în majoritatea cazurilor printr-o infecţie urinară, prin examen echografic sistematic şi mai rar prin insuficienţă renală cronică (tardiv).

Joncţiunea ureterovezicală se formează în săptămâna a şaptea de viaţă intrauterină, prin apariţia trigonului vezical şi a mugurelui ureteral al cărui orificiu migrează progresiv în direcţia craniolaterală. Ureterul terminal are o direcţie oblică în jos şi către posterior. El traversează muşchiul vezical prin teaca Waldeyer pe o lungime de 8 mm, apoi ureterul prezintă un traiect vezical submucos cu lungime de 7 mm şi se termină la nivelul orificiului ureteral din vezică. Joncţiunea ureterovezicală are o arhitectură complexă, fin elaborată, fiind alcătuită din patru elemente anatomice distincte (ureterul terminal, teaca periureterală Waldeyer, orificiul de traversare a peretelui vezical şi trigonul vezical), unite într-un mod intim pentru a forma o veritabilă *unitate funcţională.* Organizarea anatomică a acestor elemente diferite ale joncţiunii ureterovezicale asigură funcţia de împiedicare a apariţiei refluxului vezicoureteral. Refluxul este împiedicat *în mod pasiv* prin existenţa unui lung traiect al ureterului în peretele vezical, care explică ocluzia posibilă a acestuia în timpul creşterii presiunii intravezicale, mecanism esenţial în faza micţională. În faza de umplere a vezicii, întinderea progresivă a fibrelor trigonale şi longitudinale ale ureterului ocluzionează lumenul acestuia. Refluxul este prevenit şi prin *mecanisme active,* prin „tragerea" în jos a orificiului ureteral în faza micţională, ceea ce realizează o alungire a traiectului submucos şi intramural al ureterului. În plus, con-

tracţia trigonală micţională permite ocluzia ureterului terminal prin reducerea lumenului. Peristaltismul fiziologic al porţiunii inferioare a ureterului este de asemenea activ antireflux.

Se poate afirma că regiunea ureterovezicală formează o unitate embriologică, anatomică şi funcţională foarte complexă.

Incidenţa globală a RVU este estimată la 0,6-1% din copii. RVU este mult mai frecvent la fete, sex ratio = 8:1.

Clinică: forma comună de prezentare clinică a RVU este infecţia urinară. Dintre copiii care au infecţie urinară, 30-50% au şi RVU asociat şi aproximativ 30% din aceştia au leziuni renale. Sugarul prezintă de obicei simptomatologie „zgomotoasă" de infecţie bacteriană, cu febră ridicată şi adesea convulsii. Alteori, simptomatologia clinică şi evoluţia sunt înşelătoare, de aceea trebuie investigat pentru infecţie urinară, în mod sistematic, orice sugar care prezintă stagnarea curbei ponderale, diminuarea apetitului ş.a.

Diagnosticul este mai uşor de precizat la copilul mare în faţa unui tablou clinic de „cistită febrilă" sau nu. Alte circumstanţe în care poate fi precizat diagnosticul de RVU constau în efectuarea cistografiei micţionale la copiii cărora li s-au depistat prenatal, prin examinare echografică, dilatări pielocaliceale; chiar în afara oricărei simptomatologii actuale (RVU este depistat la cca 40% dintre aceştia), se recomandă efectuarea cistografiei la copiii cu antecedente familiale de RVU sau litiază urinară. RVU descoperit antenatal este mai sever la băieţi; *se descrie rezoluţia spontană a acestuia în cca 60% din cazuri!* Manifestările clinice ale RVU cuprind uneori hipertensiune arterială, proteinurie şi chiar insuficienţă renală poliuropolidipsică.

RVU poate fi primitiv (congenital) sau secundar (dobândit). RVU primitiv se datoreşte unei anomalii congenitale a joncţiunii vezicoureterale (deplasarea orificiului vezical al ureterului, traiect intramural scurt ş.a.). RVU secundar se datoreşte unei anomalii dobândite a joncţiunii vezicoureterale: defect de evacuare vezicală (prin obstacol anatomic sau funcţional), hipertensiune vezicală în afara oricărui obstacol, infecţie urinară, reflux postchirurgical.

Evoluţie: RVU poate avea rezoluţie spontană. La sugar traiectul intravezical al ureterului este adesea scurt (5 mm), explicând frecvenţa refluxului la această vârstă. Creşterea se însoţeşte de maturarea progresivă a joncţiunii ureterovezicale, responsabilă de alungirea spontană a traiectului submucos al ureterului, cu dispariţia spontană a RVU. Dispariţia spontană a RVU poate apărea în 80% din cazuri dacă ureterele sunt de dimensiuni normale şi în numai 40% din cazuri dacă ureterele sunt dilatate. Profilaxia cu antibiotice a infecţiei urinare are rol important în evoluţia RVU. Un studiu multicentric asupra RVU, efectuat pe o perioadă de 5 ani, arată dispariţia spontană a acestuia în 82% din cazuri în RVU de gradul I, 80% în RVU gradul II, 45% în RVU gradul III şi 15% în RVU gradul IV. Existenţa urgenţei micţionale, a imaturităţii vezicale sau disfuncţiei sfincterului vezical reduce la jumătate şansele de dispariţie a refluxului. Factori de prognostic favorabil pentru dispariţia spontană a RVU sunt: gradul redus al refluxului, unilateralitatea refluxului (stâng, mai favorabil), ameliorarea gradului refluxului la cea de-a doua examinare cistografică, absenţa semnelor clinice evocatoare pentru imaturitate sau disfuncţie vezicosfincteriană.

Explorarea paraclinică a RVU se face radiologic, prin cistografie retrogradă şi micţională, în funcţie de care sunt descrise 5 grade (de stadializare) ale refluxului: gradul I – reflux în ureterul pelvin, gradul II – reflux ureterocaliceal fără dilatare, gradul III – reflux cu dilatare moderată a ureterului, gradul IV – dilatare globală pielocaliceală, dar cu papile renale păstrate, gradul V – reflux cu dilatare importantă a ureterului, ureter sinuos, calice dilatate cu reflux intrarenal (fig. 11.27, 11.28).

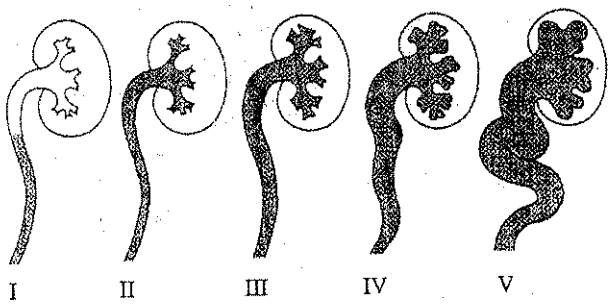


Fig. 11.27 – Clasificarea internaţională a refluxului vezicoureteral, după International Reflux Study Comitte [Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44(5):1156]. Gradul I: reflux ureteral. Gradul II: ureter, pelvis calice, fără dilataţii, calice normale. Gradul III: dilataţie uşoară sau moderată a pelvisului. Gradul IV: dilataţie moderată şi ureter sinuos, cu dilataţie moderată a bazinetului şi calicelor, cu aplatizarea cupelor caliceale (calice „suflate"). Gradul V: dilatare enormă a ureterului care are un traiect sinuos, dilatarea enormă a pelvisului renal şi a calicelor, cu dispariţia cupei caliceale („calice în bulă").

Fig. 11.28 – Cistografie micţională la un nou-născut în vârstă de 10 zile internat pentru hematurie masivă şi insuficienţă renală. Se evidenţiază reflux vezicoureteral de gradele IV-V. Diagnostic: valvă pe uretra posterioară cu reflux vezicoureteral sever şi displazie multichistică renală confirmată CT.

Cistografia cu izotopi se bazează pe aceleaşi principii ca şi tehnicile radiologice.

Explorarea segmentului înalt al aparatului urinar indicat pentru cunoaşterea consecinţelor RVU se face prin echografie renală, urografie intravenoasă, scintigrafie renală şi tomodensitometrie renală.

Endoscopia ureterovezicală, care necesită anestezie generală, explorează filiera cervicoureterală şi zona trigonală.

Explorarea urodinamică nu este în general necesară.

Tratament: *tratamentul medical* al RVU se bazează în principal pe profilaxia cu antibiotice a infecţiei urinare. Dispariţia spontană a refluxului poate fi obţinută în 80% din cazuri în refluxul de gradele I şi II, în 40% pentru refluxul de gradele III şi IV. Refluxul neinfectat nu lezează parenchimul renal. Profilaxia cu antibiotice nu vindecă refluxul, dar permite evitarea timp de luni sau chiar ani a apariţiei infecţiei urinare şi pielonefritei. Acest timp „câştigat" permite „finisarea" progresivă a arhitecturii anatomice a regiunii ureterovezicale, realizarea maturării vezicale, spontan sau după tratament anticolinergic asociat, obţinerea unei sinergii vezicosfincteriene perfecte. Acestea sunt elementele esenţiale necesare pentru dispariţia refluxului.

Principiile tratamentului antibiotic sunt: utilizarea de antibiotice fără toxicitate renală, care pot fi administrate timp îndelungat, tratament de lungă durată, evitarea selecţiei suşelor bacteriene rezistente la antibiotice. Tratamentul profilactic debutează atunci când urinele au devenit sterile şi se foloseşte un sfert din doza terapeutică. Această posologie a chimioterapicelor nu este bactericidă, dar împiedică aderenţa bacteriilor la mucoasa vezicală. Eficienţa tratamentului profilactic va fi controlată bilunar prin examen bacteriologic al urinei. Sunt esenţiale adeziunea şi complianţa la tratament a bolnavului şi familiei. În cazul apariţiei infecţiei urinare, aceasta va fi tratată corect.

20% din bolnavii cu nefropatie de reflux nediagnosticat şi netratat evoluează către insuficienţa renală cronică.

Tratamentul chirurgical va fi propus în infecţiile urinare rezistente la tratament antibiotic, în cele recurente, ca şi în cazul persistenţei refluxului timp de 2-3 ani.

Tratamentul chirurgical utilizează tehnici extrasau endovezicale, în funcţie de situaţia anatomofuncţională. Situaţii particulare constau în diverticul vezical asociat, duplicitate ureterală, megaureter refluent, hidronefroză asociată. Nefrectomia este necesară atunci când parenchimul renal este grav afectat, din cauza riscului de infecţie şi al hipertensiunii de cauză renală. Reimplantarea chirurgicală a ureterului în vezică oferă cele mai bune rezultate, cu vindecarea fără complicaţii a refluxului în 95-97% din cazuri (fig. 11.29).

Duplicaţia, ureterocelul şi anomaliile de fuziune renourinare

Duplicaţiile renourinare se întâlnesc la 1% dintre uropatii. Au o incidenţă familială şi se vorbeşte despre transmitere autozomal dominantă cu penetranţă variabilă. Duplicaţiile sunt mai frecvente decât anomaliile de fuziune (adesea asimptomatice). Următorii termeni au fost stabiliţi pentru descrierea acestor anomalii:

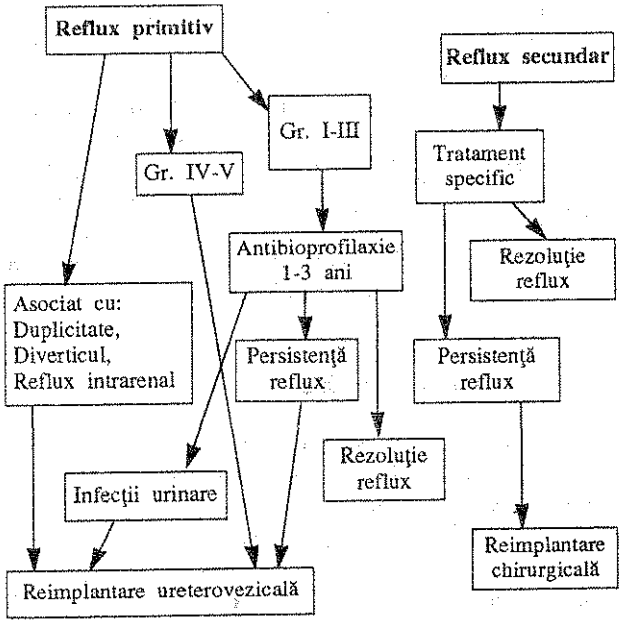


Fig. 11.29 – Algoritm de tratament al refluxului vezicoureteral.

Sistemul duplex sau duplicaţia ureterală. Este denumirea acceptată pentru duplicarea căii excretorii a unei unităţi renale (un rinichi are două sisteme pielocaliceale). Bilateralilatea leziunii este constatată în 20-40% dintre cazuri. Există forme complete (fiecare ureter se deschide printr-un orificiu separat în vezica urinară) şi forme incomplete (ureter bifid). Se notează de asemenea zona renală „drenată de fiecare ureter" (pielomul superior, pielomul inferior). Conform legii Weigert-Mayer, ureterul care drenează polul superior se deschide în vezica urinară medial şi caudal faţă de sediul obişnuit. Acest ureter este denumit ureter ectopic. Ureterul care drenează pielomul inferior este situat lateral şi cranial faţă de trigonul vezical.

• **Duplicaţia ureterală incompletă** se caracterizează printr-un sistem colector bifid sau chiar două sisteme pielocaliceale care se unesc la nivelul joncţiunii ureteropelvice. *Ureterul bifid* denumeşte unirea celor două uretere înainte ca acestea să se deschidă în vezică. Sistemul duplex este asociat frecvent cu reflux vezicoureteral şi este diagnosticat cu ocazia evaluării unui copil cu infecţii urinare recurente. Refluxul are loc predominant la nivelul ureterului poziţionat lateral (60%), deci a celui care drenează pielomul inferior. RVU este mai sever şi se remite spontan mult mai rar într-un sistem ureteral duplex în comparaţie cu cel diagnosticat pe un ureter unic. Dacă există indicaţie de reimplantare de ureter, se recomandă reimplantarea ambelor uretere într-un orificiu nou, unic.

• **Duplicaţia cu ureter ectopic:** ureterul ectopic este denumit prin consens ureterul care drenează pielomul superior. Orificiul inferior al acestui ureter se poate deschide la nivelul vezicii urinare (medial şi caudal de trigonul vezical) sau în sedii ectopice. Aceste poziţii anormale ale orificiului ureteral inferior sunt mai frecvente la fete. Sediile anormale de drenare într-un ureter ectopic sunt uretra (pentru ambele sexe), vestibulul vaginal, lângă meatul urinar sau chiar vaginul (25%).

Tabloul clinic în aceste cazuri este caracterizat prin incontinenţă urinară permanentă (evidentă abia la vârsta când controlul sfincterian s-a instalat) asociată cu micţiuni normale! Fetiţele cu această malformaţie se adresează uneori medicului pentru vulvovaginite supurate recurente cu floră banală! Deschiderea aberantă a ureterului ectopic face ca să nu se beneficieze de funcţia sfincterului vezical, de aceea fetiţele se prezintă cu incontinenţă urinară. Referindu-ne la polul superior al ureterului ectopic, se poate semnala că pielomul superior drenat de acesta are mai frecvent anomalii de parenchim renal (rinichi displazic) şi poate fi mut urografic, ceea ce îngreunează diagnosticul de ureter ectopic. Un sistem colector dilatat în porţiunea superioară se poate prezenta clinic ca o masă lombară palpabilă. Teoria Mackie-Stephens susţine că displazia pielomului superior este mai marcată cu cât ectopia ureterală este mai importantă.

Diagnosticul duplicaţiilor cu ureter ectopic este posibil prin echografie renală, pielografie i.v. şi cistografie micţională. Imagistica oferă doar semne indirecte de diagnostic dacă pielomul superior nu este funcţional (nu se excretă substanţa de contrast). Uneori este necesară scintigrama renală pentru evaluarea funcţiei polului renal superior.

Tratamentul sistemului duplex este chirurgical şi constă, după caz, din reimplantarea ureterului ectopic sau chiar heminefrectomie în cazul afectării funcţionale a polului renal superior. Corecţia anatomică se impune în cazurile ureterului ectopic cu deschidere vaginală. Este de subliniat că un ureter care se deschide în uretră la băieţi nu se însoţeşte de incontinenţă urinară.

Ureterocelul. Este termenul care denumeşte o dilataţie pseudochistică a ureterului terminal, în porţiunea intravezicală sau submucoasă, asociat unui ureter unic sau unui sistem duplex. Fetele sunt de 3-4 ori mai afectate şi bilateralitatea leziunii este demonstrată în 10% din cazuri. În general ureterocelul apare pe un ureter ectopic (60-75%), iar ureterocelul sistemului duplex reprezintă 80-90% dintre toate cazurile. Ureterocelele intravezicale apar pe un ureter unic (ectopic). Ureterocelul este adesea stenotic şi, din punct de vedere embriologic, apariţia lui este explicată de întârzierea unirii ureterului cu sinusul urogenital.

Simptomatologia clinică cu care se prezintă copilul cu ureterocel este în 50-90% din cazuri reprezentată de infecţia urinară. Se evidenţiază prin tehnici imagistice reflux vezicoureteral sau hidronefroză, cu sau fară reflux în 30-40% din cazuri. În afara investigaţiilor clasice (echografie, pielografie i.v., cistografie micţională), endoscopia evidenţiază prezenţa ureterocelului şi uneori se impune incizia transuretrală a acestuia pentru drenarea unui sistem colector infectat.

Tratament: chirurgia reconstructivă este complexă, în special la ureterul ectopic (presupune heminefrectomie, incizia ureterocelului şi a ureterului ectopic cu reimplantarea ureterului restant).

Rinichiul în potcoavă şi alte anomalii de fuziune. Aceste malformaţii mai rare decât precedentele sunt adesea asimptomatice la vârsta pediatrică, dar constituie factori favorizanţi pentru infecţia urinară, litiază, hidronefroză şi mai rar neoplazii.

• **Rinichiul în potcoavă** este cea mai frecventă anomalie de fuziune (1/500 naşteri), întâlnită mai frecvent la băieţi. Majoritatea cazurilor (90%) rămân asimptomatice. Pentru formele simptomatice infecţia urinară este semnul clinic revelator, dar mai sunt citate hematuria, masa abdominală palpabilă sau durerile abdominale. Foarte frecvent această anomalie este descoperită întâmplător. Asocierea cu alte malformaţii, dintre care unele foarte complexe, chiar ameninţătoare de viaţă nu este excepţională. Acestea pot fi alte anomalii renourinare, hidrocefalie, mielomeningocel, boli congenitale de cord, malformaţii ale tubului digestiv. Trisomia 18 şi sindromul Turner se însoţesc uneori de rinichi în potcoavă.

Evaluarea paraclinică (de fapt singura metodă de diagnostic) este reprezentată de echografia renală şi pielografia i.v. Se constată cum calicele inferioare (pielomul inferior) au o orientare medială. Asocierea frecventă cu RVU şi litiaza autorizează efectuarea cistografiei micţionale în toate cazurile.

• **Rinichiul ectopic** se caracterizează prin prezenţa unui rinichi situat în alt sediu decât loja renală. De obicei acest rinichi se află ipsilateral, în pelvis, în spaţiul retroperitoneal („rinichi pelvic"). Uneori rinichiul ectopic încrucişează linia mediană şi se află rotat 180 grade faţă de inserţia ureterului în vezica urinară (ectopie renală încrucişată).

Valve ale uretrei posterioare

Valvele uretrei posterioare reprezintă un obstacol congenital la nivelul uretrei posterioare, care se opune micţiunii, fiind cauza cea mai frecventă de uropatie obstructivă de cauză subvezicală la băieţi.

Anomalia este responsabilă de cca 50% din cauzele malformative de insuficienţă renală terminală la vârsta pediatrică. Înainte de perioada posibilităţii diagnosticului antenatal, prin echografie fetală, vârsta la care se preciza diagnosticul de valvă de uretră posterioară era un bun indicator al gravităţii obstrucţiei. Astăzi, diagnosticul echografic antenatal este posibil într-o proporţie de 4 din 5 cazuri şi, cu toate acestea, în 25 până la 50% din cazuri bolnavii cu valvă a uretrei posterioare încă ajung la stadiul de insuficienţă renală cronică.

Valvele uretrei posterioare produc o obstrucţionare particulară a căilor excretorii urinare, apărută foarte precoce în dezvoltarea aparatului urinar şi care are repercusiuni asupra ansamblului acestuia (parenchim renal, căi urinare excretorii, uneori prostată).

Această anomalie congenitală afectează 1:5 000-1:8 000 băieţi. Mortalitatea prin această afecţiune s-a redus de la cca 50% în anul 1950 la cca 5% actualmente, fiind întâlnită practic numai la nou-născuţi cu insuficienţă renală şi cu hipoplazie pulmonară.

Valvele uretrei posterioare au diferite aspecte anatomice şi localizări, clasic fiind descrise trei tipuri, după localizarea în raport cu verum montanum (colliculus seminalis): valve submontanale (tipul 1), valve supramontanale (tipul 2) şi diafragm submontanal (tipul 3).

În tipul 1, care este cel mai frecvent (95% din cazuri), formarea valvelor este o anomalie congenitală explicată printr-un defect de resorbţie a repliurilor uretrogenitale din care se dezvoltă labiile mici

la fete şi frenurile veru montanum la băieţi. În timpul 2, repliurile supramontanale mucoase, care au traiect postero-lateral de la veru montanum la colul vezical, corespund unei hipertrofii a muşchiului trigonal superficial la care se asociază hipertrofie musculară vezicală globală, realizând de fapt o pseudovalvă. Tipul 3 provine dintr-un defect de resorbţie a membranei urogenitale, partea superioară a membranei cloacale. În toate cazurile se realizează o obstrucţie, mai mult sau mai puţin severă, a uretrei, apărută extrem de precoce, înainte de săptămânile a 16-17-a de viaţă intrauterină. Consecinţele anatomice ale acestei obstrucţii cuprind dilatarea şi balonarea uretrei posterioare în amonte, hipertrofia muşchiului detrusor vezical (vezica urinară are talie mică şi pereţi hipertrofiaţi, fibroşi, trabeculaţi). Această vezică şi-a pierdut elasticitatea şi este adesea hipocompliantă, hipertonă, cu presiunea de bază ridicată. Ureterele sunt inconstant dilatate (în 20-30% din cazuri ureterele sunt de dimensiuni normale), uneori cu traiect sinuos. Hipertrofia muşchiului detrusor al vezicii poate realiza obstrucţie la nivelul joncţiunii ureterovezicale. Refluxul vezicoureteral este întâlnit în 2/3 din cazuri, în jumătate dintre acestea refluxul fiind bilateral (vezi fig. 11.27). Refluxul ureteral poate fi secundar obstacolului subvezical, dar poate fi considerat şi primitiv, determinat de ectopia intravezicală a ureterului. Existenţa refluxului este interpretată ca factor asociat de gravitate. Rinichiul de partea ureterului refluant este afectat funcţional şi poate fi displazic. În această situaţie displazia renală pare independentă de severitatea obstrucţiei: refluxul şi displazia renală sunt interpretate drept componente ale aceluiaşi complex malformativ determinat de anomaliile congenitale ale mugurelui ureteral şi inducţie defectuoasă a blastemului metanefrogen; se realizează sindromul VURD (valve, reflux, unilateral, displazie). S-a postulat că acest reflux poate proteja eventual rinichiul de partea opusă, constituind un mecanism de supapă. Există de altfel şi alte mecanisme cu rol de supapă, cum ar fi prezenţa unei ascite sau a unui epanşament retroperitoneal, a unui diverticul (ureteral sau vezical) sau a unei fistule de uracă.

Răsunetul asupra funcţionalităţii rinichiului este foarte variabil, putând fi în raport cu o displazie renală autentică sau consecinţa unei obstrucţii, a unei nefropatii de reflux sau a unei nefrite interstiţiale secundare infecţiei urinare.

Consecinţele funcţionale ale valvei de uretră posterioară constau dintr-o serie de fenomene „în cascadă": eficienţa micţiunii este compromisă prin prezenţa valvei, modificările muşchiului detrusor, prezenţa refluxului sever. Hipertrofia şi hiperplazia muşchiului detrusor asociate cu accentuarea inervaţiei colinergice sunt responsabile de apariţia unei vezici urinare spastice, hiperchinetice, cu compliantă şi capacitate reduse, ceea ce realizează o presiune intravezicală crescută atât în faza de umplere şi stocare a urinei, cât şi în cea de golire. Această presiune se transmite spre uretere şi provoacă ectazie ureterală. Refluxul asociat este responsabil de nefropatia de reflux. Consecinţele funcţionale antenatale ale valvei de uretră posterioară constau în oligoamnios (pentru că 90% din lichidul amniotic provine din excreţia renală) şi hipoplazie pulmonară cu apariţia foarte precoce (înainte de a 15-a săptămână de gestaţie).

Diagnosticul valvelor de uretră posterioară poate fi făcut *prenatal*, prin echografie fetală, cel mai adesea în al treilea trimestru de sarcină, prin evidenţierea dilatării uretrei posterioare şi a vezicii urinare dilatate.

Diagnosticul postnatal trebuie făcut precoce. În perioada de nou-născut tabloul clinic este dominat de manifestări generale: diaree, vărsături, deshidratare, distensie abdominală, prezenţa unui glob vezical, eventual palparea unui rinichi mare, prezenţa ascitei; nou-născutul nu urinează sau jetul urinar este anormal de slab, poate avea semne de insuficienţă renală sau chiar sepsis neonatal. În mod normal, 2/3 dintre nou-născuţi urinează în primele 12 ore; 92% dintre nou-născuţi urinează în primele 24 ore; 8% dintre nou-născuţi urinează în primele 48 ore. Vezica urinară nu se palpează în mod normal la nou-născut.

Tabloul clinic al valvelor de uretră posterioară la sugar este dominat de manifestări infecţioase (accese febrile, piurie) asociate unei distensii abdominale, prezenţei globului vezical, uneori a unui rinichi mare şi adesea întârziere în creştere. Examinarea jetului urinar devine esenţială pentru a suspiciona acest diagnostic. Jetul urinar „fără vigoare" constituie un important element de alarmă.

Copilul şi adolescentul au mai multe manifestări urologice: disurie, retenţie urinară, glob vezical, incontinenţă urinară diurnă şi nocturnă, rinichi mare palpabil; se asociază frecvent semne de infecţie, piurie, tulburări micţionale, polakiurie, puseu febril.

Examenele paraclinice utilizate curent sunt: echografia, cistografia retrogradă micţională, urografia intravenoasă, acestea evidenţiind modificările mor-

fologice şi funcţionale descrise. Urografia poate fi normală în 15-20% din cazuri, dar cel mai adesea evidenţiază ureterohidronefroză uni- sau bilaterală. Examenul bacteriologic al urinei este obligatoriu pentru depistarea infecţiei tractului urinar.

Diagnosticul diferenţial al valvelor de uretră posterioară include repliurile mucoasei uretrale non-obstructive, ureterocelul, polipul uretrei posterioare, stenoze ale meatului uretral (hipospadias), litiaza uretrală, disgenezii vezicosfincteriene.

Evoluţie: după îndepărtarea obstacolului (valvei) din uretra posterioară, refluxul vezicoureteral va dispărea în 40-50% din cazuri în primele luni. În o treime din cazuri refluxul persistă, putând afecta funcţia renală. Dilatarea uretrală dispare după îndepărtarea obstacolului ureteral în 70% din cazuri, dar foarte lent. Funcţia renală se poate ameliora rapid (chiar în câteva ore) după asigurarea drenajului vezical. Tulburările continenţei urinare, asociate în 25% din cazuri, persistă în formele grave de obstacol uretral. Sexualitatea nu este afectată.

Tratament: abordarea terapeutică a valvelor uretrei posterioare se face stratificat:

– în absenţa insuficienţei renale, infecţiei urinare şi retenţiei acute, recurente de urină este indicat tratamentul endoscopic al valvelor;

– în caz de retenţie urinară: drenaj vezical suprapubian sau uretral timp de 3-15 zile, asociat cu antibioprofilaxia infecţiei urinare. Se face apoi bilanţul biologic, echografic (displazie?) şi cistografic (reflux?). Dacă nivelul seric al creatininei scade şi se stabilizează, se recomandă tratamentul endoscopic al valvelor. Dacă nivelul seric al creatininei rămâne ridicat sau creşte şi apar complicaţii infecţioase, se verifică drenajul, se tratează infecţia urinară, se are în vedere o derivaţie înaltă (pielostomie percutanată într-un prim timp, apoi eventual uretrostomie laterală înaltă);

– formele grave (reflux bilateral, ectazie ureterală majoră, displazie renală sau atrofie severă a parenchimului renal) asociate cu manifestări infecţioase impun derivaţie rapidă fie prin vezicotomie, dacă dilataţia ureterală este ameliorată prin drenaj vezical, fie prin ureterostomie în alte cazuri.

Testicul necoborât în scrot (testicul nepalpabil, scrot gol)

Testicul necoborât în scrot (uni- sau bilateral) reprezintă o constatare care alarmează în mod serios familia copilului.

Testicul situat în afara scrotului, spontan şi permanent, poate realiza mai multe situaţii clinice:

– criptorhidia, în care testicul se poate afla în orice punct pe traiectul normal de coborâre;

– ectopia: testicul migrează în afara traiectului normal de coborâre (1%);

– testiculele oscilante: corespund situaţiilor în care testicul poate coborî spontan în bursele scrotale (70% din criptorhidiile care se prezintă la consultaţie), dar care migrează în mod repetitiv în abdomen.

Agenezia testiculară nu este tratată în acest capitol.

Frecvenţa testicului criptorhic este variabilă după diferite loturi raportate la diferite vârste; astfel, la nou-născutul la termen frecvenţa este de 3-5% din cazuri, între 3-12 luni este de 0,8%, iar la 18 ani este de 0,3-0,8% în populaţia generală. Partea dreaptă este mai frecvent afectată decât cea stângă, fără a exista o explicaţie valabilă pentru aceasta. Criptorhidia este bilaterală în 1/3 din cazuri. La prematuri criptorhidia se întâlneşte la 20-30% din copii, devenind 0,8% la vârsta adultă a acestora.

Date de embriologie: testicul va migra din regiunea lombară, locul de formare a schiţei testiculare embrionare, până în pelvis şi apoi în bursele scrotale. Această migrare are două etape :

– etapa abdominală, care începe în săptămâna a 12-a de gestaţie, după regresia canalului Wolff şi se realizează prin creşterea în lungime a embrionului, fără alungirea structurilor care fixează testicul de peretele posterior (ligamentele inghinal şi scrotal care formează gubernaculum testis), astfel încât glanda devine intraperitoneală şi va „coborî" în mod pasiv în pelvis, antrenând canalul deferent şi vasele.

Această migrare abdominală se află sub controlul hormonului anti-müllerian, sintetizat de celulele Sertoli din a 8-a săptămână de gestaţie, care antrenează regresia structurilor mülleriene.

– În luna a 5-a de gestaţie testicul „atinge" orificiul intern al canalului inghinal.

– Etapa de migrare transinghinală se desfăşoară în a 7-a lună de gestaţie când testicul „alunecă" de-a lungul canalului peritoneovaginal, migrare controlată mecanic de gubernaculum testis şi care se face în doi timpi: primul timp se desfăşoară până în momentul naşterii şi se află sub controlul dihidrotestosteronului (DHT), sintetizat din testosteron sub acţiunea 5α-reductazei. Secreţia acestui hormon se face în celulele Leydig sub control hipotalamohipo-

fizar. Al doilea timp începe imediat după naştere, când testiculul mai poate încă migra şi nu se va putea vorbi de testicul necoborât decât la sfârşitul primului an de viaţă, când cele două burse scrotale vor fi goale.

Migrarea, sau coborârea testiculelor, se face sub controlul a două categorii de factori.

1. *Factori hormonali:* studii comparative au arătat acelaşi nivel seric al hormonului foliculino-stimulant (FSH) la subiecţi criptorhici şi normali. În schimb, la copiii cu criptorhidie s-a constatat deficit de hormon luteinizant (LH) şi mai ales de releasing-factor pentru hormonul luteinizant (LH-RH). În mod normal există „un vârf" de secreţie de LH în a 12-a săptămână de gestaţie, când începe migrarea testiculară. S-a constatat de asemenea un nivel crescut de gonadotrofine corionice (HCG) în urina femeilor gravide în lunile a 7-a – a 9-a, când are loc migrarea inghinală şi scrotală a testiculelor fătului.

Coborârea testiculelor spre regiunea inghinală se face sub controlul testosteronului şi dihidrotestosteronului sub influenţa LH. O lipsă de răspuns a receptorilor la 5α-reductază sau un deficit de hormon anti-müllerian pot avea rol în criptorhidie.

Recent s-a arătat rolul posibil al factorului de creştere epidermal (EGF) ca mediator parţial în procesul de migrare normală a testiculelor.

2. *Factori anatomici*: a) gubernaculum testis este factor de fixare şi apoi de „orientare" a testiculelor în burse; b) canalul peritoneovaginal ca factor de migrare are un rol greu de apreciat, dar obturarea sa sau prezenţa herniilor importante sunt asociate cu criptorhidie.

Intricarea factorilor hormonali şi anatomici realizează migrarea sau nonmigrarea testiculelor.

Trebuie reţinut un fapt extrem de important: numai un testicul normal poate migra normal!

Testiculul criptorhic este în general sediul unor leziuni histologice de disgenezie; acestea sunt prezente şi în testiculul intrascrotal de partea opusă în 70% din cazuri! Leziunile histologice constau în principal în diminuarea numărului şi retardul maturării spermatogoniilor, retard de maturare şi atrofii ale celulelor Leydig. În criptorhidiile unilaterale s-a constatat o hipertrofie compensatorie a testiculului de partea opusă. Un deficit hipofizar primitiv şi tranzitor de hormon luteinizant survenit în viaţa intrauterină antrenează un retard al maturării testiculare cu leziuni secretorii, tubulare şi alterări ale spermatogoniilor.

Sindroamele genetice plurimalformative asociate cu criptorhidie sunt: sindromul prune-belly (vezi fig. 11.22 A şi B), extrofia de vezică, sindromul Noonan, sindrom Prader-Willi, sindromul Klinefelter. Anomaliile cromozomiale au fost întâlnite în 4,8% din cazurile cu criptorhidie izolată, 5,6% din cazurile cu hipospadias izolat şi în 22% din cazurile în care cele două anomalii au fost asociate.

Diagnosticul clinic al testiculului necoborât se precizează prin anamneză, inspecţie şi palpare; în unele situaţii aceasta din urmă trebuie făcută sub anestezie generală. Examenele complementare sunt de regulă inutile, diagnosticul fiind exclusiv clinic. Efectuarea cariotipului este necesară în cazurile de ambiguitate genitală sau dacă se suspectează un sindrom genetic. Suspectarea şi a altor malformaţii asociate poate justifica efectuarea urografiei intravenoase.

Examenele imagistice (echografia, tomodensitometria şi rezonanţa magnetică) pot fi utile pentru precizarea localizării şi situaţiei anatomice a testiculului criptorhic. 30% din testiculele nepalpabile în scrot sunt criptorhice, după cum urmează: 10% se află intraabdominal şi 20% inghinal sus situat. În toate cazurile testiculele sunt mici, atrofice.

Examenul laparoscopic modern poate aduce date mult mai precise decât cele furnizate de metodele imagistice.

Consecinţele criptorhidiei constau în: scăderea fertilităţii (7-10% dintre hipo-/infertilităţile masculine sunt asociate cu criptorhidie) şi riscul degenerărilor maligne.

Tratament:

Tratamentul medical. Medicamentul hormonal cel mai utilizat este gonadotrofina corionică, dar rezultatele sunt controversate. Efectul terapeutic depinde de:

– doză (între 4 000-15 000 U.I.),

– situarea testiculului la începerea tratamentului (în abdomen = 80% eşec terapeutic, în canalul inghinal = 60% eşec terapeutic) şi

– vârsta copilului la începerea tratamentului (sub 5 ani 62% eşec, 23% succes complet; peste 5 ani: 47% succes).

Formele bilaterale răspund mai bine la tratament.

Se recomandă tratament în doi timpi, după cum urmează: se începe tratamentul cu releasing factor al LH şi se continuă cu gonadotrofină corionică. Teoretic, este ideal ca tratamentul să fie început înainte de instalarea leziunilor histologice ale testiculului criptorhic, adică înaintea vârstei de 3 ani, dar

succesul este de numai 20% la această vârstă. Începerea tratamentului hormonal după vârsta de 3 ani va avea rezultate mai bune asupra criptorhidiei, dar leziunile histologice ale testiculului sunt deja constituite.

Schemă terapeutică cu gonadotrofină :

– doza inițială 6 000 U.I. × 6 injecții = 18 000 U.I., sau 100 U.I./kg corp (sau 1 500 U.I./m^2 de suprafață corporală) înaintea vârstei de 5 ani;

– 1 500 U.I. × 9 injecții = 13 500 U.I. după vârsta de 5 ani.

Rezultatele sunt așteptate după două luni de tratament.

Indicațiile tratamentului chirurgical:

1. Diagnosticul tardiv, după vârsta de 3 ani, deoarece tratamentul hormonal este, teoretic, puțin eficient după această vârstă (10-20,5% din cazuri).

2. Indicația operatorie este fermă dacă există și hernie inghinală asociată.

3. Eșec al tratamentului hormonal. Se fac următoarele precizări de ordin practic:

– în timpul primului an de viață, „coborârea" spontană a testiculului în bursa scrotală se face în 82% din cazuri;

– intervențiile terapeutice tardive, după vârsta de 5 ani dau rezultate funcționale mediocre;

– testiculele oscilante nu trebuie tratate medical, căci se stabilizează spontan în burse în 90% din cazuri. În această situație se va pune problema unei fixări dacă apar dureri de subtorsiune testiculară.

Litiaza renourinară

Epidemiologie. Litiaza urinară este definită de prezența calculilor la orice nivel al sistemului urinar colector. Boala este mai puțin frecventă la copil în comparație cu adultul. În S.U.A. și țările scandinave, unde prevalența este considerată scăzută, numărul cazurilor pediatrice reprezintă 1/50 față de cele semnalate la vârsta adultă și calculii cei mai frecvenți sunt alcătuiți din oxalat de calciu. În Europa este raportată în special litiaza bazinetală asociată cu infecție urinară cu bacil Proteus, iar calculii sunt de obicei fosfați amoniaco-magnezieni. În Thailanda și India se poate vorbi de o adevărată endemie de litiază vezicală, în special la băieți, cu calculi alcătuiți din oxalați și urați.

Fiziopatologie. Calculii urinari au o structură mixtă, alcătuită dintr-o matrice proteică pe care se inclavează structuri cristaline, minerale sau organice (cristale de urați). În 90% din cazuri au o structură heterogenă, dar oxalatul de calciu este întâlnit cel mai frecvent. Pentru apariția calculilor urinari intervine un complex de factori care se influențează reciproc (multifactorial). Există ioni litogeni, inhibitori sau inițiatori ai cristalizării potențați de variații ale pH-ului urinar și eventuale anomalii anatomice. Sărurile minerale, prezente oricum în urină pot genera compuși mai puțin solubili care, aflați în soluție suprasaturată, pot cristaliza. Împotriva riscului de cristalizare există în urină substanțe cu acțiune „protectoare", cum sunt ionii de Mg^{2+}, Zn^{2+}, Al^{3+}, Fe^{3+}, molecule acide (citrați, perofosfați) sau macromolecule (glicoaminoglicani, glicoproteine). Foarte evocată este proteina Tamm-Horsfall, care se formează la nivelul ansei Henle și care inhibă agregarea cristalelor de oxalat de calciu.

pH-ul urinar influențează saturația sărurilor crescând sau scăzând solubilitatea diferitelor substanțe minerale, cum sunt oxalatul de calciu, fosfatul de calciu, acidul uric. Un pH urinar de 6-7,5 crește solubilitatea acidului uric și a cistinei, în schimb un pH urinar < 6 crește solubilitatea fosfaților de calciu. Solubilitatea oxalaților de calciu pare neinfluențată de variațiile normale ale pH-ului urinar. Staza generată de obstrucții congenitale și infecția urinară asociată constituie factori predispozanți pentru apariția calculilor. Predispoziția familială nu va fi pierdută din vedere în anamneza acestor cazuri.

Etiologie. Litiaza urinară la copil apare în două situații clinice distincte, și anume asociată cu alte uropatii sau fără anomalii renourinare preexistente.

Litiaza urinară asociată cu uropatie obstructivă este o eventualitate întâlnită în 20% din cazuri. Cea mai frecventă asociere este megaureterul primitiv (28%) sau hidronefroza prin anomalie de joncțiune pielocaliceală (35%). Staza și infecția urinară asociate uropatiilor obstructive constituie importanți factori „litogeni". Infecția cu bacil Proteus are o semnificație particulară deoarece acest germen posedă o urează, enzimă proteolitică care transformă ureea în derivați amoniacali. Se realizează astfel condiții litogene prin modificarea pH-ului urinar. Orice uropatie obstructivă, dar mai ales cea asociată cu reflux vezicoureteral (RVU) constituie condiții favorizante pentru apariția litiazei urinare.

Litiaza urinară fără uropatie constituie în mod paradoxal 43-65% dintre situațiile întâlnite la vârsta

pediatrică. Dintre acestea litiaza urinară asociată unor anomalii metabolice reprezintă doar 10% din cazuri (hiperoxalurie, cistiunurie, hipercalciurie) şi ele impun cercetarea adecvată pentru identificarea tulburărilor primitive (vezi „Boli renale tubulare"). În sfârşit, tratamentul bolilor mieloproliferative cu medicamente citostatice constituie surse de xantinurie şi hiperuricurie, iar tratamentul cu furosemid i.v. administrat nou-născutului din secţiile de terapie intensivă favorizează nefrolitiaza calcică precoce.

Factorii litogeni recunoscuţi ţin de mediu (particularităţi alimentare), de organism (factori ereditari şi în special anomalii metabolice) şi de organ (asociere cu malformaţii obstructive, RVU sau infecţie urinară). Asocierea infecţiei urinare în litiaza renourinară constituie un factor favorizant şi o complicaţie a bolii.

Clinică. Diagnosticul de litiază urinară este sugerat de infecţii urinare repetate (55%) care se pot constitui într-un sugestiv semn revelator. Simptomatologia urinară (disurie, usturimi la urinat, asociaţia febră, vărsături, curbă ponderală nesatisfăcătoare în special la sugar) constituie argumente pentru investigare imagistică renourinară. Alteori motivul prezentării la medic este o colică renală însoţită sau nu de hematurie.

Colica renală poate fi definită ca o durere cu caracter paroxistic, unilaterală, situată lombar, cu iradiere accentuată spre organele genitale externe şi faţa internă a coapsei. Se pot asocia semne urinare (disurie, polakiurie, hematurie macro- sau microscopică), manifestări digestive (greţuri, vărsături), anxietate, agitaţie. Diagnosticul diferenţial cu aceste sindroame dureroase abdominale sau lombare se impune în toate cazurile. Declanşarea crizei după un efort este foarte sugestivă pentru acest diagnostic.

Abdomenul dureros recurent la un preşcolar sau şcolar este relevator adesea pentru litiază urinară. Foarte rar pacientul fără antecedente sugestive se prezintă pentru o complicaţie a litiazei, cum este retenţia acută de urină sau insuficienţa renală acută obstructivă.

Diagnostic paraclinic. *Metodele imagistice* sunt esenţiale pentru identificarea calculilor renourinari, şi anume investigaţia debutează cu radiografie abdominală „pe gol" şi echografie renală şi vezicală. Simpla radiografie abdominală fără pregătire prealabilă evidenţiază imagini de calculi, ştiind că 90% dintre calculii urinari diagnosticaţi la vârstă pediatrică sunt radioopaci (fig. 11.30). Calcificările intraparenchimatoase pledează pentru nefrocalcinoză. Scolioza antalgică este evidenţiată adesea prin această evaluare radiologică.

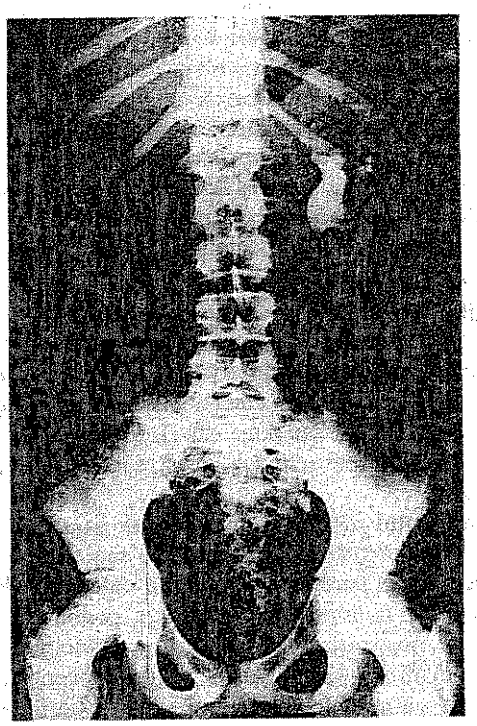


Fig. 11.30 – Litiază urinară; radiografie renală simplă. Calcul coraliform renal stâng, calcul pelvin stâng la o fetiţă în vârstă de 12 ani.

Echografia renală şi vezicală permite un diagnostic pozitiv în 86-96% din cazuri, de aceea această investigaţie complet neinvazivă trebuie să rămână de primă intenţie după părerea majorităţii urologilor. Calculul se prezintă ca o imagine hiperechogenă cu „con de umbră posterior". Obstrucţia acută a căilor excretorii poate duce la creşterea volumului renal.

Într-o obstrucţie subacută sau cronică există o dilataţie a cavităţilor pielocaliceale. Nefrocalcinoza se prezintă ca hiperechogenitatea piramidelor renale.

Urografia i.v. (pielografia i.v.) este de o mare valoare diagnostică, deoarece oferă date suplimentare în special dacă se asociază malformaţii obstructive. Se va efectua pacienţilor fără retenţie azotată cu flux urinar restabilit. Valoarea diagnostică a acestei investigaţii a fost „detronată" de performanţele indiscutabile ale echografiei abdominale. Indicaţia absolută o constituie calculii radiotransparenţi (<10%)

neidentificaţi echografic şi suspiciunea de uropatie malformativă.

Tratament. Tratamentul litiazei urinare are ca obiectiv de urgenţă calmarea colicii renale (atunci când prezintă semnul revelator) şi, pe termen lung, prevenirea formării de noi calculi sau împiedicarea creşterii în dimensiuni a celor vechi. Principiul terapeutic constă în reducerea suprasaturării urinare (aport suficient de lichide, eventual chiar în cursul nopţii) şi creşterea eficienţei factorilor inhibitori litogeni. Măsuri particulare sunt necesare în tubulopatii dovedite (vezi capitolul), modificarea pH-ului în funcţie de compoziţia calculilor (dacă a putut fi dovedită). Indicaţiile de regim alimentar vizează aceleaşi aspecte.

Asocierea unor cauze urologice impune rezolvarea malformaţiilor obstructive şi a infecţiei urinare concomitente (cauză şi efect), eventual printr-o profilaxie îndelungată cu doze de „întreţinere" (1/3 din dozele terapeutice uzuale) după vindecarea episodului acut.

Tratamentul urologic modern al litiazei urinare constă din *litotripsie extracorporală* sau tehnici endourologice, care permit îndepărtarea calculilor. Recent introduse în tratamentul pacienţilor pediatrici, necesită multă prudenţă în utilizarea lor. Principiul metodei constă din aplicarea unei „unde de şoc" îndreptate ţintit către calcul, a cărei energie suficient de puternică este capabilă să fragmenteze şi să pulverizeze calculul. Reperarea calculului se face echografic sau fluoroscopic. Tipurile tehnicilor de litrotripsie depind de energia utilizată (electrohidraulică, electromagnetică sau piezoelectrică). Decizia „tirului" impune anestezie generală pentru pacientul pediatric. Calculii sunt mai friabili la copil şi mai uşor de distrus, iar rezultatele cele mai bune se obţin la calculii < 20 mm. Dintre „evenimentele" care pot apărea postlitotripsie semnalăm hematurie macroscopică sau obstrucţia căilor urinare cu resturi litiazice (colică nefretică). Distrucţiile tisulare, microhematoamele renale secundare tehnicii utilizate se pot suprainfecta bacterian, favorizând obstrucţia căilor urinare. Efectele pe termen lung asupra creşterii renale nu au putut fi încă evaluate.

Tratamentul endourologic constă din nefrolitotomie percutanată (indicată în calculi bazinetali) sau litotripsie endocorporală, ambele metode necesită prudenţă în aplicare şi sunt în general acceptate de către urologii pediatri. Tehnica endourologică rămâne recomandată în tratamentul litiazei vezicale.

Tratamentul chirurgical, ca metodă convenţională îşi păstrează încă actualitatea în tratamentul urolitiazei la pacientul pediatric.

Tulburări funcţionale ale vezicii urinare la copil

Trecerea de la automatismul vezical caracteristic vezicii urinare infantile la activitate vezicosfincteriană coordonată se face progresiv, într-o perioadă de timp şi de obicei fără nici o problemă. Totuşi această perioadă rămâne o fază critică, uneori chiar periculoasă pentru unii copii. În această perioadă pot apărea două tipuri de tulburări pur funcţionale ale vezicii urinare: imaturitatea vezicală şi dissinergiile vezicosfincteriene. Individualizarea lor a fost posibilă prin explorări urodinamice.

Achiziţionarea controlului micţional se face progresiv, în trei etape:

1. Vezica urinară infantilă (automatică sau reflexă). Vezica nou-născutului este un organ pur reflex, unde receptorii sensibili la distensia parietală induc o contracţie a detrusorului la un volum vezical foarte redus; nou-născutul şi sugarul nu par a percepe senzaţia de vezică urinară plină. Chiar dacă arcul reflex al contracţiei vezicale traversează formaţiunea reticulată pontomezencefalică, influenţele centrale corticale voluntare lipsesc total la această vârstă. Această „micţiune a detrusorului" se bazează în principal pe reflexul de distensie şi hiperactivitate vezicală. Debitul urinar, chiar dacă este redus, este continuu şi susţinut, mărturie a unei bune sinergii vezicosfincteriene. Reprezentarea urodinamică a vezicii urinare infantile se caracterizează printr-un traseu cistometric de hiperactivitate, unde fiecare contracţie care atinge pragul critic induce o micţiune în cadrul unei perfecte sinergii vezicosfincteriene.

2. Vezica urinară imatură. Prima etapă de achiziţionare a controlului micţional apare de obicei între vârsta de 1 şi 2 ani şi are ca substrat conştientizarea umplerii vezicale, deci a nevoii de micţiune, şi posibilitatea de a reţine urina prin contracţie voluntară a planşeului pelvin împotriva creşterii presiunii intravezicale care determină nevoia de a urina. Această achiziţie conduce progresiv la continenţă. Când creşte presiunea intravezicală copilul simte nevoia de a urina; dacă el vrea să evite micţiunea trebuie să pună în funcţie, în mod conştient,

activitatea planşeului perineal şi în particular a sfincterului striat al uretrei, realizându-se astfel o presiune care depăşeşte pe cea intravezicală. Cu toate acestea, dacă relaxarea sfincteriană survine înainte de dispariţia undei de hiperpresiune vezicală, se produce o pierdere a urinei prin inversarea gradientului de presiune uretrovezical. Această fază tranzitorie (vezica imatură) comportă, fiziologic, o imperiozitate micţională, adesea polakiurie şi câteva „scăpări" de urină, în special în circumstanţe în care vigilenţa sfincteriană este redusă: râs, joacă ş.a. Controlul sfincterian fiind sub domeniul voluntar, aceasta explică de ce el este eficient la început în timpul zilei şi apoi în cursul nopţii. Din punct de vedere urodinamic, vezica urinară imatură se caracterizează printr-un traseu de hiperactivitate vezicală în care fiecare contracţie a detrusorului nu antrenează obligatoriu o micţiune, în măsura în care copilul este capabil de a-şi contracta sfincterul striat uretral, antrenând o relaxare tranzitorie a vezicii urinare, explicată prin intrarea în joc a reflexului de inhibiţie a detrusorului vezical.

3. **Vezica urinară adultă.** După vârsta de 4 ani, cea mai mare parte a copiilor sunt capabili de control vezical în timpul zilei şi nopţii; 88% dintre copii pot controla total iniţierea micţiunii indiferent de volumul vezical. În timp, volumul vezical creşte (se dublează între vârstele de 2 ani şi 4 ani şi jumătate), hiperactivitatea vezicală diminuează, continenţa este asigurată atât prin inhibiţie centrală, cât şi prin acţiunea voluntară asupra sfincterului extern, micţiunea se efectuează totdeauna cu o totală sinergie vezicosfincteriană, perfect coordonată şi sub control direct al voinţei.

• **Sindromul de imaturitate vezicală** corespunde persistenţei unei vezici urinare de tip infantil, automatic, responsabilă de nevoia frecventă de a micţiona pe care copilul o stăpâneşte prin contracţia voluntară a sfincterului striat. Este vorba de o insuficienţă a maturării vezicale diferită totuşi de vezica infantilă prin încercarea copilului de a-şi reţine voluntar urina. Din punct de vedere urodinamic, vezica imatură sau „mal inhibată" se defineşte printr-un traseu cistometric de hiperactivitate, hipersensibilitate, uneori un grad de hipertonicitate şi cel mai adesea o diminuare a capacităţii vezicale. Vârfuri de hipertensiune pot apărea chiar la începutul umplerii vezicale şi pot atinge amplitudini considerabile, uneori de peste 100 cmH_2O. În paralel se dezvoltă o hipertonie sfincteriană striată pentru a se opune eliminării urinei. Această hiperactivitate poate fi primitivă sau secundară, în cel de-al doilea caz fiind vorba de o instabilitate vezicală legată de o spină iritativă, cea mai frecventă fiind infecţia.

Manifestările clinice ale sindromului de imaturitate vezicală se caracterizează prin tulburări de continenţă diurnă sau/şi nocturnă.

Tulburările micţionale diurne sunt evocatoare: imperiozitate micţională, polakiurie, „scăpări" de urină mici şi repetate responsabile de „chilotul umed". Aceste tulburări corespund contracţiilor vezicale neinhibate şi sunt de intensitate variabilă. Copilul are dorinţa de a-şi satisface nevoile imperioase de micţiune, el nu se poate reţine, are tendinţa de a face frecvente drumuri la toaletă şi dezvoltă adesea un veritabil automatism, de unde şi excluderea efortului de reţinere voluntară care împiedică sau întârzie achiziţionarea comportamentului „de curăţenie" diurnă şi întreţine polakiuria. Această formă de imaturitate vezicală, zisă *polakiurică*, este de departe cea mai frecventă.

În unele circumstanţe, viaţa socială a copilului (ritmurile şcolare cu interdicţia de a părăsi clasa între două recreaţii, toalete neigienice ş.a.) pot conduce la unii copii, în special la fete de vârstă mică, la reţinerea de la a micţiona, micţiunile devin rare, vezica se destinde, sursă de scăpări urinare prin supraplin şi de infecţii urinare. Acestea sunt *formele retenţionale* de imaturitate vezicală.

Enurezisul nocturn este foarte adesea asociat acestor tulburări ale continenţei diurne.

Imaturitatea vezicală este o etapă fiziologică în dobândirea comportamentului micţional; ea devine patologică prin persistenţa în timp (lipsa sau întârzierea maturării fiziologice) şi prin consecinţele care pot domina tabloul clinic.

Consecinţele patologice ale vezicii imature sunt:

– Trabeculări ale vezicii urinare hiperactive care traduc lupta detrusorului „in amonte" de obstrucţia filierei cervicouretrale.

– Infecţia urinară recidivantă a fetelor, care are la bază stagnarea urinei în vezică în formele retenţionale şi refluxul vezicoureteral. Veritabilă spina iritativă, infecţia poate antrena o instabilitate vezicală care accentuează hiperactivitatea bazală.

– Refluxul vezicoureteral este funcţional şi se explică prin două mecanisme: hipertensiunea vezicală în timpul contracţiilor neinhibate şi infecţia urinară care poate altera tonusul meatului ureteral prin modificările inflamatorii pe care le antrenează.

Tratament: nu există tratament curativ al imaturităţii vezicale. Se scontează pe organizarea progresivă şi spontană în timp a mecanismelor de control al micţiunii, care este câştigat în general până la pubertate. Terapeuticile specifice cuprind educarea şi reeducarea vezicală şi micţională, atât în formele polakiurice, cât şi în cele retenţionale. Dintre mijloacele farmacologice, cele mai utilizate sunt medicamentele anticolinergice cu acţiune relaxantă. Dilataţiile uretrale, în scopul suprimării spasmului, sunt rezervate unor cazuri selecţionate.

• **Dissinergiile vezicosfincteriene** definesc pierderea coordonării între contracţia detrusorului vezical şi deschiderea sfincterului striat în momentul micţiunii. Această tulburare funcţională corespunde descrierilor din literatură sub termenul de „vezică urinară leneşă", „vezică neurologică ocultă sau infraclinică". Caracterizată prin manifestări disurice şi retenţionale, această tulburare este mult mai rară decât imaturitatea vezicală, dar consecinţele asupra vezicii şi aparatului urinar superior pot fi mult mai severe.

Manifestările clinice cele mai importante sunt disuria şi retenţia de urină; incontinenţa este rară.

Consecinţele patologice includ: vezica trabeculată, diverticulară, infecţia urinară, refluxul vezicoureteral, distensia pieloureterală. Lipsa de diagnostic şi tratament antrenează în evoluţie insuficienţa renală.

Enurezisul nocturn primar la copil

Coriolan Ulmeanu, Eugen Pascal Ciofu

Enurezisul nocturn primar este definit ca „pierderi urinare nocturne" în absenţa simptomatologiei pe parcursul zilei, a malformaţiilor de tract urinar, ca şi a bolilor neurologice care afectează funcţionalitatea tractului urinar.

Pierderile urinare diurne pot fi încadrate în noţiunea de „incontinenţă diurnă".

Enurezisul este diagnosticat ca boală de sine stătătoare la copii peste 5 ani care au mai mult de 3 „nopţi ude" pe săptămână.

Prevalenţa enurezisului scade exponenţial cu vârsta:

– la vârsta de 4 ani, 25% din copii pot să aibă încă „pierderi urinare nocturne";

– frecvenţa scade la 1-3% la 20 ani.

Cele mai cuprinzătoare studii includ ca vârstă cea mai afectată între 5 şi 7 ani, 60% fiind băieţi şi 40% fete. În fiecare moment în lume sunt peste 100 milioane de enuretici.

Scurt istoric: boala este cunoscută de peste 3 500 ani, denumirea venind de la grecescul „enourein" care înseamnă a pierde urină. Prima menţiune în literatură este făcută în 1550 î.Hr. în papirusul din Ebbers, când tratamentul se făcea cu drojdie de bere şi cu ierburi.

Etiopatogenie: achiziţia controlului micţional a putut fi studiată graţie explorărilor urodinamice care au individualizat trei etape ale acestui proces: vezica urinară infantilă (automatică sau reflexă), vezica imatură şi vezica adultă, etape care se derulează în timp în această secvenţă (vezi „Tulburările funcţionale ale vezicii urinare").

Principalii factori implicaţi în patogenia enurezisului sunt următorii:

1. Factori genetici. Ereditatea este un factor determinant al enurezisului la copil, astfel: dacă ambii părinţi au fost enuretici, această tulburare va afecta 77% dintre copiii cuplului respectiv. Proporţia scade la 44% dacă trecutul enuretic este regăsit la un singur părinte şi la 15% din copii în absenţa enurezisului la părinţi.

2. Factori psihologici şi de context familial. Aceştia sunt totdeauna prezenţi şi adesea pot fi depistaţi de la prima consultaţie. Trebuie să evităm totuşi o explicaţie exclusiv psihologică a enurezisului. În unele cazuri de enurezis secundar, factorii emoţionali au adesea rol declanşant: angoasa şcolară, separarea de unul din părinţi, surmenajul, conflicte familiale ş.a. Pe de altă parte, consecinţele psihologice secundare enurezisului sunt constante.

3. Factorul vezical constă în imaturitatea vezicală. Între etapa de dezvoltare a micţiunilor reprezentată de vezica infantilă şi cea de vezică de tip adult, există un stadiu intermediar de vezică imatură care se poate extinde în timp între vârsta de 2 ani şi...pubertate! Dacă această fază fiziologică se prelungeşte în timp, aceasta corespunde sindromului de imaturitate vezicală cu consecinţe patologice autentice (infecţii urinare joase, reflux vezicoureteral). Date de cistomanometrie au stabilit că numitorul comun în aceste situaţii este hiperactivitatea vezicală, adică o creştere a presiunii de umplere a vezicii urinare care poate depăşi 100 cmH_2O şi chiar 300 cmH_2O în cursul nopţii, în timp ce, în mod normal, presi-

unea de umplere a vezicii este de 10-30 cmH_2O. Există corelaţie precisă între datele explorărilor urodinamice şi cele de anamneză şi clinice. În forma sa tipică, sindromul de imaturitate vezicală asociază enurezis nocturn cu tulburări diurne ale micţiunii: polakiurie, imperiozitate micţională, mici „scăpări" de urină („chilotul umed").

4. Factorul somn. Survenit prin definiţie în timpul somnului, enurezisul nocturn are raporturi foarte directe cu somnul. Majoritatea părinţilor relatează despre copilul lor enuretic că doarme profund, nimic nu-l poate trezi, nici chiar faptul că este ud. Studii extinse asupra copiilor cu enurezis nocturn au evidenţiat un traseu EEG iritativ în cursul somnului, fără a se putea afirma categoric caracterul patologic al acestuia. Aceşti copii au vezică hiperactivă şi în timpul zilei. S-a constatat în acelaşi timp la toţi aceşti copii o accentuare considerabilă nocturnă a hiperactivităţii vezicale, care poate fi explicată prin diminuarea inhibiţiei nocturne asupra comportamentului general vezicosfincterian al copilului. S-a constatat, de asemenea, în special la copiii enuretici în vârstă de 12-14 ani, un comportament micţional diurn normal, cu manifestări de hiperactivitate vezicală exclusiv nocturnă. Copiii din această categorie au probabil o imaturitate vezicală reziduală bine compensată ziua, dar exprimată noaptea, prin deficit de inhibiţie. Achiziţionarea progresivă a maturării controlului vezicosfincterian explică dispariţia spontană a enurezisului la 10% din copiii afectaţi.

În toate cazurile, episodul enuretic comportă două faze:

– faza de iniţiere cu creşterea rapidă a presiunii vezicale şi

– faza de „scăpare" a urinei propriu-zise.

Faza de iniţiere debutează adesea în prima parte a nopţii, uneori foarte rapid, la câteva minute după ce copilul adoarme, printr-o creştere bruscă sau progresivă a presiunii vezicale survenită la 8 din 10 cazuri în faza de somn lent (stadiile 1-4) şi la 1 din 2 cazuri în somnul lent profund (stadiile 3 şi 4). Această hipertensiune vezicală neinhibată survenită în perioada de somn lent profund iniţiază reflexul de control care antrenează copilul într-o reacţie de trezire. Se iniţiază o adevărată „întrecere de viteză" între creşterea presiunii vezicale şi superficializarea somnului, care va permite reflexelor de inhibiţie să devină mai eficiente şi suficiente pentru a împiedica eliminarea urinei. Dacă somnul copilului se superficializează, poate fi inhibată eficient hipertensiunea vezicală şi acesta îşi poate continua somnul fără a „scăpa" urina sau copilul se trezeşte pentru a urina, devenind mai degrabă polakiuric nocturn decât enuretic. Dacă somnul copilului nu se superficializează suficient, inhibiţia este insuficientă şi apare eliminarea urinei provocată de această hipertensiune vezicală necontrolată. În ansamblu, în factorul somn sunt implicate trei noţiuni importante: profunzimea somnului, hipertensiunea vezicală legată de imaturitatea vezicală manifestă sau latentă şi care poate fi agravată în timpul somnului profund şi pragul de trezire, care are o importanţă fundamentală, de care pare să depindă intrarea în funcţie a reflexului de inhibiţie.

5. Factorul hormonal. Pe bună dreptate s-a pus întrebarea dacă copilul cu enurezis nocturn nu are o hiperproducţie de urină în timpul nopţii, care depăşeşte capacitatea funcţională a vezicii. Astfel, a fost evocat un defect de secreţie a hormonului antidiuretic (ADH). Acest factor hormonal, responsabil de poliurie nocturnă, poate fi determinant în unele cazuri izolate; este totuşi mai degrabă un factor agravant, care nu poate explica totdeauna pierderile de urină apărute foarte precoce, uneori la câteva minute după ce copilul adoarme.

6. Alţi factori includ şi instabilitatea uretrală (constând dintr-o diminuare bruscă a tonusului sfincterului striat uretral), asocierea encoprezisului (majoritatea copiilor encopretici sunt şi enuretici), constipaţia (este foarte frecventă la copiii enuretici), paraziţoze intestinale (în special lamblia şi oxiuroza), unele anomalii de comportament psihic şi motor ş.a.

Diagnostic. Abordarea diagnostică a copiilor cu enurezis presupune eliminarea obligatorie a cauzelor organice, mai ales renale. Se recomandă următorul algoritm de diagnostic:

– examen clinic;
– examen urină;
– urocultură;
– echografie renală:
• normală: cistografie şi tratament;
• anormală: urografie şi cistografie.

Tratament. Tratamentul enurezisului comportă două categorii de măsuri:

Tratamente nespecifice, în care numitorul comun este stabilirea unei relaţii de încredere şi cooperare între terapeut şi copil. Se va explica copilului sindromul enuretic şi se va încerca situarea lui în contextul de mediu şi anturaj. Copilul îşi va nota zilnic

într-un carnet episoadele de pierdere a urinei diurne şi/sau nocturne, se va discuta cu părinţii, în sensul acordării unor recompense la primele progrese observate. Va fi limitată cantitatea de lichide ingerate după ora 18, iar vezica urinară va fi golită chiar înaintea momentului adormirii. Trezirea repetată în cursul nopţii la ore fixe pentru golirea vezicii alterează calitatea somnului şi climatul familial.

Acupunctura şi homeopatia au fost utilizate cu rezultate încurajatoare, dar nu au fost publicate date suficient de precise şi convingătoare.

Tratamentele specifice se adresează diferiţilor factori cu rol important în patogenia enurezisului.

1. Factori psihologici: psihoterapia are în unele cazuri rolul terapeutic cel mai important.

2. Factorul vezical: tratamentul imaturităţii vezicale vizează tratamentul farmacologic şi reeducarea micţiunilor. Tratamentul farmacologic al hiperactivităţii vezicale provocate de contracţia detrusorului sub acţiunea acetilcolinei se face cu droguri anticolinergice, care au acţiune „relaxantă" şi vor diminua amplitudinea contracţiilor neinhibate ale vezicii. Copilul îşi va creşte progresiv capacitatea vezicală. Durata tratamentului trebuie să fie de câteva luni, cu scurte „ferestre" terapeutice pentru evaluare. Totuşi unele vezici urinare hiperactive sunt rezistente la medicaţia anticolinergică. Eşecul terapeutic ţine de durata scurtă de înjumătăţire a drogurilor care nu reuşesc să protejeze copilul decât la începutul nopţii, precum şi de presiuni intravezicale foarte mari (peste 300 cmH_2O) pe care medicamentele anticolinergice nu reuşesc să le scadă suficient. Reeducarea micţională în formele polakiurice are în vedere încercarea de a rezista nevoii imperioase de a micţiona, în măsura posibilului, şi de a spaţia în acest fel micţiunile, cu efect scontat de creştere a capacităţii vezicale.

3. Factorul somn este cel mai dificil de tratat. Tratamentul farmacologic vizează administrarea antidepresivelor triciclice (imipramina) atât pentru acţiunea centrală de superficializare a somnului (care este indubitabilă), cât şi pentru proprietăţile anticolinergice.

Se poate încerca modificarea comportamentului vezicosfincterian în timpul somnului prin folosirea unor metode de alarmare („pipi stop"), numai cu acordul copilului.

4. Factorul hormonal, responsabil de poliurie nocturnă prin defect de secreţie de ADH, beneficiază de tratament cu hormon antidiuretic (Adiuretin).

Desmopresina (1-desamino-8-D-arginin-vasopresina), cu denumirea comercială Adiuretin-SD, este un analog sintetic al hormonului natural neurohipofizar vasopresina. Efectul său antidiuretic este mărit, în timp ce toate celelalte acţiuni farmacologice sunt inhibate, în special efectul său pe vasele sanguine viscerale şi pe musculatura netedă.

• *Tratamentul cu Adiuretin-SD* este un tratament fiziopatogenic, de reglare a debitului urinar nocturn. Administrarea nu afectează secreţia endogenă de vasopresină.

Medicamentul se prezintă sub formă de:

– picături nazale 0,1 mg/ml, flacon a 5 ml: doze între 7 şi 23 μg/zi;

– fiole 4 μg/ml;

– tablete;

– spray nazal 10 μg/puf.

În clinică am folosit picături cu administrare intranazală şi spray nazal (în caz de alterare a mucoasei nazale se poate administra sublingual). Efectul se instalează imediat, concentraţia maximă se atinge în 2 ore, timpul de înjumătăţire fiind 1,5-3,5 ore. Durata de acţiune a medicamentului este de minim 6-8 ore, ceea ce îl recomandă ca ideal pentru scopul propus. Se degradează enzimatic şi se excretă urinar.

Contraindicaţii: hipoosmolaritate plasmatică, hipersensibilitate, anurie, retenţie lichidiană de diferite etiologii, insuficienţă cardiacă.

Efectele adverse sunt rare, rapid suprimabile prin reducerea dozei:

– uşoare: disconfort nazal, epistaxis, cefalee tranzitorie, vasodilataţie tegumentară (la spray); simptome gastrointestinale: tulburări dispeptice, spasme abdominale;

– severe: hipoosmolaritate plasmatică cu hiponatremie prin retenţie de apă, putând duce la intoxicaţia cu apă descrisă extrem de rar

Dozaj şi mod de utilizare:

– doze individualizate, în funcţie de sensibilitatea individuală; se începe cu 1-2 picături/zi la copiii sub $1m^2$ suprafaţă corporală şi cu 2-3 picături/zi la copiii cu peste $1m^2$ suprafaţă corporală. Doza maximă admisă la copil este 8 picături/zi. Se administrează seara la culcare, alternativ în fiecare nară. Se recomandă păstrarea unui interval de 5 minute între administrarea a 2 picături în aceeaşi nară;

– aportul lichidian nocturn strict limitat la 100 ml;

– doza este crescută cu 1 picătură săptămânal până la obţinerea efectului terapeutic, adică 6-7 nopţi „uscate"/săptămână.

– după obţinerea efectului terapeutic, tratamentul este continuat cu aceeaşi doză timp de 1-6 luni.

Criterii de includere în tratamentul cu Adiuretin:

– pacienţi (fete şi băieţi cu diagnosticul „enurezis nocturn primar");

– vârsta între 5-18 ani;

– media minimă de „nopţi ude" – 6 într-o perioadă de 2 săptămâni;

– capacitate de concentrare renală normală;

– absenţa incontinenţei diurne şi a malformaţiilor renourinare;

– uroculturi sterile.

În unele cazuri aceste măsuri terapeutice pot fi asociate.

Abordarea copilului cu enurezis recunoaşte două etape:

I etapă – eliminarea oricărei cauze organice de enurezis.

Examenul clinic complet trebuie să cuprindă evaluarea neurologică, în special a membrelor inferioare şi a perineului. Este totdeauna util să se asiste dacă este posibil la o micţiune. Dintre examenele complementare, singurele utile sunt examenul urinei (chimic şi bacteriologic) şi echografia renală şi vezicală. Dacă există infecţie urinară (posibilă în cazul imaturităţii vezicale), se vor completa investigaţiile imagistice.

A II-a etapă – anamneză precisă, dirijată, aproape poliţienească (!) dar totdeauna atentă şi amabilă în legătură cu mediul socio-familial.

Este esenţial să se stabilească raporturi de încredere între medic şi copil, un adevărat contract în care copilul va găsi în terapeut un aliat care îl înţelege şi îl vindecă.

Câteva sugestii generale:

1. Este important să obţinem cooperarea şi motivaţia copilului în această problemă. Un pas important este stimularea dorinţei copilului de a fi uscat peste noapte. Părinţii trebuie să ofere copilului câte o mică recompensă pentru fiecare 3-4 nopţi uscate.

2. Unii copii pot fi puşi să-şi spele singuri lenjeria de pat şi pijamalele.

3. Copiii nu trebuie să mai primească lichide după cină şi să urineze la culcare.

4. Ducerea copilului repetată la baie este utilă numai în unele cazuri, însă poate agrava frica copilului sau a părinţilor în ceea ce priveşte tratamentul.

5. Pedeapsa sau umilirea copilului de către părinţi trebuie descurajată.

Utilizarea unor dispozitive speciale (cum ar fi alarme care sună în momentul când copilul udă aşternutul) nu este necesară şi trebuie să fie rezervată doar cazurilor refractare la tratament cu copii a căror autostimă este serios scăzută şi numai cu consimţământul copilului.

Bibliografie

AVEROUS M., BEURTON D, BISERTE J., DORE B., RORTAT-JACOB S., MULLER F., RAMBEAUD J.J., SCHMID M.: Urologie pédiatrique. Edit. Laboratoires Synthelabo France, 1996.

BARRY BELMAN A.: Vesicoureteral reflux. Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44(5): 1171-1190.

BRIARD M.L.: Les anomalies chromosomiques et leur diagnostic antenatal: appôrt de l'échographie foetale. Méd. foetale Échogr. Gynecol. 1990; 4: 25-32.

DECTER R.M.: Renal duplication and fusion anomalies. Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44(5): 1323-1340.

DEWAM P.A., ZAPPALA S.M., RANSLEY P.G., DUFFY P.G.: Endoscopic repraisal of the morphology of congenital obstruction of the posterior uretra. Br. J. Urol. 1992; 70: 439-44.

ELDER J.S. Antenatal hydronephrosis. Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44(5): 1299-1318.

FELD L.G., WAS R.W., PREZ L.M. JOSEPH D.B.: Hematuria, an integrated medical and surgical approach. Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44(5): 1191-1210.

GEAVLETE P. (red.): Urologie. Vol. I-II. Edit. Copertex SRL, Bucureşti, 1999, p. 813-848.

GILL B., KOGAN S.: Cryptorchidism – current concepts. Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44(5): 1211-1227.

HOBBINS J., ROMERO R., GRANNUM P., BERKOWITZ R., CULLEN M., MAHONEY: Antenatal diagnosis of renal anomalies with ultrasound. Am. J. Obstetr. Gynecol. 1984; 148: 868-75.

KASS E.J.: Clinical pediatric urology, ed. a 3-a. Vol II. Saunders Co., 1992, p. 802-9.

LEBOWITZ R.C.: The detection and caracterization of vesicoureteral reflux and long term effects of reflux on the kidney. J. Urol. 1992; 148-64.

MILLER K., KLAUHER G.: Desmopressin acetate in children with primary noctural enuresis. Clin. Ther. 1990; 12: 357-367.

NONDA J.M., HUSMANN D.A.: Primary nocturnal enuresis, a comparison among observation imipramine, desmopressin acetate and bed wetting alarm systems. J. Urol. 1995, 154(2): 745-748.

MOLLARD P., FORAY P., DE GODOY J.L., VALIGNAT C.: Management of primary obstructive megaureter without reflux in neonates. Eur. Urol. 1993; 244: 505-10.

RANSLEY P.G., DHILLON H.K., GORDON I., DUFFY P.G., DILLON M.J., BARRATT T.M.: The postnatal manage-

ment of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. J. Urol. 1990; 144: 584-87.
RUSHTON H.G.: Urinary tract infections in children. Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44(5): 1133-1164.
TOUTBLANC J.E.: Le traitement médical de la cryptorchidie. Chir. Pediatr. 1989; 30:152-57.
TROUGHTON A.H., WARRING J., LONDSTAFF A., GODDARD P.R.: The role of magnetic resonance imaging in the investigation of undescended testis. Clin. Radiol. 1990; 41: 178-81.
WAN I., GREENFIELD S.: Enuresis and common voiding abnormalites. Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44(5): 1117-1131.
WITJES J.A., DE VRIES J.D., LOCK M.T., DEBRUYNE F.M.: Use of luteinizing hormone releasing-hormone nasal spray in the treatment of cryptorchidism: is there still an indication? A clinical study in 78 boys with 103 undescended testicles. Eur. Urol. 1990; 17: 266-28.
WOODARD J.R.: Hydronephrosis in the neonate (editorial). Urology 1993; 42:620-621.

Capitolul 12

SISTEMUL IMUNITAR ŞI SINDROAME IMUNODEFICITARE

DEZVOLTAREA SISTEMULUI IMUNITAR

Maria Cucuruz, Margit Şerban

Sistemul imunitar îşi are originea în sacul vitelin al embrionului de 3 săptămâni. Primele celule stem hematopoietice pluripotenţiale apar la acest nivel, pentru ca la aproximativ 5 săptămâni de gestaţie ele să migreze spre ficatul fetal, unde apare hematopoieza precoce în decurs de câteva zile. Celulele stem nou formate vor intra în circulaţia embrionară şi vor popula organe, ca: măduva osoasă (oase scurte) la 8 săptămâni, timus la 8 săptămâni, splina la 8 săptămâni, ganglioni limfatici la 11 săptămâni şi măduva osoasă (oase lungi) la 10 săptămâni. Aceste celule, care-şi încep aici ontogeneza vor reprezenta linia celulară B. Celulele care au trecut prin timus, respectiv prin controlul timic, vor deveni celule T, care la rândul lor vor popula anumite zone din splină, ganglioni, amigdale, apendice (fig. 12.1).

În cursul maturării lor, limfocitele T şi B suferă modificări structurale, genetic controlate, care vor imprima funcţia lor specifică, HLA-dependentă. Etapele principale de maturare, respectiv de dezvoltare a limfocitelor, implică modificări genetice, care vor controla producţia de imunoglobuline specifice la nivel de limfocit B şi apariţia receptorului celular T (TCR = T cell receptor) specific pentru un antigen, responsabil de reacţia celulară T.

Ontogeneza limfocitului T

Originea limfocitelor T este în celulele stem multipotente din măduva osoasă. Ele îşi vor definitiva dezvoltarea la nivelul timusului, organ indispensabil apariţiei limfocitelor T funcţional active.

Timusul apare la embrionul de 8 mm, dintr-o evaginare endodermică a celei de-a treia pungi branhiale, sub forma a doi muguri simetrici, iniţial comuni cu cei ai paratiroidelor inferioare, fapt care explică frecvenţa ectopiilor paratiroidiene în loja timică. Mugurii timici fuzionează pe linia mediană, coborând în mediastinul antero-posterior, luând aspectul definitiv la sfârşitul lunii a doua intrauterine. În prima copilărie, timusul cântăreşte 10-12 g, maximul de dezvoltare atingându-l la pubertate, ca apoi să intre în regresiune lentă. După involuţia timusului, rolul de control al răspunsului imun celular este preluat de ariile timodependente din ţesuturile limfoide periferice.

Ciclul de maturare al limfocitelor T implică rearanjarea genică a TCR şi apariţia markerilor specifici de suprafaţă. TCR este format din 2 lanţuri polipeptidice, cu rol în recunoaşterea şi fixarea antigenului. Structural, există două tipuri de receptori de antigen, pe baza cărora limfocitele T au fost împărţite în Tαβ şi Tγδ.

Sinteza TCR se realizează printr-un proces de reasamblare genică V(D)J, al cărui caracter aleator este responsabil pentru apariţia unei diversităţi extreme de clone limfocitare T. Funcţionarea corectă a acestor celule este dependentă de două proprietăţi ale TCR: capacitatea de a recunoaşte antigenele non-self doar în asociere cu propriile molecule MHC (Major Histocombatibility Complex) şi toleranţa faţă de antigenele self. Interacţiunea cu propriile molecule MHC este necesară, deoarece, spre deosebire de limfocitul B, limfocitul T nu recunoaşte antigenele native.

Antigenele sunt în prealabil procesate şi prezentate în asociere cu moleculele MHC de către celulele specializate. Clonele autoreactive ce ar periclita integritatea structurilor self şi ar putea duce la manifestări autoimune sunt eliminate. Procesul de selecţie timică asigură funcţionalitatea corectă limfocitară

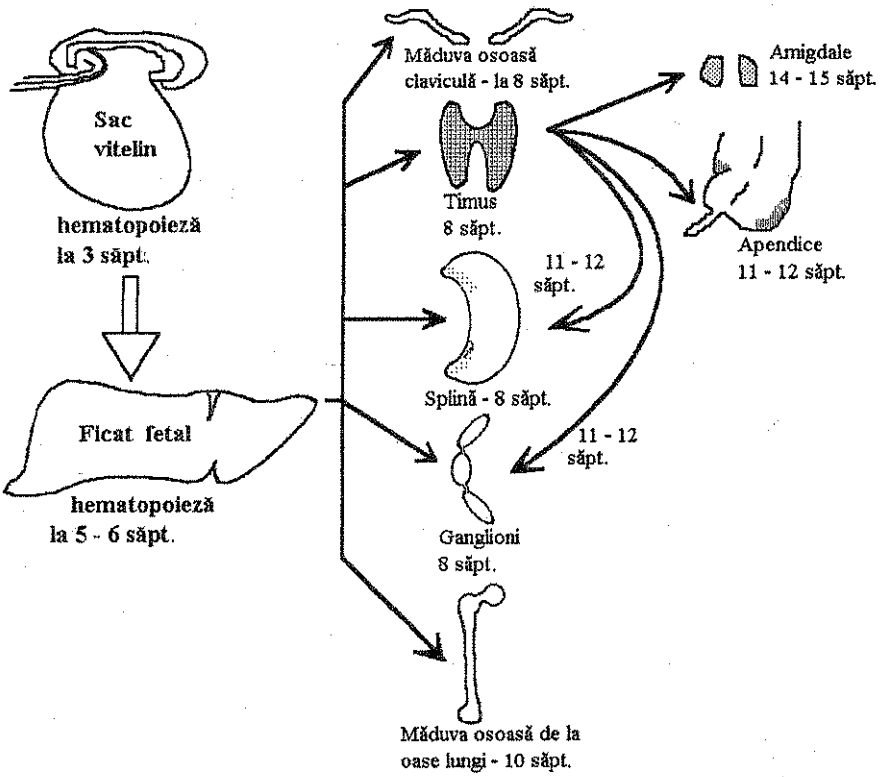


Fig. 12.1 – Schema dezvoltării sistemului imun.

T, cele care nu respectă aceste criterii vor fi înlăturate prin deleţie clonală.

Pe lângă această diferenţiere timică a limfocitelor T, în anumite condiţii sunt activate şi căi extratimice de diferenţiere. Sediul acestei diferenţieri poate fi: splina, ganglionii limfatici, epiteliul intestinal şi chiar zona medulară a timusului. Calea extratimică de diferenţiere este activată de obicei în condiţii de involuţie sau atrofie timică şi presupune apariţia unor celule atipice în organism, proces caracteristic stărilor de îmbătrânire sau malignizare.

Caracteristicile stadiale ale ontogeniei celulare T oglindesc evoluţia rearanjamentelor TCR şi apariţia de markeri celulari de suprafaţă.

Celula pre-T, celulă derivată din celula stem suşă, multipotentă, angajată pe linie celulară T, poate fi recunoscută prin apariţia markerului CD7 (CD-cluster of differentiation).

Timocitul cortical mare este suportul unor transformări majore, ce implică diferenţierea T celulară: rearanjarea genelor δ şi γ TCR, urmată de rearanjarea genelor β şi α TCR, exprimarea enzimei TdT, care determină diversitatea de tip la nivelul TCR (activitatea TdT fiind folosită ca marker de identificare în cadrul unei populaţii de celule imature), prezenţa de T CD7 în continuare şi apariţia markerilor CD2, CD5 şi CD3 citoplasmatici (cyCD3).

Timocitul cortical mic se caracterizează prin apariţia TCR αβ şi γδ în stare finală, pierderea din expresivitate a TdT, markerii de recunoaştere: CD7, CD2, CD5, cyCD3 şi apariţia CD1 şi a celulelor CD4+, CD8+.

La timocitul medular, markerii de recunoaştere sunt: CD7, CD2, CD5, CD3 de suprafaţă (sCD3), CD4+, CD8+, rezultate în urma selecţiilor clonale.

Ontogeneza limfocitului B

Trecerea de la celulele stem la limfocitul matur şi mai departe la plasmocit se face tot printr-o serie

de stadii de diferenţiere. Faza antigen-independentă localizată în măduva osoasă are următoarele reprezentante celulare: celula stem multipotentă, celula pro-B (celula B angajată), celula pre-B, limfocitul B imatur şi limfocitul B matur. Faza antigen-dependentă este localizată parţial în măduvă, predominând în ariile limfoide periferice B, dependente, cu următoarele forme celulare: limfoblastul B, plasmocitul şi limfocitul B cu memorie.

Celula stem, suşă, multipotentă se află la originea tuturor liniilor hematopoietice. Ea reprezintă 0,05% din totalitatea celulelor medulare. Are o mare capacitate de diviziune. La om, transplantul medular cu aspirat de măduvă osoasă duce în decurs de câteva săptămâni la reconstituirea tuturor compartimentelor celulare, a tuturor populaţiilor şi subpopulaţiilor hemopoietice. Markerul caracteristic de suprafaţă este CD34.

Celula pro-B este o celulă B angajată, având ambele locusuri genice de lanţuri de imunoglobulină (Ig) H (heavy) şi L (light) în stare nearanjată (configuraţie germ-line) şi are ca markeri de suprafaţă CD10 (cALL), CD19 (apare după CD10), CD34, CD40, CD45R, CD72, HLA-DR. Celula pre-B este o celulă care a suferit procesul de rearanjare genică la nivelul lanţului greu IgH, genele lanţului uşor L fiind în continuare în configuraţie germ-line. Celula pre B se caracterizează prin prezenţa receptorilor CD19, CD20, CD10, HLA-DR, Cyμ, CD34, CD40, CD45R, CD72, CD73.

Limfocitul imatur este definit prin debutul rearanjării genetice la nivelul lanţului uşor IgL, cu apariţia de molecule complete de tip sIg, care se vor exprima pe suprafaţa membranară. Limfocitul B imatur exprimă următorii markeri: sIgM, CD19, CD20, HLA-DR, RAG-1, RAG-2, CD40, CD45R, CD72, CD73.

Limfocitul B matur reprezintă ultimul stadiu din ontogeneza antigen-independentă (diferenţiere în afara contactului cu antigenele non-self). Acest tip celular se găseşte atât în măduva osoasă, cât şi în organele limfoide secundare şi sânge. El se caracterizează prin prezenţa pe membrană a sIg de tip IgD şi IgM cu rolul de receptori membranari. Limfocitele B mature sunt organizate în clone. Fiecare clonă provine dintr-o singură celulă progenitor, care în cursul proceselor de diferenţiere s-a multiplicat, caracteristic unui determinant antigenic. Markerii de suprafaţă ai limfocitului B matur sunt: sIgM, sIgD, CD19, CD20, CD22, CD32, CD40, CD45, HLA-I, HLA-II DR, DP, DQ. Limfoblastul apare în momentul în care limfocitul B matur este activat şi începe producţia de Ig în cantitate foarte redusă, evidenţiabilă mai ales intracitoplasmatic. Limfoblastul este considerat un stadiu de tranziţie, care poate evolua în 2 direcţii: fie spre plasmocit, fie spre limfocitul B cu memorie. Markerii de suprafaţă pentru stadiul de limfoblast sunt: CD19, CD20, CD22, CD23, CD32, CD45, sIgM, sIgD, HLA-I, HLA-II.

Plasmocitul reprezintă stadiul final în evoluţia limfocitului B. El poate fi găsit în principal în organele limfoide periferice: splină, ganglioni, diferite ţesuturi, şi în mod normal foarte rar în sângele periferic. Plasmocitul pierde o mare parte din markerii specifici limfocitului B (CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD32, HLA-II, sIgM şi sIgD), fiindu-i caracteristici următorii markeri: CD38, CD45, PCA-1, PCA-2.

Limfocitul B cu memorie este încă subiectul unor ipoteze şi controverse, atât în ceea ce priveşte originea, cât şi funcţionalitatea sa. Teorii mai vechi susţin că o parte din limfoblaşti evoluează spre plasmocit, în timp ce o altă parte revin la stadiul iniţial de limfocit mic, considerat limfocit cu memorie. Acesta, la un nou contact cu antigenul, s-ar transforma rapid în plasmocit secretor de Ig de mare afinitate.

Dezvoltarea celulei NK[1]

Celulele NK, 10% din limfocite, derivă tot din precursorii hematopoietici, care nu trec însă prin controlul timic. Activitate celulară NK s-a găsit în ficatul uman fetal de 8-11 săptămâni. Funcţia lor majoră este citotoxicitatea MHC - independentă. În dezvoltarea lor celulară nu se vor produce rearanjamente de gene pentru recunoaşterea antigenelor. Celulele NK dezvoltă citotoxicitate spontană faţă de celulele infectate cu virus şi celulele tumorale. Ele nu prezintă specificitate antigenică, neavând receptor specific de antigen şi nici memorie imunologică. Ele pot fi activate de diferite citokine (în special IL-2), care determină proliferarea şi creşterea capacităţii citotoxice, devenind limfocite killer activate de citokine (LAK - lymphokine activated killer cells). Celulele NK prezintă receptori pentru fragmentul Fc al IgG, iar celula ţintă prezintă pe suprafaţă antigenul de care se fixează IgG, IgG fiind

[1] NK = natural killer.

puntea de legătură dintre celula citotoxică şi celula ţintă. După stabilirea contactului cu celula ţintă, celula NK eliberează perforine şi enzime, care distrug celula ţintă.

IMUNODEFICIENŢE PRIMARE

Margit Şerban, Maria Cucuruz

Au trecut 40 ani de la descoperirea primelor imunodeficienţe primare (IDP). Pe parcursul anilor s-au adus precizări la nivel de celulă, de receptori imuni şi de enzime, permiţându-se identificarea nuanţată a defectelor imune şi stabilirea unui diagnostic corect de IDP. Mai mult decât atât, azi este posibil un diagnostic prenatal, testarea heterozigoţilor, screening-ul în masă şi bineînţeles sfatul genetic.

Definiţia IDP precizează că acestea sunt îmbolnăviri cantitative şi/sau funcţionale determinate genetic ale sistemului imun specific şi nespecific.

Clasificarea IDP: se tinde spre o nomenclatură şi terminologie unanim acceptate, bazată pe o tehnologie de diagnostic standardizată, care să reflecte stadiul actual al cunoştinţelor. Este firesc ca aceste clasificări să sufere modificări frecvente, având în vedere dinamica alertă a progreselor din domeniul imunologiei. Ultima clasificare a grupului de experţi OMS şi azi valabilă are în vedere:

I. Imunodeficienţele primare combinate:

1. Imunodeficienţa combinată severă (SCID – severe combined immunodeficiency):
   a) X-linkată;
   b) autozomal recesivă;
2. Deficienţa de adenozin deaminază (ADA).
3. Deficienţa de purin nucleozid fosforilază (PNP).
4. Deficienţa de MHC clasa a II-a.
5. Disgenezia reticulară.
6. Deficienţa de CD3g sau CD3e.
7. Deficienţa de CD8.

II. Deficienţele predominante de anticorpi:

1. Agamaglobulinemia X-linkată.
2. Sindromul hiper-IgM (X-linkat, altele).
3. Deleţiile de gene ale lanţurilor grele de imunoglobuline.
4. Deficienţele prin mutaţii de gene ale altor lanţuri.
5. Deficienţa selectivă de subclase de IgG cu sau fără deficienţă de IgA.
6. Deficienţa de anticorpi cu imunoglobuline normale.
7. Imunodeficienţa comună variabilă (CVID-common variable immunodeficiency).
8. Deficienţa de IgA.
9. Hipogamaglobulinemia infantilă tranzitorie.

III. Deficienţele T-celulare:

1. Deficienţa primară de celule T-CD4.
2. Deficienţa primară de celule T-CD7.
3. Deficienţa de IL-2.
4. Defectul multiplu de citokine.
5. Defectul de transducere de semnal.

IV. Alte imunodeficienţe bine definite:

1. Sindromul Wiskott-Aldrich (WAS).
2. Ataxia – telangiectazia (AT).
3. Anomalia Di George.

V. Deficienţele de complement

1. C1q; 2. C1r; 3. C4; 4. C2; 5. C3; 6. C5; 7. C7; 8. C8a; 9. C8b; 10. C9; 11. C1 inhibitor; 12. factor I; 13. factor H; 14. factor D; 15. properdina.

VI. Defectele funcţiei fagocitare:

1. Boala granulomatoasă cronică (X-linkată, autozomal recesivă).
2. Deficienţa de adeziune leucocitară de tip I.
3. Deficienţa de adeziune leucocitară de tip II.
4. Deficienţa de G6PD în neutrofil.
5. Deficienţa de mieloperoxidază.
6. Deficienţa de granule secundare.
7. Sindromul Shwachman.

VII. Imunodeficienţele asociate sau secundare altor boli:

1. Instabilitatea cromozomială sau refacerea defectuoasă: a) Sindrom Bloom. b) Anemie Fanconi. c) Sindrom ICF. d) Sindrom Nijmegen. e) Sindrom Seckel. f) Xeroderma pigmentosa.
2. Defectele cromozomiale: a) Sindrom Down. b) Sindrom Turner. c) Cromozom 18 inelar şi deleţii.
3. Anomaliile scheletice: a) Displazie scheletală cu extremităţi scurte. b) Hipoplazie de cartilaj-păr.
4. Imunodeficienţa cu retardare generală de creştere: a) Displazie imunoosoasă Schimke. b) Imunodeficienţă cu absenţa policelui. c) Sindrom Dubowitz. d) Retardare de creştere, anomalii faciale şi imunodeficienţă. e) Progerie (Sindrom Hutchinson-Gilford).
5. Imunodeficienţa cu afecţiuni dermatologice: a) Albinism parţial. b) Dyskeratosis congenita. c) Sindrom Netherton. d) Acrodermatitis entero-

pathica. e) Displazie anhidrotică ectodermală. f) Sindrom Papillon-Lefèvre.

6. Defectele metabolice ereditare: a) Deficienţă de transcobalamină II. b) Acidoză metilmalonică. c) Aciduric orotică ereditară tip I. d) Deficienţă de carboxilază biotin - dependentă. e) Mannosidosis. f) Boală de stocaj al glicogenului tip 1b. g) Sindrom Chédiak-Higashi.

7. Hipercatabolismul imunoglobulinelor: a) Hipercatabolism familial. b) Limfangiectazie intestinală.

8. Alte tipuri de imunodeficienţe primare: a) Sindrom hiper-IgE. b) Candidiază cronică mucocutanată. c) Hipo- sau asplenie congenitală. d) Poliatrezie intestinală familială.

Epidemiologie. Datorită succeselor imunologice ale ultimilor ani, IDP sunt din ce în ce mai frecvent diagnosticate şi au încetat de a fi considerate boli rare. Astfel, deficitul de IgA este estimat la 1/712 locuitori în Europa, 1/673 locuitori în S.U.A., 1/965 locuitori în America de Sud, 1/18 locuitori în Japonia; incidenţa CVID este apreciată la 1/50 000-1/200 000 locuitori, SCID la 1/50 000-1/75 000 naşteri, ataxia-telangiectazia la 1/80 000-1/100 000 locuitori în S.U.A.

Etiopatogenie. IDP sunt boli genetice în care sunt afectate diverse componente ale sistemului imun umoral, celular sau nespecific. Datorită dezvoltării geneticii şi a biologiei moleculare sunt cunoscute azi defecţiunile genelor patologice la un număr mare de IDP, precum şi implicările acestor defecţiuni asupra structurii sau funcţiei diverselor componente ale sistemului imun. Lista formelor de IDP la care se cunosc localizările modificărilor genetice este în lărgire continuă. Exemplificăm câteva: SCID X-linkat (Xq13.1.13.3), agamaglobulinemia X-linkată (Xq21.3-22), imunodeficienţa cu hiper-IgM X-linkată (Xq26-27), sindromul Wiskott-Aldrich (Xp11.22-11.3), granulomatoza cronică X-linkată (Xp21.1), deficienţa de ADA (20q13ter), deficienţa de PNP (14q13.1), deficienţa de CD8 (ZAP-70, 2q12), deficienţa lanţului kappa (2p11), deleţia lanţului greu Ig (14q32.3), ataxia-telangiectazia (11q23.1).

Clinică. Dacă în perioada de stare simptomatologia unei IDP este bogată, un diagnostic precoce întâmpină nenumărate greutăţi. Important pentru evoluţie şi chiar pentru viaţă este precizarea cât mai precoce nu numai a tipului de boală, ci şi a formei sale patogenetice, datorită faptului că indicaţiile terapeutice actuale necesită concretizări în acest sens.

Prima suspiciune de IDP este ridicată de caracterul recurent sau recidivant, trenant sau cronic al infecţiilor. Simptomele care obligă la suspectarea de IDP sunt:

– gravitatea evoluţiei infecţiei;

– înlănţuirea de infecţii, care trec deseori una în cealaltă cu complicaţii: pneumonie după bronşită, bronşiectazie după pneumonie, mastoidită după otită medie;

– persistenţa germenilor şi evoluţia mortală, neaşteptată, contrar tratamentului antiinfecţios, bine ţintit;

– evoluţie supraacută, fără să se poată observa o reacţie de apărare a organismului sau a organelor ţintă;

– reacţie anormală în cadrul leziunilor: formarea unui granulom, în loc de formare a unui abces;

– spectrul de germeni infecţioşi este particular; astfel, Pneumocystis carinii nu apare practic la imunocompetenţi, BCG-ita este indiciu de imunodeficienţă, la fel ca otita medie cronică cu Pseudomonas aeruginosa, candidiaza cronică mucocutanată, osteomielita multifocală cu agenţi ca: Salmonella, mycobacterii, abcesele cerebrale cu ciuperci: Aspergillus, Candida albicans etc.;

– localizarea infecţiilor – dacă infecţiile sunt monotop, în cazul recidivelor, trebuie suspectată mai degrabă o patologie locală, care de cele mai multe ori este malformativă; infecţiile politope, din contră, conduc la ideea unei deficienţe sistemice în apărarea imună;

– ancheta familială pentru unele IDP este clară şi precizată, cu concretizarea evoluţiei familiale a bolii; în alte cazuri se găsesc numai indicii (hotărâtoare însă pentru diagnostic), sub forma aglomerării familiale de probleme infecţioase grave, iar în altele ancheta rămâne negativă; se recomandă ca în fiecare caz să se deseneze arborele genealogic cu înregistrarea fiecărei persoane din familie şi, de multe ori, aceste rezultate pot deveni surprinzătoare;

– imunizarea deficitară este evidenţiată prin reapariţia unei îmbolnăviri în perioada copilăriei, care în mod normal ar trebui să lase o imunitate persistentă; acest lucru este valabil şi în cazul în care vaccinările de rutină nu induc o protecţie de boală şi nici o imunitate celulară sau umorală dovedită prin prezenţa anticorpilor; dovadă de imunodeficienţă sunt şi complicaţiile infecţioase grave apărute după vaccinarea cu germeni atenuaţi.

Cu cât infecţiile apar mai precoce, cu atât imunodeficienţa este mai gravă. De cele mai multe ori infecţiile apar după lunile a 6-a - a 9-a de viaţă, când imunitatea transmisă transplacentar scade. În caz de imunodeficienţă gravă, debutul este precoce neonatal. IDP nu trebuie însă să aibă un debut obligatoriu într-o anume perioadă a copilăriei. Astfel, granulomatoza cronică poate să apară şi să ducă la deces în primul an de viaţă sau să debuteze abia în adolescenţă. Tot cu debut tardiv, variabil, cu manifestări întârziate pot fi şi imunodeficienţele comune variabile.

Localizarea infecţiilor nu comportă particularităţi în raport cu copiii imunocompetenţi. Îmbolnăvirile respiratorii se situează pe primul loc. Pe scara frecvenţei urmează: infecţiile pielii şi mucoaselor (abcese, *soor*, eczemă, dermatită); infecţiile gastrointestinale grave cu evoluţie cronică, recidivantă, fără răspuns la încercări multiple, terapeutice şi independente de un agent patogen particular în absenţa intoleranţei la proteinele laptelui de vacă, al deficitului de dizaharide, al celiachiei sau al fibrozei chistice etc. Septicemia, meningita, osteomielita, artrita septică şi alte infecţii grave apar mai frecvent la pacienţii imunodeficitari decât la imunocompetenţi. Se consideră că determinarea profilului seric al imunoglobulinelor şi al limfocitelor la un copil cu meningită purulentă sau virală gravă, respectiv meningoencefalită, nu este o măsură exagerată.

Orientarea clinică spre tipul de deficit umoral, celular sau nespecific se poate realiza după câteva criterii de ordin simptomatologic:

– într-un deficit pur de celule T, pe prim plan stau infecţiile virale şi micotice (de exemplu: varicela cu evoluţie mortală, infecţia gravă sau persistentă cu virusul Epstein-Barr, virusul citomegalic, herpes simplex, herpes zoster, bolile grave prin candida, Cryptococcus, Aspergillus sau afectarea rebelă şi recidivantă a pielii cu aceşti agenţi); protozoarele (Pneumocystis carinii, Cryptosporidium, Toxoplasma gondy) dau infecţii tipice sub formă de pneumonie, enterocolită sau encefalită; infecţiile bacteriene tipice sunt cele date de agenţi cu înmulţire intracelulară (mycobacterii, listerii); imunitatea postinfecţioasă este deficitară;

– deficienţa pură de limfocite B determină infecţii bacteriene cu agenţi încapsulaţi: Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, meningococ, stafilococ auriu;

– deficienţa combinată de limfocite T-B se acompaniază cu predominanţa tabloului descris la deficienţa imună celulară;

– deficienţa granulocitară se însoţeşte mai ales cu infecţii bacteriene cu stafilococ auriu, dar apar şi infecţii cu ciuperci (Aspergillus) sau mycobacterii de multe ori cu evoluţie gravă;

– deficienţa de complement are un comportament heterogen deoarece unele deficienţe de componente de complement sunt asociate cu diminuarea sensibilităţii la infecţii, pe când altele sunt asociate cu infecţii recidivante cu pneumococ, meningococ.

La *examenul fizic*, unele semne obiective pot avea valoare orientatorie pentru încadrarea diagnostică. Astfel:

– la nivelul tegumentelor şi mucoaselor, cicatricele după abcese sau infecţii micotice pot sugera granulomatoză cronică, sângerările – WAS, iar telangiectaziile – sindromul Louis Barr;

– la nivelul sistemului ganglionar-limfatic, absenţa la palpare a ganglionilor limfatici superficiali poate atrage atenţia asupra deficienţei limfocitare B pure, limfadenita recidivantă cu formare de fistule sugerează granulomatoza septică;

– lipsa amigdalelor şi a inelului limfatic Waldeyer este tipic pentru deficienţa celulară B;

– defectele cardiace, de obicei majore trădează sindromul Di George;

– abcesele hepatice evocă deficienţa granulocitară majoră, în timp ce hepatomegalia poate indica o infecţie virală persistentă sau imunodeficienţă comună variabilă complicată cu fibroză hepatică, hipertensiune portală cu patogenie neclarificată încă.

De adăugat că în rândul bolnavilor cu IDP se semnalează frecvenţa mai mare a neoplaziilor sub forme diverse: limfoame hodgkiniene şi nehodgkiniene, leucemii cu evoluţie gravă.

Investigaţii de laborator. Cele mai importante investigaţii sunt trecute în tabelul 12.I.

O primă treaptă orientativă pentru deficienţa imună umorală este electroforeza proteinelor serice, şi anume: gamaglobulinele scăzute sub 10% reprezintă un indiciu pentru determinarea cantitativă a imunoglobulinelor. Imunoglobulinele sunt prezente în zonele β şi γ ale electroforezei. În caz de deficit imunoglobulinic arcul fracţiunii gama este mult diminuat. Gamaglobulinele pot apărea fals crescute în cazul apariţiei de imunoglobuline monoclonale, caracteristice gamapatiilor monoclonale şi crioglobulinemiilor.

TABELUL 12.1

INVESTIGAŢII PARACLINICE ÎN IMUNODEFICIENŢELE PRIMARE

Teste pentru evaluarea imunităţii	*Alte teste*
1. **Imunitatea umorală** – nivelul de Ig serice: • electroforeză, • imunelectroforeză, • imunodifuziune, • nefelometrie; – subclase de Ig; – nivelul formării de anticorpi după imunizare: • anticorpi naturali: izohemaglutinine A şi B, heteroaglutinine, heterolizine, antistreptolizine; • răspunsul anticorpic la imunizări uzuale (vaccin difteric/tetanic, vaccin poliomielitic); – determinarea limfocitelor B şi a subclaselor lor pe parcursul ontogeniei celulare, prin evidenţierea lanţurilor de Ig intracitoplasmatic; – stimulare cu mitogen PWM (pokeweed mitogen)	1. **Sânge periferic:** – nr. absolut de limfocite – nr. trombocite 2. **Măduvă osoasă** – evidenţierea celulelor pre-B – evidenţierea unor infecţii posibile (culturi) 3. **Ganglioni limfatici** – histologia ajută la clasificare – biopsia nu este necesară 4. **Biopsie rectală şi intestinală** – se recomandă în caz de IgA-D, CVID 5. **Biopsie tegumentară** – se recomandă în caz de GVHD[1] 6. **Timus** – biopsia este recomandată numai în suspiciunea de timom 7. **Investigaţii speciale:** – determinare de ADA – determinare de PNP – determinare de α-fetoproteină – studii cromozomiale, genetice 8. **Investigaţii privind agenţi infecţioşi posibil incriminaţi**
2. **Imunitatea celulară** – determinarea subclaselor de limfocite T: CD3, CD4, CD8 precum şi plasarea lor ontogenetică (CD5, CD7); – teste tegumentare cu tuberculină, candida, trichophyton; – stimulare in vitro cu mitogen PHA (fitohemaglutinina), PWM, concanavalina A; – evidenţierea stării de activitate a limfocitelor T: CD25 (IL-2Rα), CD71 (receptor de transferină)	
3. **Imunitatea nespecifică – fagocitoza** – testul cu nitro-blue-tetrazolium (NBT); – testul Rebuck de evaluare a integrităţii răspunsului inflamator; – teste speciale pentru evaluarea chemotaxisului, chemokinelor şi a capacităţii de producţie şi eliberare a citokinelor inflamatorii	

[1] GVHD – graft versus host disease.

Încă neintrată în uzul medical, dar prezentă în laboratoarele de imunologie este metoda de studiu a modificărilor genice, a rearanjamentelor genice, responsabile de modificările regiunii Fab a imunoglobulinelor şi de modificare TCR a limfocitelor T, concretizate prin metoda PCR (Polymerase Chain Reaction).

Populaţiile limfocitare se determină cu ajutorul anticorpilor monoclonali. Analiza şi sortarea celulelor sunt posibile prin flow-citometru – citometrie în flux (FACS – „Fluorescence Activated Cell Sorter").

Studiul fagocitozei se face prin testul cu NBT (nitro-blue-tetrazolium). NBT, prin puterea sa de reducere este folosit pentru studiul enzimelor oxido-reductoare din leucocite.

Investigaţia majoră pentru precizarea de IDP constă în analiza capacităţii de dezvoltare şi de funcţionare a celulelor T şi B sau T+B, a sistemului complement, a limfokinelor sau citokinelor. Date importante asupra funcţionalităţii imune pot fi evidenţiate prin determinări relativ simple, ca urmărirea anticorpilor postvaccinali, teste tegumentare. De subliniat că administrarea vaccinurilor polizaharidice în scop de testare sub vârsta de 2 ani nu dă rezultate elocvente şi, în principiu, interpretarea rezultatelor sub 5 ani rămâne dificilă. Testele tegumentare oferă indicii asupra răspunsului imun celular. Antigenele în soluţie sunt administrate intradermic în cantitate de 0,1 ml. Se citeşte după 48-72 ore diametrul maxim de indurăţie, care va indica o reacţie imună celulară intactă. Eritemul nu este suficient pentru o apreciere pozitivă. Un test negativ rămâne neinterpretabil la copiii mici. Exemple de antigene-test folosite: tuberculina, candida, trichophyton. Nu se mai recomandă folosirea de dinitroclorbenzen (DNCB) pentru testare, pentru că substanţa s-a dovedit a fi cu efect mutagen şi produce necroze locale.

Limfocitele pot fi activate in vitro de mutagene cunoscute, ca: fitohemaglutinina (PHA), pokeweed mitogen (PWM) sau concanavalina A (ConA). Celula T activată are expresie de IL-2R (CD25), de receptor de transferină (CD71). Urmărirea se face timp de trei zile după stimulare, în imunofluorescenţă directă sau indirectă, folosind anticorpi monoclonali. Celulele T activate şi monocitele sintetizează şi secretă IL-2, IL-4, IL-5 şi IL-6, IFNγ şi alte citokine, care reprezintă dovada funcţionalităţii lor.

La pacienţii cu imunodeficienţă studiul anticorpilor antivirali este fără valoare; pentru demonstrarea

infecţiei este nevoie de izolarea virusului şi/sau identificarea genomului viral; în caz de suspiciune de pneumocistoză se indică biopsia pulmonară, iar în caz de semne de afectare a SNC poate deveni necesară biopsia cerebrală.

Diagnosticul prenatal a fost perfecţionat în ultimii ani datorită punerii la punct a metodelor de studiu genetic, care au făcut posibilă detectarea transmiţătorilor heterozigoţi. Diagnosticul prenatal se poate face pe sânge fetal, pe celule amniotice sau vilozitare obţinute prin biopsie. Absenţa celulelor T sau B în sângele fetal indică agamaglobulinemie sau SCID. ADA şi PNP vor fi determinaţi pe celule amniotice sau pe celule sanguine fetale. Absenţa moleculelor MHC clasa a II-a sau de CD18 orientează spre SCID sau defecţiune de adeziune leucocitară.

Diagnostic diferenţial: în cadrul diagnosticului diferenţial trebuie în primul rând excluse alte boli ce ar motiva o patologie infecţioasă, favorizată prin alte mecanisme: fibroza chistică, celiachia, aspiraţia de corp străin, stenoza bronşică şi traheală, dermatita atopică cu impetiginizare, alergia respiratorie sau gastrointestinală, fistulele esofagotraheale, sindromul de dischinezie ciliară şi infecţiile recurente favorizate de poluarea din marile centre industriale, sindroamele de pierdere de proteine gastrointestinal sau renal, îmbolnăvirile maligne etc.

În al doilea rând se elimină aşa-zisa „sensibilitate mai crescută la infecţii" a copilului mic, imunologic „imatur", adesea aflat în colectivitate, ce prezintă numeroase episoade de infecţii, mai ales virale, ale căilor respiratorii superioare. Dar aceste infecţii se vindecă spontan (în general în 7 zile), sub tratament simptomatic. Infecţiile bacteriene, chiar pe un fond imun normal al organismului, pot dura până la maxim 21 zile. Ca şi frecvenţă, se acceptă un număr de cel mult 12 infecţii/an cu predominanţa infecţiilor de căi respiratorii superioare, mai ales la copilul cu expunere crescută infecţioasă (creşă, familie cu mulţi copii).

În al treilea rând, în cadrul IDP se impune diferenţierea între ele a formelor clinice asemănătoare, dar cu substrat şi terapie diferite.

Prognostic. Odată cu avansarea posibilităţilor de diagnostic şi tratament s-a realizat un salt evident şi în ameliorarea prognosticului acestor afecţiuni. Copii până nu demult sortiţi morţii trăiesc azi o viaţă absolut normală. Astfel, cazurile de imunodeficienţă umorală tratate azi prin substituţie imunoglobulinică nu se deosebesc de cei din jur, în ceea ce priveşte calitatea vieţii. Transplantul de măduvă a realizat un alt pas important în redarea vieţii unor pacienţi, iar terapia genică va avea menirea de a rezolva toate celelalte cazuri unde terapiile imune, devenite clasice, nu şi-au găsit eficienţa.

Tratament. Acordarea unui tratament corespunzător obligă în primul rând la un diagnostic imunologic de precizie.

Modalităţile terapeutice folosite în IDP sunt:

1. Substituţia imunoglobulinică cu preparate de Ig de administrare i.v. se recomandă în toate cazurile de hipogamaglobulinemie, agamaglobulinemie ce aparţin diverselor forme de IDP umorale (agamaglobulinemia, CVID, sindromul de hiper-IgM, IDP prin patologie de lanţuri de Ig, deficienţe de subclase de IgG sau combinate, SCID, sindromul Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectazia); *excepţie face deficienţa selectivă de IgA, unde administrarea de IgG poate avea consecinţe severe de reacţii anafilactice prin producere de anticorpi anti-IgA din izotipurile IgG şi IgE.* Doza recomandată este de 400 mg/kg, administrată la aproximativ 3 săptămâni. Scopul este atingerea şi menţinerea unui nivel minim imunoglobulinemic seric la bolnav de 500 mg/dl.

Terapia cu IgA se recomandă doar sub formă de preparat de administrare locală, la nivelul mucoaselor, aducând în acest caz beneficii importante în rezolvarea unor infecţii, nu rareori ameninţătoare de viaţă.

2. Transplantul medular efectuat cu celule stem hematopoietice, de obicei allogene, obţinute din măduvă sau din periferie după stimulare, este indicat în următoarele forme de IDP: imunodeficienţa combinată severă (SCID, deficienţă de ADA, deficienţă de PNP, deficienţă de MHC clasa a II-a, disgenezie reticulară), boala granulomatoasă cronică, deficienţa de adeziune leucocitară, deficienţa de mieloperoxidază, sindromul Wiskott-Aldrich, anemia Fanconi, anomalia Di George şi sindromul Shwachman.

3. Substituţia enzimatică a fost încercată în deficienţa de ADA, prin administrare directă de ADA, stabilizată pe polietilenglicol (metodă folosită până acum la 4 copii, care au trecut de 10 ani de supravieţuire). In deficienţa de PNP se încearcă realizarea unui aport enzimatic prin transfuzii eritrocitare repetate sau realizarea unui by-pass enzimatic prin inhibiţia ribonucleotid reductazei.

4. Terapia genică a devenit posibilă în urma progreselor din domeniul tehnologiei de ADN recombinat, ceea ce a permis transferul de gene normale în scopul înlocuirii celor mutante. O problemă majoră a acestui transfer constă în faptul că gena normală trebuie să se insere exact în locusul unde este plasată gena mutantă sau într-un locus care să permită funcţionarea sa eficientă. Genele clonate vor fi integrate într-un vector (cel mai utilizat fiind un retrovirus cu genom ARN). În cazul IDP, ţinta preferată a genelor transferate este celula stem hematopoietică pluripotentă. În cazul deficienţei de ADA, transferul de gene s-a efectuat în limfocitele mature periferice; problema care s-a ridicat a fost timpul de supravieţuire limitat al acestor celule la 6-10 săptămâni, ceea ce a dus la necesitatea repetării periodice a terapiei şi a asocierii sale cu administrarea de ADA-PEG (PEG - polietilenglicol). Tratamentul genic, reprezentând soluţia terapeutică de rezolvare definitivă a tuturor formelor de IDP, este în momentul de faţă obiectul unor eforturi intense în scopul rezolvării problemelor tehnice şi biologice încă existente.

În caz de deficienţe de fracţiuni de complement, celulele ţintă pentru transferul genic sunt reprezentate de hepatocite şi mioblaşti, forţate astfel să sintetizeze fracţiunile proteice deficitare.

5. Tratamentul suportiv constă în administrarea de antibiotice pentru controlul infecţiilor. Antibioterapia trebuie să fie ţintită etiologic, corespunzătoare în doză şi durată. Nu se acceptă ideea antibioterapiei profilactice, excepţie fiind, eventual, administrarea de trimetoprim 5 mg/kg/zi, pentru profilaxia pneumocistozei, în caz de limfopenie absolută de sub 500/mm^3. Se preconizează însă folosirea altor metode de profilaxie, de uz local, mai eficiente şi mai puţin dăunătoare (aerosoli cu pentamidin).

6. Alte tratamente: dintre imunomodulatoare s-a încercat terapia cu IL-2 la cazurile de CVID, dar cu rezultate discutabile. Restul de imunomodulatoare sau aşa-zise „imunostimulatoare nespecifice" (levamisol, isoprinosină etc.) nu se bucură de un suport de utilizare în IDP. Se recomandă evitarea vaccinărilor cu tulpini vaccinale vii, atenuate (BCG, antirujeolic etc). Restul vaccinărilor se pot efectua, dar instalarea imunităţii şi eficacitatea astfel indusă stau sub semnul îndoielii în multe forme de IDP.

Entităţi reprezentative de imunodeficienţe primitive în pediatrie

Imunodeficienţa combinată severă (SCID)

SCID reprezintă un grup heterogen de dezordini genetice cu afectare gravă celulară T şi B.

Frecvenţa sa este estimată la 1/50 000-1/75 000 naşteri, în creştere în ultimii ani, ca urmare probabil a progreselor de identificare diagnostică.

SCID se caracterizează prin hipoplazia organelor limfoide. Timusul este anormal ca structură, celularitate, arhitectură, diferenţierea celulelor epiteliale este deficitară, corpusculii Hassal sunt absenţi.

Din punct de vedere **imunologic** se remarcă absenţa limfocitelor T şi B mature la 20-25% din cazurile de SCID cu transmitere AR. Celulele NK sunt prezente şi funcţionale. Cunoştinţele privind fiziopatologia bolii sunt insuficiente, dar date recente sugerează recombinări defectuoase ale receptorului T celular şi ale genelor de imunoglobuline. SCID X-linkat se datorează unei mutaţii, care afectează lanţul γ al receptorului de IL-2. În această formă, numărul celulelor B este mai puţin afectat.

Clinică: primele simptome clinice debutează la 2-3 luni de viaţă prin infecţii multiple, dintre care se remarcă infecţia cu Pneumocystis carinii, alături de infecţiile bacteriene şi virale grave. Dintre infecţiile virale se evidenţiază infecţia cu virusul Epstein-Barr, rară la această vârstă, care produce proliferarea necontrolată policlonală a limfocitelor B, mimând un limfom imunoblastic extrem de agresiv. Vaccinurile vii pot determina îmbolnăviri serioase. În SCID, prin deficienţă de ADA sau PNP simptomatologia clinică se completează obligator cu perturbări neurologice de tip tetrapareză, spasticitate, hemipareză, retard în dezvoltarea motorie, ataxie, hipertonie, hipotonie şi retard mintal variabil.

Diagnosticul imunologic relevă deficienţe majore de linie limfocitară celulară şi umorală.

Tratamentul trebuie să fie precoce, constând din transplant medular sau substituţie enzimatică. Terapia genică a intrat în actualitate în SCID prin deficit de ADA.

Agamaglobulinemia X-linkată

Agamaglobulinemia X-linkată a fost descrisă pentru prima dată în urmă cu 50 ani (1950) şi rămâne prototipul deficienţei celulare B pure.

Analiza de linkage standard a permis localizarea genei pe braţul lung al cromozomului X în poziţia Xq21.2-22. Gena este răspunzătoare de producerea unei tirozin kinaze, denumită btk (Bruton-tirosin-kinase). Gena a fost identificată şi clonată. În agamaglobulinemia X-linkată mutaţiile sunt strict la nivelul genei btk. Nu există corelaţie aparentă între fenotip şi diverse feluri de mutaţii, cu toate că se descriu diferenţe fenotipice la băieţii bolnavi, ce aparţin aceleiaşi familii. Identificarea precisă a mutaţiei şi corelaţia cu statusul fenotipic sunt necesare la fiecare bolnav. Clonarea genei btk permite stabilirea de corelaţii între modificările moleculare specifice şi inducţie de patologie funcţională sau fenotipică. Consecinţa imunologică a patologiei genetice va fi imposibilitatea dezvoltării liniei celulare B. Femeile purtătoare sunt imunologic normale, având două populaţii de precursori celulari B, cu un cromozom X activ, unde gena btk este cu activitate normală.

Imunodeficienţa are un tablou clinic relativ omogen, ceea ce sugerează defecţiunea monogenică transmisă recesiv X-linkat. La băieţii afectaţi, boala debutează la 9-12 luni de viaţă, pentru că până atunci sunt protejaţi de IgG materne, transmise transplacentar.

Tabloul clinic cuprinde infecţii piogene recurente de tip: otită medie, sinuzită, conjunctivită, pneumonie, piodermită. Infecţiile sunt date de Haemophilus influenzae şi Streptococcus pneumoniae şi mai puţin frecvent de Staphylococcus aureus şi Streptococcus pyogenes. Cu toate că pot fi controlate de antibioterapie, infecţiile recurente duc la distrucţii anatomice, mai ales la nivel pulmonar. În mod obişnuit, fără tratament profilactic de substituţie imunoglobulinică, se ajunge la boală pulmonară cronică obstructivă şi bronşiectazie. Bolnavii mai riscă îmbolnăvirea de poliomielită paralitică după administrare de virus vaccinal viu atenuat. De asemenea, sunt susceptibili de a face o formă potenţial fatală de infecţie persistentă cu enterovirus (obişnuit virus ECHO), care se însoţeşte de meningoencefalită cronică şi sindrom dermatomiozitic. Infestarea cu Giardia intestinalis duce la diaree cronică, pierdere în greutate, enteropatie exsudativă cu pierdere de proteine, steatoree. Aproximativ 35% din băieţii bolnavi prezintă artrită la nivelul articulaţiilor mari, simptom de obicei controlat de terapia imunoglobulinică.

Imunologie: tipic, serul pacienţilor cu agamaglobulinemie X-linkată conţine sub 100 mg IgG/dl şi nivele nedetectabile de IgM sau IgA. Pacienţii vor fi incapabili de a produce anticorpi ca răspuns standard la o provocare antigenică. Celulele B sunt virtual absente în sânge. Imunitatea celulară este normală, având număr suficient de celule circulante T, cu care pot răspunde la mitogene specifice sau nespecifice.

Diagnosticul trebuie suspectat la toţi băieţii care prezintă infecţii piogene recurente, nivel imunoglobulinic scăzut şi un număr redus de celule B.

Tratament: în ultima decadă, profilaxia cu imunoglobuline de administrare i.v. a devenit terapia standard pentru agamaglobulinemia X-linkată. Calea i.v. permite administrarea unei doze mari şi pacienţii pot duce o viaţă relativ normală. Doza optimă şi frecvenţa de administrare trebuie individualizate pentru fiecare pacient. Doza obişnuită este de 350-500 mg/kg administrată lunar, dar ar fi preferabilă divizarea dozei în administrări săptămânale. Unii pacienţi necesită o doză chiar peste 600 mg/kg corp pentru a menţine o profilaxie adecvată a infecţiilor.

Imunodeficienţa comună variabilă (CVID)

Termenul de imunodeficienţă comună variabilă (CVID – common variable immunodeficiency) este folosit pentru delimitarea unui grup heterogen, încă nediferenţiat de sindroame ereditare (AD, AR, X-linkat). Toate se caracterizează prin formare insuficientă de anticorpi, condiţie „sine qua non" pentru diagnostic. În Europa, CVID este considerată una din cele mai frecvente IDP, cu incidenţa semnalată la 1/50 000-1/200 000.

Clinic, primele semne apar în jurul vârstei de 6 luni, dar sunt raportate cazuri diagnosticate în decada a doua sau a treia de viaţă. Ele constau din sensibilitatea crescută la infecţii. Se acceptă că orice pacient cu infecţie sinopulmonară recidivantă, bronşită cronică sau bronşiectazie poate cu mare probabilitate să aibă CVID. La jumătate din pacienţi se semnalează îmbolnăviri digestive: diaree recidivantă, malabsorbţie, steatoree, enteropatie cu pierdere de proteine. La pacienţii adulţi se notează o frecvenţă mai mare a patologiei autoimune de tip: anemie hemolitică, poliartrită reumatoidă, colagenoze. Asocierea de neoplasme se apreciază la o frecvenţă de 15% din cazuri.

Imunologic, se precizează scăderea concentraţiei serice de IgG, acompaniată sau nu de scăderea IgA,

IgM, datorită formării insuficiente de anticorpi. Baza acestor deficienţe este reprezentată de defectele intrinseci ale celulelor B.

Diagnosticul se bazează pe excluderea altor cauze cunoscute de deficienţe imune umorale.

Tratamentul constă în administrare de imunoglobuline i.v. în doze şi ritm individualizate.

Deficienţa selectivă de IgA (IgA-D)

IgA-D se defineşte prin diminuarea genetic condiţionată a nivelului seric de IgA sub 5 mg/dl, în absenţa deficienţei de IgM sau IgG. Indivizii bolnavi sunt afectaţi în mod obişnuit atât în componenta serică, cât şi în cea secretorie. Transmiterea este AR.

IgA-D este forma de IDP cu apariţia cea mai frecventă în Europa, incidenţa fiind apreciată la 1/712.

Patogeneza IgA-D are la bază defecţiunea prin blocare a diferenţierii celulare B, care duce la deficitul major al plasmocitelor producătoare de IgA.

Clinica IgA-D este foarte variată, de la indivizi complet asimptomatici până la tablouri de infecţii recurente severe, afecţiuni gastrointestinale cronice, boli autoimune, alergii, malignităţi. O mare majoritate a pacienţilor prezintă însă sindrom infecţios respirator recidivant, trenant.

Tratamentul IgA-D este încă problematic, substituţia de IgA nefiind rezolvată. În aceste condiţii, terapia bolnavilor cu IgA-D se adresează patologiei asociate. În principiu, pacienţii care prezintă complicaţii autoimune, gastrointestinale sau alergice, vor fi trataţi identic cu cei care au IgA normal. În ceea ce priveşte tratamentul infecţiilor, ca şi strategia vaccinală, pacienţii cu IgA-D se supun terapiei generale ale IDP.

Hipogamaglobulinemia tranzitorie

În ultima perioadă a sarcinii, moleculele de IgG materne sunt transferate activ la făt. Nivelul seric de IgG la nou-născutul la termen este egal sau chiar mai mare decât nivelul seric al mamei. IgG matern dispare după naştere, ritmul fiind dictat de timpul de înjumătăţire de 25-30 zile. În acelaşi timp începe producţia proprie de imunoglobuline, la început prin producţie de IgM, urmată de IgG şi apoi de IgA.

Momentul începerii producţiei, precum şi rata sa variază considerabil de la copil la copil. La prematur, la care transferul IgG a fost limitat, dar şi la unii nou-născuţi la termen, de obicei cu particularităţi familiare de imunodeficienţă, în primele 3-12 luni de viaţă, nivelul de imunoglobuline se menţine scăzut. Termenul limită acceptat pentru producţia de imunoglobuline este de 36 luni.

În precizarea diagnosticului trebuie avut grijă ca în cadrul hipogamaglobulinemiei tranzitorii să nu fie încadrate alte imunodeficienţe, mai mult sau mai puţin grave, care reclamă o recunoaştere precoce şi necesită din timp tratament adecvat. Copilul cu acest tip de imunodeficienţă îşi suportă bine hipogamaglobulinemia, tabloul clinic nefiind diferit din punct de vedere infecţios de cel al unui copil normoglobulinemic. Producţia de anticorpi este prezentă şi se poate urmări înainte şi după vaccinare.

Hipogamaglobulinemia tranzitorie, de obicei, nu necesită terapie de substituţie. Terapia imunoglobulinică poate, din contră, să inducă un feed-back negativ de supresie.

Bibliografie

AUSTEN F.K., BURAKOFF S.J., ROSEN S.F., STROM B.T.: Therapeutic Immunology. Blackwell Science Inc., 1996.

BELOHRADSKY H.B.: Primäre Immundefekte. Klinik, Immunologie und Genetik. W. Kohlhammer, Stuttgart, 1986.

CUCURUZ M.: Imunodeficienţe primare. Edit. Mirton, Timişoara, 1998.

CUCURUZ M.: Actualităţi în terapia imună. Edit. Mirton, Timişoara, 1998.

HANNET I., ERKELLER-YUKSEL F., LYDYARD P., DENEYS V., DeBRUYERE M.: Developmental and maturational changes in human lymphocytes subpopulations Immunol. Today 1992; 13(6): 215-218.

RAICU P.: Genetica generală şi umană. Edit. Humanitas, Bucureşti, 1997.

ROSEN F.S., COOPER M.D., WEDGWOOD R.J.: The Primary Immunodeficiency. Med. Prog. 1995; 333(7): 431-440.

ROSEN S.F, SELIGMAN M.: Immunodeficiencies. Harwood Academic Publishers, 1993.

STITES D.P., TERR A. I., PARSLOW T.G.: Basic & Clinical Immunology. Appleton & Lange. Stamford, Connecticut, 1994.

*** – Report of a WHO Scientific Group: Primary Immunodeficiency Diseases. Clin. Exp. Immunol. 1995; 99 Supp.(1): 1-24.

SINDROMUL IMUNODEFICIENŢEI DOBÂNDITE (SIDA) LA COPIL

Dumitru Bulucea, Augustin Cupşa, Cristian Gheonea

Epidemiologie. De la începutul epidemiei, peste 42,3 milioane de persoane au fost infectate cu HIV, din care au decedat 11,7 milioane. OMS estimează că în 1997 erau în viaţă 30,6 milioane de persoane infectate şi că acest număr creşte cu 5,8 milioane/an[1]. Numărul orfanilor în urma decesului mamei prin infecţie cu HIV este în continuă creştere, estimându-se că în anul 2000 numărul de orfani din cauza acestei infecţii va fi cuprins între 5 şi 10 milioane. Prevalenţa infecţiei cu HIV în rândul populaţiei infantile este influenţată direct de evoluţia epidemiei la femei şi (după anul 1994) de extinderea chimioprofilaxiei transmiterii verticale (a cărei introducere sistematică în ţările dezvoltate a dus la reducerea numărului de cazuri de infecţie pediatrică).

În România, primul caz de SIDA la adult a fost raportat în 1985, iar la copil în 1987. *Cu cele peste 4 800 cazuri pediatrice identificate până în 1997 (52% din totalul cazurilor pediatrice de SIDA raportate în întreaga Europă), România ocupă o poziţie aparte, deoarece majoritatea copiilor au fost infectaţi, în perioada 1987-1990, pe cale parenterală, în primul rând prin instrumentar medicochirurgical incorect sterilizat (transmitere orizontală).* Prin măsurile instituite începând cu anul 1990, infecţia pediatrică de acest tip pare să fie sub control. În schimb, infecţia în rândul adolescenţilor şi al copiilor proveniţi din mame HIV-pozitive are o curbă ascendentă.

Transmiterea verticală de la mamă la produsul de concepţie este evaluată la 12-30% (diferenţele sunt legate de factori materni, factori virali, diferenţe geografice şi socioeconomice). Riscul de transmitere verticală a fost asociat cu: factori materni (infecţie dobândită în timpul sarcinii sau boală avansată, nivelul scăzut de celule T CD4+ şi de anticorpi neutralizanţi, încărcătură virală plasmatică mare); factori perinatali (vârsta gestaţională – prematuritate, tipul naşterii – vaginală vs. cezariană, travaliu prelungit); factori virali (mărimea inoculului, caracteristicile tulpinii).

S-a dovedit că cca 60% din infecţiile produsului de concepţie se produc prin expunere perinatală şi numai 10% sunt consecinţa infecţiei in utero. Distincţia între cele două categorii este importantă, deoarece evoluţia şi prognosticul sunt diferite (mai severe pentru a doua categorie)[2].

În perioada postnatală transmiterea virusului se poate face prin laptele matern, mai ales prin colostru[3], în care a fost dovedită existenţa unei încărcături virale mari.

Grupe de *copii cu risc crescut* de infecţie cu HIV: mama infectată cu HIV, activităţile cu risc de infecţie ale oricăruia dintre părinţi, transfuziile cu sânge necontrolat, administrările de derivate de sânge necontrolate/neprocesate anti-HIV, tratamentele parenterale multiple, adolescenţii activi sexual, tinerii consumatori de droguri pe cale parenterală (dar şi neparenterală, comportamente de risc), copiii abuzaţi sexual.

Din experienţa epidemiologică acumulată până în prezent, *HIV nu se transmite* prin: simpla convieţuire cu o persoană infectată; relaţii şcolare, jocul sau folosirea jucăriilor în comun; strânsul mâinii, îmbrăţişare, sărut de curtoazie; alimente şi băuturi; veselă şi tacâmuri; frecventarea în comun a unităţilor de alimentaţie publică; bazine de înot, grupuri sanitare, săli de baie; înţepături de insecte; expunere la urină, fecale, vărsături (excepţie cele cu conţinut evident de sânge, dar şi în acest caz riscul este minim, dacă nu absent). *Riscul profesional de infectare cu HIV* al personalului care asigură asistenţa medicală a bolnavilor este real[4], dar nu trebuie supraevaluat,

---

[1] Înseamnă că în fiecare zi se îmbolnăvesc 15 890 locuitori ai Planetei, adică 11 persoane/secundă!

[2] Pentru aprecierea momentului infectant s-a elaborat o definiţie de lucru: 1) dacă testele virusologice (ADN HIV sau ARN PCR sau cultura virală) sunt pozitive pentru probele biologice recoltate în primele 48 ore după naştere, copilul a fost infectat in utero şi 2) dacă examenele virusologice ale eşantioanelor biologice recoltate în primele 48 ore sunt negative, dar testele virusologice se pozitivează după prima săptămână de viaţă, copilul este considerat infectat intra-partum.

[3] Riscul de infectare post-partum prin lapte matern variază între 5-28%, fiind mai mare în cazul mamelor seroconvertoare după naştere.

[4] Dintre variatele fluide ale organismului, sângele bolnavilor este primul implicat în transmitere. Riscul mediu de infectare cu HIV după expunere transcutanată la sânge contaminat este apreciat la 0,32-0,9%. Riscul de infectare prin expunerea mucoaselor sau tegumentelor intacte la sânge contaminat este < 0,1%. Saliva, lacrimile sau urina bolnavilor nu sunt considerate infectante.

cu atât mai mult cu cât el poate fi diminuat prin aplicarea corectă a *măsurilor universale de protecţie.* HIV este relativ fragil în mediul extern. În atmosfera camerei, virusul poate supravieţui câteva zile. Este sensibil la acţiunea multor substanţe chimice folosite în mod curent în dezinfecţie: alcool etilic 50-70%, derivaţi de fenol, hipocloritul de sodiu 0,1%, cloramina, apa oxigenată, sărurile de amoniu cuaternar, iodoforii, glutaraldehida.

Etiopatogenie. Virusul imunodeficienţei umane (Human Immunodeficiency Virus, HIV), descoperit în anul 1983 aparţine familiei retrovirusurilor. Această familie este caracterizată de replicare printr-o etapă de reverstranscriere a genomului format din molecule de ARN identice în ADN, lucru posibil datorită prezenţei unei enzime virale: revers transcriptaza (RT). În literatura de specialitate, HIV indică uzual HIV-1, deoarece HIV-2 are o răspândire limitată la unele ţări din vestul Africii. Fiecare dintre cele două tipuri de virus este reprezentat de subtipuri, mai mult sau mai puţin îndepărtate genetic, a căror distribuţie diferă de la o zonă geografică la alta şi reflectă vechimea epidemiei în acea zonă. În România predomină tipul F atât la copii (93%), cât şi la adulţi (68%), serotipurile A, B, C, D şi E fiind întâlnite în procente mult mai reduse.

Ciclul replicativ al virusului (obiectul a numeroase studii, permiţând fundamentarea unei strategii terapeutice pentru oprirea replicării virusului şi a patogenezei asociate cu progresia infecţiei) se desfăşoară în mai multe etape:

a) *Ataşarea şi penetrarea* în interiorul celulei gazdă presupune ca primă etapă fuzionarea membranelor virale şi celulare, proces realizat prin legarea proteinelor env de receptorii specifici ai celulei gazdă. Receptorul celular principal pentru HIV este molecula CD4[1]. Conţinând patru domenii tip imunoglobulină extracelulare, CD4 este prezentă la suprafaţa unui subset de limfocite T, a monocitelor, a celulelor dendritice şi a microgliilor cerebrale (principalele celule ţintă ale HIV in vivo).

b) *Reverstranscrierea:* în celulă, prin intervenţia revers transcriptazei virale, genomul ARN mc este copiat în ADN. În această etapă, se formează la fiecare capăt al genomului viral câte o regiune repetitivă identică (LTR), care va servi la integrarea în genomul celulei gazdă.

c) *Integrarea:* ADN-ul viral, sub forma unor complexe nucleoproteice, migrează rapid în nucleul celulei gazdă, unde, prin acţiunea integrazei virale, care recunoaşte extremităţile ADN-ului liniar (LTR), este integrat în locuri întâmplătoare, în ADN-ul cromozomial al acesteia. Genomul viral integrat este cunoscut ca provirus.

d) *Transcripţia şi translaţia:* reglarea exprimării genelor HIV, la nivel transcripţional şi posttranscripţional, este realizată de o combinaţie de factori virali şi celulari. Transcripţia ADN-ului proviral este realizată de ARN polimeraza II celulară. Pentru aceasta, celula este în prealabil activată prin stimuli provenind de la membrana celulară, care primeşte semnale de la celulele vecine direct sau prin intermediul unor limfokine. În nucleul celulei se produce astfel o cantitate mare de ARN viral, care este transportat în citoplasmă, unde ARN mesageri sunt traduşi în proteine virale.

e) *Asamblarea şi înmugurirea:* proteaza virală şi proteazele celulare clivează poliproteinele în componente funcţionale. Particulele virale înmuguresc la suprafaţa celulei gazdă, fiind apoi eliberate în exterior, unde se vor ataşa de noi celule ţintă.

HIV este caracterizat de o mare variaţie a secvenţelor nucleotidice ale diferitelor tulpini, datorată în parte lipsei de fidelitate a reverscopierii (în condiţiile unei replicări virale extrem de ample, de ordinul 10^{10} particule virale/zi), apărând diverse mutaţii şi chiar provirusuri hipermutante. Astfel apar virusuri cu tropismul celular modificat, care probabil pot scăpa acţiunii sistemului imun al gazdei şi tulpini rezistente la medicaţia antiretrovirală, ceea ce îngreunează mult dezvoltarea unei terapii eficiente.

Celulele sensibile la infecţie sunt în principal cele care exprimă la suprafaţă receptori CD4 şi coreceptori. Este vorba în primul rând de subsetul de limfocite T CD4+ helper (Th sau limfocite auxiliare), dar şi de monocite/macrofage, celulele dendritice, microgliile cerebrale ş.a. După pătrunderea în organismul gazdei, virusul infectează celulele dendritice din epiteliul mucoasei (celulele Langerhans). Aceste celule ţintă au şi rolul de transportor al virusului de la locul de inoculare la ţesuturile limfoide

[1] În prezent, pentru unele tulpini de HIV-1 şi HIV-2 cultivate în laborator penetrarea nu mai este dependentă de CD4, ele legându-se direct de receptorii de chemokine fără vreo acţiune anterioară cu CD4.

(splină, ganglioni limfatici), de unde apoi infecţia disemineză.

În fazele iniţiale ale infecţiei, ganglionii limfatici conţin cantităţi mult mai mari de virus comparativ cu celulele mononucleare circulante. Localizarea principală a HIV în celulele foliculare dendritice din centrii germinativi ganglionari permite transmiterea virusului la celulele limfoide vecine, având drept consecinţă o activare generalizată cronică a celulelor imunitare. Prin acest proces, infecţia cu HIV se localizează solid în structurile limfoide, unde multiplicarea virală continuă la rate înalte. În următoarele săptămâni de la momentul infectant, în plasmă se detectează ARN HIV, apoi antigenele virale şi particule virale infecţioase, evenimente care premerg apariţia răspunsului imun celular şi producţia de anticorpi anti-HIV. În această perioadă („fereastra imunologică") testele de screening pentru detecţia anticorpilor anti-HIV nu permit confirmarea infecţiei.

În etapele timpurie şi medie ale infecţiei, *HIV se multiplică activ în ganglionii limfatici*, încărcătura virală a acestora depăşind cu mult pe cea circulantă. Nivelul plasmatic al antigenelor virale coboară sub limita de detecţie, iar titrul HIV detectabil prin culturi virale, ca şi nivelul de ARN HIV ajung la niveluri foarte joase, dar relativ stabile timp de luni/ani de zile. Noul nivel de ARN este desemnat ca nivel de referinţă, iar mărimea sa este predictivă pentru rata progresiei infecţiei. Turnover-ul marcat al limfocitelor T CD4+ reuşeşte să menţină o anume stare de echilibru între distrugere şi producţie, dar, cu timpul, nivelul scade de la valorile normale la 200-300 celule/mm^3.

În stadiul tardiv al infecţiei, reţeaua celulelor dendritice foliculare se dezorganizează, captarea virusului slăbeşte şi cantităţi mari de HIV se revarsă în circulaţie. ARN HIV plasmatic are niveluri foarte mari. Ca urmare a conflictului imunologic, se ajunge în final la prăbuşirea ganglionilor limfatici, ce se asociază din punct de vedere clinic cu *debutul infecţiilor oportuniste şi cu apariţia bolilor maligne*. Concomitent cu scăderea numărului celulelor T CD4+, *creşte încărcătura virală plasmatică*, ca şi numărul mononuclearelor din sângele periferic conţinând provirus.

Prezenţa virusului în ganglioni provoacă din partea gazdei un *răspuns imun specific*:

a. *Răspunsul imun umoral* constă în producţia de anticorpi faţă de diversele proteine virale. La 3-12 săptămâni faţă de momentul infectant apar aproape concomitent toate tipurile de anticorpi (hipergamaglobulinemie policlonală), iar sinteza lor se menţine în platou până în stadiile finale ale infecţiei, când suferă o scădere semnificativă.

b. *Răspunsul imun celular* este mult mai complex, el implicând limfocitele CD4+ Th (auxiliare), limfocitele T citotoxice (LTC) şi limfocitele CD8+ supresoare.

• Răspunsul celular Th la HIV a putut fi pus în evidenţă la pacienţii nonprogresori pe termen lung. Proliferarea limfocitelor CD4+ faţă de p24 şi gp160 a HIV-1, menţinută peste 2 ani în absenţa semnelor de progresie a infecţiei, ar traduce existenţa unui răspuns de tip Th1 faţă de HIV.

• LTC CD8+ HIV specifice au fost evidenţiate în sângele periferic şi în organele infectate cu HIV. Răspunsul LTC este detectabil la 90% dintre pacienţi şi este dirijat în primul rând faţă de secvenţele conservate ale virusului. Limfocitele CD8+ eliberează molecule citotoxice cu acţiune litică asupra celulelor infectate, molecule care intră în competiţie cu HIV pentru legarea de coreceptorii de pe celulele CD4+ (chemokine), dar şi molecule care supresează transcripţia virală în celulele infectate. O parte din componentele viitorilor virioni sunt expuse la suprafaţa celulei gazdă în asociere cu molecule ale complexului major de histocompatibilitate clasa I (MHC I). Receptorul celulelor T, capabil să recunoască un repertoriu limitat de antigene înrudite, va identifica existenţa complexului componente virale – MHC I la suprafaţa celulei infectate şi declanşează procesele biochimice de distrugere a acesteia. Rolul protector al LTC este dovedit de faptul că apariţia lor în faza de primo-infecţie coincide cu reducerea încărcăturii virale, în timp ce dispariţia lor in vivo şi in vitro duce la creşterea replicării virale. În acelaşi timp însă, LTC, distrugând celulele în care virusul se replică activ, contribuie la depleţia limfocitelor CD4+ şi la dezorganizarea sistemului imunitar.

• Limfocitele CD8+ intervin în controlul replicării virale prin producţia unor molecule supresoare noncitolitice. Apariţia acestui răspuns ar induce starea asimptomatică a pacienţilor, iar în cazul unui răspuns mai puternic starea de nonprogresor şi, în unele cazuri, chiar protecţia faţă de infecţie.

În pofida acestui răspuns imun viguros din infecţia primară, HIV este capabil, în majoritatea cazurilor, să evolueze spre infecţia cronică, deoarece

reuşeşte, prin mecanisme virale[1] şi imunologice[2] să scape şi/sau să slăbească efectele răspunsului imunologic.

Consecinţe imunopatologice ale infecţiei cu HIV:

a) Limfopenia T CD4+ este pe primul plan, valoarea acestora reflectând destul de fidel gradul de distrucţie a sistemului imunitar: în prima fază, care urmează primo-infecţiei, şi în stadiul terminal, când replicarea virală nu este controlată, se produce o scădere importantă a numărului de limfocite CD4+, pe când faza asimptomatică, când există un control parţial asupra replicării HIV, numărul se menţine relativ stabil, cu descreştere progresivă lentă. Mecanismele sunt complexe, acţionând asociat: efect citopatic al HIV, depleţie mediată imunologic, moartea programată a celulei (apoptoza), intervenţia superantigenelor[3] etc. Limfocitele CD4+ prezintă şi o serie de anomalii calitative, cum ar fi scăderea răspunsului proliferativ la antigene de rapel încă din faza asimptomatică a infecţiei, iar tardiv, la mitogene.

b) Numărul de limfocite T CD8+ este crescut procentual şi în valoare absolută în toate fazele infecţiei (cu excepţia stadiului terminal), dar fără semnificaţie prognostică negativă.

c) Modificările imunologice la nivelul compartimentului limfocitelor B sunt hipergamaglobulinemia (IgG, IgA, IgM), reflectând hiperreactivitatea policlonală a limfocitelor B, şi deficitul răspunsului umoral primar, care este responsabil uneori de eşecul primovaccinărilor persoanelor infectate cu HIV.

d) Limfocitele natural killer (NK) prezintă anomalii calitative, secundar deficitului de limfocite T-helper şi IL-2.

e) Macrofagele şi celulele prezentatoare de antigen prezintă anomalii funcţionale privind fagocitoza/activitatea bactericidă şi la nivelul prezentării antigenului.

Rezistenţa la infecţie. Există cazuri rare la care s-a evidenţiat existenţa unei deleţii a perechii 32 de baze (bp) la nivelul genei CCR5, conducând la sinteza unei proteine incomplete, care nu se exprimă la suprafaţa celulei şi nu mai poate fi folosită drept coreceptor. Persoane homozigote pentru deleţia delta-32bp (sub 1% din populaţie) sunt rezistente[4] la infecţia cu tulpini HIV M tropice.

Clinică:

• *Manifestări clinice precoce asociate cu infecţia cu HIV verticală:* existenţa unui sindrom congenital HIV asociat nu a fost confirmată. Vârsta medie de debut a simptomatologiei la copilul infectat vertical este 8 luni, iar la 2-3 ani, >80% din copii sunt simptomatici. Primele manifestări sunt nespecifice: limfadenopatie, cu sau fără hepatosplenomegalie, candidiază orală, parotidită cronică, lipsa/întârzierea dezvoltării. Un procent însemnat de copii prezintă episoade recidivante de infecţii bacteriene, incluzând sinuzite, pneumonii, meningite, septicemii. Prima boală indicatoare de SIDA diagnosticată în primul an de viaţă este pneumonia cu P. carinii în >50% din cazuri.

• *Pneumonia interstiţială limfoidă/hiperplazia limfoidă pulmonară (PIL/PLH)* (20-30% din raportările cazurilor pediatrice de SIDA) debutează insidios, cu tuse în afebrilitate. Modificările stetacustice pulmonare sunt minime sau lipsesc. Bolnavii prezintă adesea limfadenopatie generalizată, hipertrofie parotidiană cronică, hepatosplenomegalie, iar tardiv hipocratism digital. Radiologic: infiltrat reticulonodular sau interstiţial bilateral, simetric, imagini persistente luni de zile (fig. 12.2). Diagnosticul definitiv se pune prin biopsie pulmonară (infiltrat limfocitar masiv în septurile interalveolare), dar este rareori practicată. PIL este în general diagnosticată la vârsta de 2-4 ani. În cazurile severe, se instalează progresiv hipoxia şi insuficienţa respiratorie.

• *Encefalopatia progresivă HIV* (15% din raportările cazurilor pediatrice de SIDA) se manifestă clinic prin alterarea dezvoltării cerebrale/microcefalie dobândită, dezvoltare neuropsihică lentă sau regresia achiziţiilor anterioare, deficit motor simetric (pareze, reflexe patologice, ataxie sau tulburări de mers). Examenul CT evidenţiază: calcifieri bilaterale ale ganglionilor bazali şi atrofie corticală (tardiv). În gene-

[1] Formarea unui rezervor stabil de celule T CD4+ infectate latent cu tulpini HIV capabile de replicare, variabilitatea genetică a virusului, inhibarea producţiei de molecule MHC I etc.

[2] Pierderea clonelor de celule T CD4+ HIV specifice şi de T CD8+ citotoxice HIV specifice, acumularea timpurie de LTC HIV specifice, în cantitate mai mare în sânge comparativ cu ţesutul limfoid, favorizând astfel diseminarea şi replicarea virală.

[3] Un superantigen codificat de HIV ar induce activarea unui număr crescut de celule T; în condiţiile suprimării stimulării, aceste celule activate inadecvat suferă procesul de apoptoză.

[4] Rezistenţa nu este însă absolută, existând purtători ai acestei deleţii totuşi infectaţi. Probabil la persoanele neinfectate mai concură şi alţi factori, de ex. imunologici.

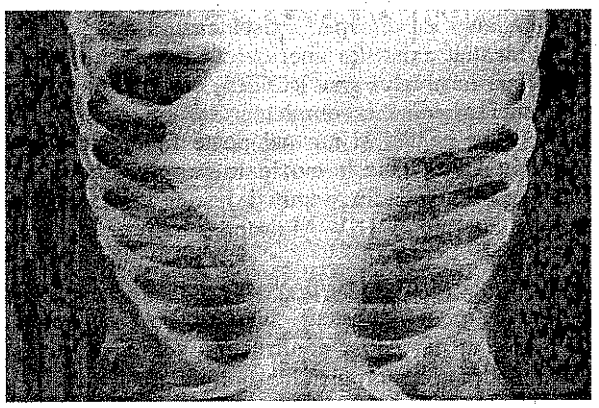


Fig. 12.2 – Pneumonie interstițială limfoidă într-un caz de SIDA. (Colecția Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, București.)

ral, diagnosticul se pune la vârsta de 9-18 luni. Tratamentul cu ARV stabilizează sau chiar remite encefalopatia în unele cazuri.

• *Modificările hematologice* sunt frecvente și uneori revelatoare pentru declanșarea demersurilor diagnostice de infecție cu HIV. Este sugestivă citopenia medulară autoimună (interesând predominant linia trombocitară), care trebuie distinsă de hipoplazia medulară, apărută în evoluție în contextul imunodepresiei severe și legată adesea de efectele toxice ale medicației și/sau infecțiile oportuniste.

• *Tulburările de nutriție* au o incidență crescută la copiii cu infecție cu HIV. Incidența „falimentului creșterii" și a sindromului caşectizant este apreciată la 25-100%, iar deficitul statural la 50-90%. Malnutriția severă, fiind una dintre cele mai frecvente manifestări ale infecției, este un indicator al stadiului avansat de boală.

Cauzele tulburărilor nutriționale sunt multiple, adesea acționând intricat: aport nutritiv diminuat (legat de prezența stomatitei, esofagitei, durerilor la masticație sau deglutiție, cariilor dentare, greșurilor, depresiei, durerilor de diverse origini, limitărilor impuse de mediu – resurse limitate, obiceiuri alimentare, factori stresanți); pierderi crescute (vărsături, diaree, insuficiență pancreatică, deficite enzimatice, infecții oportuniste, disfuncții ale celulelor epiteliale intestinale); nevoi nutritive crescute (asociate cu infecțiile oportuniste, febra, replicarea virală intensă); stări metabolice patologice (dereglări metabolice, creșterea consumului energetic de repaus, niveluri crescute de citokine, diminuarea clearance-ului trigliceridelor).

• *Bolile maligne,* comparativ cu adultul infectat cu HIV, sunt rare (< 2% din bolile indicatoare de SIDA). Cel mai frecvent este întâlnit limfomul nonhodgkinian de tip B, în care este implicat virusul Epstein-Barr. Leiomiosarcoamele, leiomioamele sau sarcomul Kaposi au fost de asemenea raportate.

Clasificarea actuală a infecției pediatrice cu HIV este elaborată de CDC. Categoriile se exclud reciproc. Odată încadrat într-o categorie, bolnavul nu mai poate fi trecut într-o categorie mai puțin severă, chiar dacă, sub tratament, suferințele clinice sau imunologice care au dictat clasificarea s-au ameliorat (tabelele 12.II, 12.III, 12.IV).

Diagnostic. Diagnosticul infecției cu HIV la sugar și copilul mic este mai dificil din cauza prezenței anticorpilor materni transferați transplacentar, care persistă până în jurul vârstei de 15-18 luni. Prin mijloacele actuale de investigație virusologică, infecția cu HIV poate fi diagnosticată definitiv la toți sugarii în jurul vârstei de 6 luni. Metoda de dia-

TABELUL 12.II

CLASIFICAREA INFECȚIEI HIV PEDIATRICE (CDC 1994 – revizuită)

	Categorii clinice[1]			
Categorii imunologice[2]	*N: fără semne sau simptome*	*A: semne sau simptome ușoare*	*B: semne sau simptome moderate*	*C: semne sau simptome severe*
1. Fără dovezi de supresie imună	N1	A1	B1	C1
2. Supresie imună moderată	N2	A2	B2	C2
3. Supresie imună severă	N3	A3	B3	C3

[1] Vezi tabelul 12.III.
[2] Vezi tabelul 12.IV.
Copiii la care nu s-a confirmat infecția se identifică cu litera E (expuși), plasată înaintea literei de clasificare (ex. EN2, EA1).

TABELUL 12.III

CLASIFICAREA CDC 1994 A INFECŢIEI HIV LA COPIL – CATEGORII CLINICE

Categoria N: fără semne şi simptome
Asimptomatici / doar una din manifestările grupei A
Categoria A: simptomatologie uşoară
Două sau mai multe manifestări dintre cele de mai jos, fără nici una din manifestările categoriilor B şi C
Limfadenopatie
Hepatomegalie
Splenomegalie
Dermatită
Parotidită
Infecţie respiratorie superioară recurentă sau persistentă, sinuzită sau otită medie
Categoria B: simptomatologie moderată
Manifestări compatibile cu infecţia HIV care nu aparţin categoriilor A sau C
Anemie (Hb < 8 g/dl), neutropenie (< 1 000/mm^3) sau trombocitopenie (< 100 000) ce persistă peste 1 lună
Meningită, pneumonie sau septicemie bacteriană (episod unic)
Candidiază orofaringiană persistentă (> 2 luni) la copii în vârstă de peste 6 luni
Cardiomiopatie
Infecţie cu virus citomegalic cu debut înaintea vârstei de 1 lună
Diaree recurentă sau cronică
Hepatită
Stomatită cu virus Herpes simplex recurentă (peste 2 episoade/an)
Bronşită, pneumonie sau esofagită cu virus Herpes simplex cu debut sub vârsta de 1 lună
Herpes zoster (peste 2 episoade sau afectând mai mult de un dermatom)
Leiomiosarcom
Pneumonie limfoidă interstiţială sau hiperplazie pulmonară limfoidă
Nefropatie
Nocardioză
Febră persistentă (peste 1 lună)
Toxoplasmoză cu debut înaintea vârstei de 1 lună
Varicelă diseminată
Categoria C: simptomatologie severă (SIDA propriu-zisă)
Infecţii bacteriene multiple sau recurente
Candidiază esofagiană sau pulmonară
Coccidioidomicoza diseminată
Criptococoză extrapulmonară
Criptosporidiază sau izosporidiază cu diaree peste 1 lună
Infecţie citomegalică
Encefalopatie
Infecţie herpetică
Histoplasmoză diseminată
Sarcom Kaposi
Limfom malign cerebral primitiv
Limfom Burkitt sau alte forme
Tuberculoză
Infecţii cu alte specii de Mycobacterium avium intracelulare sau kansasii
Pneumonia cu Pneumocystis carinii
Leucoencefalopatie multifocală progresivă
Septicemie salmonelozică (nontifoidică) recurentă
Toxoplasmoză cerebrală cu debut la vârste peste 1 lună
Sindrom caşectizant (wasting syndrome)

gnostic recomandată preferenţial este ADN HIV PCR, mai puţin laborioasă şi mai ieftină comparativ cu celelalte metode virusologice (tabelul 12.V). Pentru copiii peste 18 luni se confirmă diagnosticul dacă: sunt în mod repetat pozitivi la testul ELISA pentru anticorpi (confirmare prin testul Western blot) sau au rezultate pozitive la două determinări la unul din testele de detecţie a HIV (cultură virală, PCR, p24). Pentru a putea afirma că un copil cu infecţie HIV a atins stadiul de SIDA al bolii, trebuie respectate criteriile din definiţia clasificării CDC.

Evoluţie. La copii, perioada pre-SIDA în cazul infecţiei perinatale este de aproximativ 12 luni, mult mai redusă decât în cazul copiilor infectaţi prin transfuzie. Există două modele de evoluţie a infecţiei perinatale:

– evoluţia precoce severă este consecinţa infectării in utero (cca 20% din cazuri). Deficitul imunitar sever se constituie rapid, primele simptome şi semne nespecifice (de obicei hepatosplenomegalia şi/sau adenopatia) apărând în primele 3 luni de viaţă. SIDA se constituie precoce, cu evoluţie spre deces până la vârsta de 4-5 ani, cu toate măsurile terapeutice şi profilactice actuale. Aproximativ 4/5 din aceşti copii dezvoltă encefalopatie HIV;

– evoluţia lent progresivă este întâlnită la 60-70% din copiii infectaţi vertical, practic la majoritatea celor contaminaţi per-partum. Deficitul imunologic sever se instalează lent, progresiv, în decurs de 2-10 ani. În perioada deficitului imunitar moderat, aceşti bolnavi prezintă infecţii bacteriene repetate, mai ales în sfera ORL, respiratorie şi digestivă. Evoluţia îndelungată (apropiată de cea a adultului) permite ulterior constituirea patologiei HIV asociate.

Există şi o a treia categorie de bolnavi, mult mai redusă (5-10%), care după 8-10 ani de la infectare continuă să prezinte o stare de sănătate bună, cu limfocite CD4+ în limite normale sau uşor scăzute (nonprogresori).

Tratamentul infecţiei cu HIV. Un management eficient al problematicii complexe asociate infecţiei cu HIV a sugarului şi copilului (şi implicit a familiei acestuia) necesită o abordare în echipă interdisciplinară: medici, nurse, nutriţionist, psiholog, asistent social.

Obiectivele tratamentului sunt: prelungirea duratei de viaţă în condiţii optime; încetinirea progresiei infecţiei la asimptomatici; stabilizare pe termen lung a bolnavilor simptomatici; prevenirea şi

TABELUL 12.IV

CATEGORII IMUNOLOGICE DE COPII INFECTAŢI CU HIV-1

Categorii imunologice	*Vârsta copilului*					
	sub 12 luni		*1-5 ani*		*6-12 ani*	
	CD4/ml	%	CD4/ml	%	CD4/ml	%
1. Fără supresie imună	≥1 500	≥25	≥1 000	≥25	≥500	≥25
2. Supresie moderată	750-1 499	15-24	500-749	15-24	200-499	15-24
3. Supresie severă	<750	<15	<500	<15	<200	<15

TABELUL 12.V

STRATEGII DE DIAGNOSTIC DE LABORATOR AL INFECŢIEI CU HIV LA COPILUL <18 LUNI

Vârsta copilului la prima examinare	*Mama infectată*	*Statusul infecţios al mamei necunoscut*
< 2 săptămâni	Cultură virală şi/sau ADN HIV sau ARN PCR (la naştere sau în primele 14 zile, la 1-2 luni, la 3-6 luni) Două teste negative, la 2 şi 4-6 luni, exclud infecţia (în absenţa alăptării materne)	ELISA/Western blot (mamă şi copil), imediat În caz de pozitivitate, se investighează în continuare (Infectat? Numai copil cu risc?)
2 săptămâni - 6 luni	Cultură virală şi/sau ADN HIV sau ARN PCR (iniţial, apoi la 4-6 luni)	ELISA/Western blot (mamă şi copil), imediat În caz de pozitivitate, se investighează în continuare (Infectat? Copil doar cu risc de infecţie?)
6-18 luni	ELISA/Western blot şi PCR sau cultură (imediat ; se repetă tot la 3 luni dacă este negativ) La un copil neinfectat, ELISA se negativează în jurul vârstei de 10 luni Dacă negativarea nu se produce până la 15-18 luni, copilul este infectat	ELISA/Western blot (mamă şi copil), imediat Ambele pozitive, se investighează în continuare

tratamentul complicaţiilor HIV asociate; asigurarea unui sprijin realist, compasional pe măsura apropierii de momentul final; reducerea costurilor tratamentului; reducerea infecţiozităţii bolnavilor.

A. *Tratamentul antiretroviral (ARV)* constituie, la nivelul achiziţiilor ştiinţifice actuale (sfârşitul anului 1998), arma cea mai preţioasă în modificarea evoluţiei infecţiei cu HIV şi apropierea de obiectivele menţionate. Principiul de *terapie antiretrovirală extrem de activă* („Highly Active Antiretro-viral Therapy", cu acronimul *HAART*) este o achiziţie a ultimilor ani şi se referă la orice regim ARV capabil să realizeze supresia replicării HIV la niveluri nedetectabile şi să o menţină pe termen cât mai lung. Apariţia conceptului HAART este consecinţa directă a rezultatelor a numeroase studii teoretice şi practice care au dovedit că virusul incomplet supresat are rate foarte rapide de replicare, mutaţie şi diversificare, care conduc la apariţia de tulpini rezistente sau foarte virulente ca răspuns la presiunea de selecţie exercitată de medicamente sau de sistemul imun. Pentru prevenirea unei astfel de situaţii s-a recurs la asocieri de medicamente ARV. Terapia cu numai două IRT (inhibitori de revers transcriptază) nu mai este recomandată de majoritatea autorilor, deoarece nu induce o supresie a ARN HIV susţinută în timp la nivelul celei induse de tripla terapie. Monoterapia a fost practic abandonată.

Odată decizia de iniţiere a tratamentului luată, terapia trebuie să fie *agresivă* pentru a se atinge maximul de supresie a ARN HIV şi *susţinută* pentru a menţine acest nivel ani de zile. Pentru succesul HAART, aderenţa bolnavului trebuie să fie foarte bună, deoarece omiterea administrării unei singure doze poate duce la scăderea nivelului sanguin al ARV sub limita de eficienţă terapeutică, cu reluarea replicării şi selectarea mutantelor rezistente.

Arsenalul terapeutic ARV cuprinde 2 clase majore: inhibitorii de revers transcriptază (IRT), cu două subclase: inhibitori nucleozidici şi nucleotidici de revers transcriptază (INRT), inhibitorii nonnucleozidici de revers transcriptază (INNRT) şi inhibitorii de protează (IP).

1. INRT mimează nucleotidele naturale (molecule necesare construcţiei ADN şi ARN), intrând în

competiţie cu acestea pentru a fi încorporate – prin acţiunea RT (revers transcriptazei) – în lanţurile de ADN nou-sintetizate şi oprind prematur formarea lor.

2. INNRT au proprietatea de a se lega de situsul catalitic al RT virale. Nu au acţiune pe HIV-2 (spre deosebire de INRT). Fiind inhibitori necompetitivi ai RT, au acţiune aditivă sau sinergică cu INRT. Marele dezavantaj al acestor produse este inducţia rapidă a rezistenţei virale, dezavantaj care poate fi diminuat prin folosirea asocierilor cu alte ARV.

3. IP sunt o gamă heterogenă structural de produşi, care intervin într-o etapă mai târzie a procesului de replicare virală decât IRT. Fiind molecule peptidomimetice, IP se leagă de situsul catalitic al PRO, enzimă virală cu rol critic în clivarea poliproteinelor virale imature, etapă importantă a replicării, de succesul căreia depinde apariţia virionilor infectanţi. IP sunt activi atât în celulele nou infectate, cât şi în cele aflate în stare de latenţă.

Deşi există date limitate privind farmacocinetica medicamentelor ARV la nou-născut[1] şi sugarul mic, ca şi despre eficienţa pe termen lung a administrării timpurii[2] a acestora, *în principiu*, majoritatea autorilor sunt favorabili iniţierii terapiei la sugar de îndată ce infecţia cu HIV a fost confirmată, indiferent de starea clinică, imunologică sau virusologică.

Tratamentul ARV este recomandat:

- bolnavilor simptomatici (categoriile clinice A, B sau C);
- celor cu imunosupresie severă (categoriile imunologice 2 şi 3);
- sub vârsta de 12 luni, indiferent de vârsta copilului şi de nivelul încărcăturii virale;
- la bolnavii cu vârsta peste un an şi cu status imunologic bun:

– conduita preferată: iniţierea terapiei, indiferent de vârstă şi simptomatologie;

– conduită alternativă: se poate propune amânarea tratamentului dacă riscul de progresie a bolii este redus sau dacă există alţi factori (probleme potenţiale de aderenţă, siguranţă a regimului etc.). Aceşti copii vor fi monitorizaţi clinic, imunologic şi virusologic şi se va iniţia imediat tratamentul ARV dacă: a) încărcătura virală creşte (de peste 5 ori valoarea bazală sub vârsta de 2 ani, de peste 3 ori la copiii peste 2 ani); b) numărul absolut (%) al limfocitelor CD4 scade rapid la valorile categoriei imunologice 2; c) apar manifestări clinice HIV asociate.

Regimuri ARV recomandate (tabelul 12.VI):

a) Pentru bolnavul netratat cu ARV anterior („naiv"): copiilor cu infecţie cu HIV simptomatică (categoria B sau C) şi copiilor din categoria A cu perturbări imunovirale semnificative li se oferă un regim HAART, de tipul 2 IRT + IP. Regim alternativă: 2 INRT (ZDV/ddI, ZDV/3TC, d4T/ddI, d4T/3TC, ZDV/ddC) plus NVP, care înlocuieşte IP. La nevoie se poate administra biterapie cu INRT (combinaţiile de mai sus), dar cu rezultate modeste în realizarea unei supresii virale susţinute şi cu prezenţa riscului de selectare de tulpini rezistente la medicaţia utilizată. La copiii asimptomatici (categoria N sau A) se propune amânarea iniţierii tratamentului dacă încărcătura virală este < 10 000 copii/ml şi proporţia limfocitelor CD4+ > 25%. Bolnavii vor fi însă monitorizaţi periodic clinic, virusologic şi imunologic pentru a sesiza prompt momentul iniţierii terapiei ARV.

b) Pentru bolnavul cu biterapie cu IRT anterioară: indicaţiile trecerii pe triterapie sunt aceleaşi ca şi pentru copiii netrataţi în prealabil. Dacă încărcătura virală este nedetectabilă sau < 1 000 copii/ml, biterapia se poate menţine (sub monitorizare periodică riguroasă).

Monitorizarea terapiei ARV este o condiţie obligatorie şi urmăreşte parametrii clinici, imunologici şi virusologici.

Clinic, bolnavul este urmărit periodic pentru surprinderea apariţiei unor manifestări sugestive pentru starea de imunodeficienţă. Chiar în prezenţa unor manifestări clinice nespecifice, se impune declanşarea imediată a investigaţiilor în vederea decelării unor eventuale complicaţii ale infecţiei cu HIV (infecţii oportuniste, procese maligne).

Determinarea încărcăturii virale: scopul HAART este scăderea cât mai rapidă a încărcăturii virale sub limita detecţiei celor mai sensibile teste (< 20 copii/ml). Ritmul determinărilor se stabileşte în funcţie de evoluţia bolnavului. Dacă apar evenimente clinice sau CD4+ scad sub tratament, determinările vor fi mai

---

[1] În ţările unde se aplică sistematic profilaxia cu ARV a transmiterii verticale, cazurile de nou-născut cu primo-infecţie au devenit rare.

[2] Argumentele împotriva unui tratament timpuriu sunt: necunoaşterea efectelor adverse pe termen lung ale terapiei ARV şi a duratei reale a supresiei virale sub tratament, posibilitatea apariţiei unor efecte adverse serioase, posibilitatea selecţiei de tulpini virale multirezistente, limitarea opţiunilor ulterioare în cazul instalării rezistenţei, scăderea aderenţei bolnavilor la un tratament complex şi de lungă durată şi, nu în ultimul rând, costurile ridicate.

TABELUL 12.VI

TRATAMENTUL ANTIRETROVIRAL ÎN PEDIATRIE

Produs	*Doza uzuală/zi*	*Doza la nou-născut/zi*	*Observaţii*
Zidovudine ZDV (Retrovir, AZT®)	90-180 mg/m² × 4 (la 6 h)	Oral -2 mg/kg × 4	Se administrează cu alimentele
Didanosine ddI (Videx®)	5 mg/kg x 2/zi În asociere cu alte ARV: 90 mg/m² × 2 (12 h)	50 mg/m² × 2 (la 12 h)	Se administrează cu o oră înainte sau la 2 ore după masă
Zalcitabine ddC (Hivid®)	0,01 mg/kg × 3/zi (8 h)	Neprecizată	Se administrează cu o oră înainte sau la 2 ore după masă
Lamivudine 3TC (Epivir®)	4 mg/kg × 2 (12 h)	2 mg/kg × 2 (12 h)	Se poate administra odată cu alimentele
Stavudine d4T (Zerit®)	1 mg/kg × 2 (12 h)	În curs de evaluare	Se poate administra odată cu alimentele
Nevirapine NVP (Viramune®)	120-200 mg/m² × 2 (12 h)	În curs de evaluare: protocol ACTG[1] 356 5 mg/kg 1 doză/zi 2 săpt., apoi 120 mg/m² × 2/zi - 2 săpt., apoi 200 mg/m² × 2/zi	În primele 14 zile se administrează 1/2 doză: dacă apar erupţii cutanate nu se creşte doza până la dispariţia acestora
Indinavir IDV (Crixivan®)	350-500 mg/m² × 3 (8 h)	Necunoscută (risc de hiperbilirubinemie la nou-născut)	Se administrează cu o oră înainte sau la 2 ore după masă
Ritonavir RTV (Norvir®)	350-400 mg/m² × 2/zi	În curs de evaluare: protocol ACTG[1] 354	Administrarea odată cu alimentele creşte absorbţia Pentru a diminua greţurile/vărsăturile se începe cu 1/2 din doza zilnică în 2 subprize, 5 zile
Nelfinavir NFV (Viracept®)	20-30 mg/kg × 3/zi	10 mg/kg × 3/zi	Administrarea odată cu alimentele creşte absorbţia
Saquinavir SQV (Invirase®, Fortovase®)	În curs de evaluare: protocol ACTG 397:50 mg/kg × 3	Necunoscută	Administrarea odată cu alimentele creşte absorbţia

[1] Protocol ACTG – denumire de cod a unor protocoale de studii pentru stabilirea unor scheme terapeutice noi.

frecvente. Sub regim HAART se poate spera la o scădere a ARN HIV plasmatic de cel puţin 1 $\log_{10}$ după o lună, cu reducerea încărcăturii virale la sub 500 copii/ml în următoarele 2-3 luni şi menţinerea la acest nivel o perioadă lungă de timp. Un declin rapid al încărcăturii virale este un indicator de prognostic bun al unui răspuns pe termen lung. Datorită marii variabilităţi individuale a nivelului ARN HIV, se interpretează ca semnificative modificările de peste 5 ori ale numărului de copii ARN HIV la copilul sub doi ani şi de peste 3 ori după această vârstă.

Deoarece la copiii infectaţi vertical viremia survine în primele luni de viaţă, iar sistemul imunitar imatur îşi exercită mai puţin eficient controlul, sugarii vor prezenta niveluri deosebit de mari de virus (nu rareori peste 1 milion de copii/ml). Scăderea se produce lent în următorii ani (mai rapid între 1-2 ani, apoi mult mai lent până la vârsta de 4-5 ani). De aceea, decelarea unei încărcături virale mari sub vârsta de un an nu înseamnă neapărat o evoluţie rapidă a infecţiei (valoarea predictivă a ARN HIV la sugar este relativă). Diverse studii au evidenţiat însă că menţinerea după vârsta de un an a unei încărcături virale mari se corelează cu un prognostic sever.

Nivelul CD4+ se determină iniţial, apoi succesiv la interval de 2-4 luni. Interpretarea valorilor abso-

lute ale limfocitelor CD4+ în sângele periferic trebuie să ţină cont de variaţiile legate de vârstă[1]. De aceea, este preferabilă monitorizarea infecţiei (şi a răspunsului la tratamentul ARV) pe baza procentului de celulele CD4+. În principiu, o scădere importantă a nivelului limfocitelor CD4+ în primul an de viaţă se asociază cu o evoluţie rapidă, severă şi impune iniţierea imediată a tratamentului ARV.

Este evident necesară, pentru fiecare caz, interpretarea conjugată a celor doi markeri (limfocite CD4, încărcătură virală) şi numai în context clinic şi terapeutic.

Răspunsul favorabil la HAART se traduce prin: amendarea simptomatologiei (tonus bun, fizic şi psihic, normalizarea somnului, creştere ponderală), rezoluţia/ameliorarea netă a unor afecţiuni HIV asociate uşoare (dermatită seboreică, molluscum, candidiază bucală recurentă) sau chiar severe (citomegaloviroză, sarcom Kaposi, microsporidiază ş.a.), creşterea importantă a nivelului limfocitelor CD4+ la niveluri similare celor din perioada asimptomatică, chiar la bolnavi aflaţi în stadiul avansat de infecţie şi scăderea nivelului ARN HIV la niveluri nedetectabile prin teste ultrasensibile.

Cauzele obişnuite de eşec sunt asociate cu nonaderenţa bolnavului la tratament, tratamentele ARV anterioare, biodisponibilitatea inadecvată a produselor, efectele adverse severe, precum şi caracteristicile genetice ale gazdei şi caracteristicile fenotipice ale virusului. În cazul eşecului terapiei ARV iniţiale, se recomandă trecerea pe un regim alternativ.

B. Obiectivele teoretice ale *terapiei imunologice* pentru potenţarea răspunsului imun restant şi, mai mult, de inducere a unui răspuns de novo HIV specific şi mijloacele actuale de intervenţie sunt:

a) *restaurarea imunităţii* (menţinerea şi/sau stimularea unui răspuns imunitar HIV specific cu IL-2, IL-12; restaurarea şi/sau stimularea unor răspunsuri imunitare nespecifice cu IL-2, IL-12; inducţia unui răspuns imunitar de novo HIV specific prin vaccinare cu peptide HIV);

b) *controlul viral* (supresarea replicării virale cu agonişti/antagonişti ai receptorilor de citokine; prevenirea replicării HIV prin reducerea activării celulelor T cu ciclosporină A – în stadiile timpurii ale infecţiei; inducţia medicamentoasă a diseminării virale pentru eliminarea celulelor infectate latent utilizând IL-2, anticorpi monoclonali alfa-CD3).

Locul IL-2 în tratamentul de reconstituire a imunităţii pe termen lung la bolnavii cu HIV este în curs de evaluare, dar protocoalele ACTG au în vedere şi rolul alfa-interferonului, controlul terapeutic al hiperactivării limfocitare şi imunoterapia pasivă.

C. *Prevenirea primară şi secundară a infecţiilor* în general, a celor oportuniste în special, constituie un obiectiv major în îngrijirea copiilor cu infecţie cu HIV. Tratamentul este specific şi se stabileşte în urma unei bune colaborări cu laboratorul de microbiologie, care trebuie să precizeze tipul agentului patogen şi să ghideze terapia antimicrobiană.

Imunizările, active şi pasive, fac parte integrantă din măsurile de prevenire a infecţiilor asociate. Se practică de rutină la copilul infectat cu HIV următoarele vaccinări: anti-hepatită B, DTP, antipolio (cu produs inactivat, IPV), antihaemophilus b, antirujeolic şi antirubeolic (cu excepţia bolnavilor din categoria imunologică 3 din cauza riscului diseminării virusurilor atenuate). Vaccinarea antipneumococică este recomandată după vârsta de 2 ani, iar vaccinarea antigripală după vârsta de 6 luni (anual). Vaccinarea BCG nu este indicată (se recomandă testarea anuală la PPD; copiii anergici vor fi examinaţi radiologic). Vaccinarea antivariceloasă este contraindicată la toate persoanele infectate cu HIV. În cazul expunerii la varicelă sau herpes zoster, bolnavii cu infecţie cu HIV receptivi vor primi imunoglobuline specifice varicela-zoster în primele 72 ore de la contact. Administrarea de imunoglobuline standard se recomandă tuturor persoanelor infectate cu HIV expuse la rujeolă, indiferent de statusul imunologic.

D. *Tratamentul altor suferinţe asociate infecţiei cu HIV* (tabelul 12.VII).

TABELUL 12.VII

TRATAMENTUL ALTOR SUFERINŢE ASOCIATE INFECŢIEI CU HIV

Neuropatia periferică	a) Nortriptilina 10-20 mg × 3/zi (sau amitriptilină, imipramină); b) Ibuprofen 600-800 mg × 3/zi; c) Aplicaţii locale de ung. cu lidocaină 10-30% d) Combaterea durerii.
Miopatia proximală	a) Întreruperea tratamentului cu ZDV pentru 3 săptămâni; b) Antiinflamatorii nesteroidiene; c) Combaterea

[1] Numărul absolut de limfocite CD4+ mai suferă variaţii legate de sezon, vaccinări, infecţii intercurente, de aceea trebuie interpretat diferenţiat de la caz la caz.

TABELUL 12.VII (continuare)

	durerii; d) În formele severe – prednison 40-60 mg/zi.
Demenţa HIV asociată	a) Includerea în tratament sau creşterea dozei de ZDV (eficienţă probată în formele uşoare şi medii); b) În unele cazuri, asocierea IP a ameliorat funcţia cognitivă.
Purpura trombocitopenică idiopatică	a) Tratament ARV care include ZDV; b) În formele cu hemoragie severă – transfuzii de masă eritrocitară/trombocitară + prednison (60-100 mg/zi) *sau* imunoglobuline i.v. (1 g/kg în zilele 1, 2, 14, apoi tot la 2-3 săptămâni); c) În formele simptomatice persistente: a) + b) + splenectomie (durabilitatea răspunsului este variabilă).
Purpura trombotică trombocitopenică	Prednison (60-100 mg/zi) + plasmafereză.
Neutropenia	a) Întreruperea tratamentului cu ZDV (se înlocuieşte cu alţi INRT); b) G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor) sau GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor 1-10 µg/kg/zi, s.c. (doza iniţială 1 µg/kg/zi, cu creşteri progresive tot la 5-7 zile pentru a menţine nuumărul de neutrofile între 1 000-2 000/mm^3).
Anemia	a) Tratamentul infecţiilor oportuniste responsabile de supresia medulară; b) Suspendarea medicaţiei, dacă anemia reprezintă o reacţie adversă a acesteia; c) Administrare de masă eritrocitară când Ht < 25%; d) Suplimentare nutriţională, după caz, cu: ac. folic, vitamina B_{12}, vitamina B_6; e) Administrare de fier când nivelul fierului seric şi saturaţia transferinei sunt sub limite normale; f) Administrare de eritropoietină (r-HuEPO), după excluderea unei anemii de origine nutriţională.
Cardiomiopatia	a) Inhibitori de enzimă de conversie, digitalizare, diuretice; b) Suspendarea INRT pentru 4 săptămâni, dacă bolnavul se afla în tratament anterior depistării suferinţei cardiace; c) În lipsa răspunsului la b) şi în prezenţa unei disfuncţii cardiace severe, se ia în consideraţie administrarea de cortizon (prednison 1 mg/kg/zi, 30 zile, cu reducere progresivă în decurs de o lună) – rezultate contradictorii.
Pneumonia interstiţială limfoidă	a) Se instituie un regim HAART; b) Prednison – doza optimă nu este stabilită.
Nefropatia HIV asociată	a) Se instituie regim HAART; b) Hemodializă; c) Prednison (60 mg/zi, 2-10 săptămâni, scădere progresivă cu 10 mg/săptămână în 2-26 săptămâni) – răspuns temporar.
Leucoplakia păroasă a limbii	a) Majoritatea cazurilor sunt asimptomatice şi nu necesită tratament; b) Aciclovir (800 mg × 5/zi, p.o., 2-3 săptămâni).
Sarcomul Kaposi	a) Leziuni puţine, de dimensiuni reduse – crioterapie cu azot lichid; b) Leziuni puţine, de dimensiuni mari (>1 cm) – vinblastină intralezional; c) Leziuni localizate – iradiere cu doze mici (400 rd/săptămână x 6); d) Leziuni orale – laserterapie, iradiere sau vinblastină intralezional; e) Forme extinse, visceralizări – chimioterapie cu adriamicină, bleomicină, vincristină/vinblastină sau monoterapie cu Etoposide; f) Alfa-interferon (18-36 M U.I., i.m. sau s.c., 10-12 săptămâni, apoi 18 M U.I./zi-36 M U.I. 3/7); g) HHV-8[1] este sensibil la foscarnet, ganciclovir şi cidofovir, dar eficienţa lor în tratament este în curs de evaluare.

[1] HHV-8 – human herpes virus type 8.

E. *Intervenţia nutriţională ocupă o poziţie centrală în îngrijirea copiilor infectaţi cu HIV,* dată fiind incidenţa mare a tulburărilor nutriţionale, cu tot cortegiul de consecinţe negative. Intervenţia trebuie să se facă cât mai timpuriu după depistarea infecţiei, evitând temporizarea şi, cu atât mai puţin, neglijând-o până la instalarea unor probleme serioase de dezvoltare. Beneficiile intervenţiilor nutriţionale sunt numeroase: prevenirea malnutriţiei şi, implicit, efectele negative ale acesteia asupra funcţiei imune, îmbunătăţirea calităţii vieţii, asigurarea de cunoştinţe necesare autoîngrijirii, reducerea morbidităţii, a spitalizărilor şi a costurilor. *Intervenţiile nutriţionale nu vindecă infecţia, dar oferă mijloace suplimentare de prelungire şi ameliorare a calităţii vieţii bolnavilor.*

Obiectivele intervenţiei terapeutice nutriţionale sunt:

1) Menţinerea masei celulare active (MCA).

2) Asigurarea unui aport corespunzător din toate principiile nutritive.

3) Minimalizarea malabsorbţiei. Imediat după depistare, se va proceda la un bilanţ nutriţional, care include: a) anamneza aportului alimentar şi hidric (bilanţ riguros pe 3 zile); b) depistarea unor condiţii care pot influenţa starea de nutriţie: anorexie, gre-

ţuri, vărsături, diaree, disfagie, probleme dentare etc.; c) antropometrie: determinarea greutăţii şi înălţimii, pe baza cărora se calculează indicele masei corporale – Greutate (kg)/Talie(m)^2; pliul cutanat tricipital (PCT) şi circumferinţa medie a braţului (CMB), pe baza cărora se poate calcula circumferinţa medie a musculaturii braţului (CMMB), indicator indirect al masei musculare: CMB (cm)-[3,14 x PCT (cm)]. În absenţa unor mijloace mai sofisticate de investigare (exemplu bioimpedanţa electrică), MCA optimă poate fi estimată pe baza formulei: greutatea ideală (kg) × 0,42 (la femei 0,32).

4) Determinări biochimice (proteinele totale, albumina şi prealbumina – reflectă statusul proteic visceral – glicemie, colesterol, trigliceride).

Pentru fiecare caz se recomandă întocmirea unui plan nutriţional, adecvat şi realist (ţinând cont de posibilităţile materiale ale familiei). Intervenţia nutriţională include: consilierea (recomandabil să fie făcută de o persoană familiarizată cu alimentaţia bolnavilor cu infecţie cu HIV), administrarea unor suplimente de hrană, vitamine, minerale şi agenţi antioxidanţi (fără a exagera), alimentarea enterală sau parenterală.

La bolnavii cu infecţie cu HIV, orice deficit nutriţional trebuie tratat agresiv. Se vor trata energic toate condiţiile care limitează aportul alimentar (stomatite, esofagite, suferinţe neurologice, tulburări psihice etc.). Apetitul poate fi stimulat cu Megestrol acetat (800 mg/zi), Dronabinol (analog sintetic al unui compus activ al marijuanei, care poate ameliora apetitul şi starea psihică), dar câştigul ponderal se face preponderent pe seama masei corporale adipoase. Pentru recuperarea deficitului ponderal s-au încercat, cu rezultate variabile diverse molecule anabolizante (hormonul de creştere recombinat – rhGH, testosteronul şi derivaţii săi), supresori de citokine (talidomida, pentoxifilina, ketotifenul).

Exerciţiile fizice s-au dovedit extrem de eficiente în stimularea dezvoltării masei musculare în dauna depozitelor adipoase. În plus, exerciţiile aerobice combinate cu antrenamente de rezistenţă mai aduc şi alte beneficii: creşterea capacităţii de rezistenţă şi a capacităţii pulmonare, diminuarea stresului, ameliorarea apetitului, a calităţii somnului şi a tranzitului intestinal, îmbunătăţirea respectului de sine.

F. *Terapia paliativă* şi cea restaurativă în infecţia cu HIV se intrică şi se completează reciproc de la început, spre deosebire de alte boli (cancerul, de exemplu), în care îngrijirile paliative încep din momentul în care terapia restaurativă (tratament chirurgical, chimioterapie, radioterapie etc.) devine inoperantă. Pe măsura evoluţiei infecţiei, însă, prin dezvoltarea a numeroase asocieri de condiţii morbide, îngrijirile paliative câştigă în importanţă faţă de terapia restaurativă. Terapia simptomatică iatrogenă trebuie dublată de o apropiere sufletească de bolnav şi de asigurarea unui suport psihic susţinut. În apropierea sfârşitului, prezenţa fizică nemijlocită lângă bolnav a aparţinătorilor, membrilor echipei de îngrijire sau a prietenilor este esenţială (terapie relaţională). O strângere de mână, o mângâiere prietenoasă pe creştet sau statul alături de bolnav sunt gesturi asiguratoare de confort mai eficiente decât un medicament. Bolnavul trebuie încurajat să vorbească despre problemele sale, despre viaţa lui, despre ultimele dorinţe. Trebuie respectat dreptul la explorarea valorilor şi conceptelor religioase.

G. *Terapiile alternative* au câştigat, odată cu evoluţia epidemiei şi în lipsa unui tratament etiologic eficient, lipsit de reacţii adverse serioase, accesibil şi ieftin, o mare popularitate în rândul bolnavilor cu infecţie cu HIV. Medicina alternativă se bazează pe o gamă largă de intervenţii terapeutice neincluse în sfera medicinei oficiale allopatice: medicamente cu eficienţă nedemonstrată riguros ştiinţific, plante medicinale, alimentaţie naturistă, megadoze de vitamine, remedii homeopatice, precum şi diverse tehnici şi proceduri neconvenţionale: acupunctură, chiropatie, yoga, relaxare progresivă, masaj terapeutic, vizualizare şi imagistică, ozonoterapie etc.

Medicii care îngrijesc bolnavi cu infecţie cu HIV trebuie să cunoască aceste terapii şi să le analizeze atent (prin prisma eficienţei, siguranţei, exclusivităţii sau complementarităţii cu terapia standard şi a preţului), înainte de a face propriile recomandări. Bolnavul trebuie încurajat să discute deschis cu medicul curant despre terapia alternativă pe care o urmează sau la care doreşte să adere, iar acesta (fără idei preconcepute, adoptând o poziţie neutră sau în nici un caz blamantă) să îl ajute în luarea celei mai bune decizii în folosul menţinerii pe termen cât mai lung a unei bunăstări fizice şi psihice.

Perspectiva terapeutică aflată în studiu în numeroase centre o constituie realizarea unui vaccin capabil să inducă la recipient răspunsuri imune suficient de puternice pentru a-l proteja în cazul expunerii naturale la HIV (există însă numeroase dificultăţi: variabilitatea genetică a virusului, probleme

legate de testarea candidaţilor la vaccin pe om, probleme financiare. Există însă deja numeroşi candidaţi la vaccin, preparaţi prin diverse metode (vaccinuri din tulpini vii atenuate, nepatogene, vaccinuri cu virus viu inactivat, vaccinuri proteice purificate recombinate, vaccinuri vii recombinate, vaccinuri sintetice, vaccinuri ADN.

Bibliografie selectivă

ARION C., POPESCU I., DINU B.: Infecţiile la copilul imunodeprimat sau imunocompromis. In Popescu V. (sub red): Progrese recente în Pediatrie. AMR, Societatea Română de Pediatrie, Bucureşti, 1996, p. 252-278.

BULUCEA D., CUPŞA A.: Infecţia cu HIV/SIDA, o criză a sănătăţii mondiale. Edit. AIUS, Craiova, 1995.

CIOFU E., CIOFU C.: Esenţialul în Pediatrie. Edit. Amaltea, Bucureşti, 1997, p. 112.

CUPŞA A., BULUCEA D.: Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) la copii şi adolescenţi. Edit. Universitaria, Craiova, 1995.

DEEKS S.G., SMITH M., HOLODNIY M.: HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. JAMA 1997; 277:145-153.

DRAGOMIR D., POPESCU V.: Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) la copil. Istoric, epidemiologie, etiologie/patogenie, definiţie, clasificare, stadializare, manifestări clinice, investigaţii, diagnostic. In Popescu V. (sub red.): Progrese recente în pediatrie. AMR, Societatea Română de Pediatrie, Bucureşti, 1996, p. 100-216.

GEORMĂNEANU M., TODEA C.: Sindromul imunodeficienţei dobândite. In Georgmăneanu M., Walter-Roşianu A. (sub red.): Pediatrie. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1996, p. 655-66.

GHERGHINA I, GEORGESCU A.: Metodologia dispensarizării copiilor infectaţi cu HIV. In Popescu V. (sub red.): Progrese recente în pediatrie. AMR, Societatea Română de Pediatrie, Bucureşti, 1996, p. 237-251.

LEWIS J.S., TERRIFF C.M., COULSTON D.R.: Protease inhibitors: a therapeutic breakthrough for the treatment of patients with human immunodeficiency virus. Clin. Ther. 1997; 19: 187-214.

MATSUR D.M.: Drug compliance in pediatrics clinical and research issues. Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44: 1-14.

MĂTUŞA R.: SIDA. Manifestări clinice. Rom Flair Press, Bucureşti, 1994.

MURPHY R.: Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. AIDS Clin. Care. 1997; 9: 75-79.

OLESKE J.M., ROTHPLETZ-PUGLIA P.M., WINTER H.: Historical perspectives on the evolution in understanding the importance of nutritional care in pediatric HIV infection. J. Nutr. 1996; (126/10 suppl.): S2616-S2619.

PALUMBO P., RASKINO C., FISCUS S.: Predictive value of quantitative plasma RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. JAMA 1998; 279:756-761.

PETREA S.: Ghid de consiliere pentru testarea HIV. ALL Educational S.A. Bucureşti, 1998.

PLEŞCA D.: Infecţia cu HIV la copil. Edit. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1998.

TABURET A.M., SINGLAS E.: Drug interactions with antiretroviral drugs. Clin. Pharmacokinet. 1996; 30: 385-401.

WILLIAMS A., FRIEDLAND G.: Adherence, compliance and HAART. AIDS Clin. Care 1997; 9 (51-54): 58.

***: Centers for Disease Control and Prevention. 1997 USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR 1997; 46 (RR-12): 4-44.

***: Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. MMWR 1998; 47 (RR-5): 39-82.

***: Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in Pediatric HIV infection. MMWR 1998; 47 (RR-4): 1-44.

***: Centers for Disease Control and Prevention. Report of the NIH panel to define principles of therapy for HIV infection. MMWR 1998; 47 (RR-5): 1-38.

***: Comisia anti-SIDA, Ministerul Sănătăţii din România. Programul Naţional de luptă anti-SIDA 1998-2000. Ghid terapeutic în infecţia HIV. Bucureşti, 1998.

***: National Pediatric & Family Resource Center. Antiretroviral Therapy and Medical Management of Pediatric HIV Infection. Pediatrics 1998; 102 (4 Oct Suppl.): 1005-1063.

Capitolul 13

BOLI HEMATOLOGICE

A. Anemii

Constantin Arion, Bogdan Dinu

ERITROPOIEZA PRENATALĂ ŞI LA NOU-NĂSCUT

Hematopoieza prenatală

După situsul de desfăşurare, hematopoieza prenatală parcurge trei etape: mezoblastică, hepatică şi medulară.

Hematopoieza mezoblastică

Prima generaţie de celule hematopoietice este observată la embrion în zilele a 16-a – a 19-a de viaţă intrauterină, la nivelul unor cuiburi de celule mezenchimale localizate extraembrionar (în sacul vitelin). *Insulele sanguine* sunt compuse dintr-un strat extern de celule, care formează endoteliul vascular şi un strat intern, care devin libere în timp ce se dezvoltă în lumenul vascular şi se transformă în hemocitoblaşti[1] şi normoblaşti primitivi, de aspect megaloblastic şi care conţin cantităţi variabile de hemoglobină. După vârsta de 6 săptămâni, producţia de eritrocite la nivelul sacului embrionar şi corionului începe să scadă, iar la 10-12 săptămâni diminuează marcat, deşi persistă până în săptămâna a 19-a.

Hematopoieza hepatică

Debutează la 5 săptămâni de viaţă intrauterină şi persistă până la 40 săptămâni. Din luna a 3-a şi până în luna a 5-a, precursorii eritroizi constituie cca 50% din celulele nucleate hepatice; sunt prezenţi, de asemenea, şi precursori mieloizi şi megacariocitari. Şi alte organe îşi asumă – în această perioadă – o funcţie hematopoietică. La sfârşitul lunii a 3-a de viaţă intrauterină (de la 10 săptămâni), *timusul* are un cortex bogat în limfocite şi o medulară în care – pe lângă limfocite – se observă normoblaşti şi mieloblaşti. Insule de normoblaşti şi megacariocite apar şi în splină în săptămânile a 12-a – a 14-a. Limfopoieza debutează în splină, la scurtă durată, dând naştere pulpei albe. Limfocitele şi celulele stem formează „nodulii" limfatici, în a 12-a – a 14-a săptămână de viaţă intrauterină; aceştia cresc în volum şi formează *limfoganglionii*. Insulele hematopoietice pot fi demonstrate şi în rinichi.

Hematopoieza viscerală atinge un vârf în a 3-a – a 4-a săptămână de viaţă intrauterină şi începe să regreseze în lunile a 6-a – a 7-a. La nou-născutul la termen, mai pot fi observate doar câteva eritrocite nucleate în viscere, deşi persistenţa eritropoiezei viscerale este notată într-o varietate de boli asociate cu stresul fetal cronic.

Faza medulară (mieloidă)

O activitate hematopoietică este evidenţiată în oasele lungi cel mai devreme la 10 săptămâni de viaţă intrauterină, dar cea mai mare parte a scheletului nu preia această funcţie înainte de finele săptămânii a 12-a. La 30 săptămâni sunt reprezentate toate liniile celulare, iar celularitatea medulară se apropie de 100%. Toate spaţiile medulare sunt ocupate, de la

[1] Celulă nucleată, de talie mare, cu citoplasmă intens bazofilă; ar reprezenta celula stem embrionară.

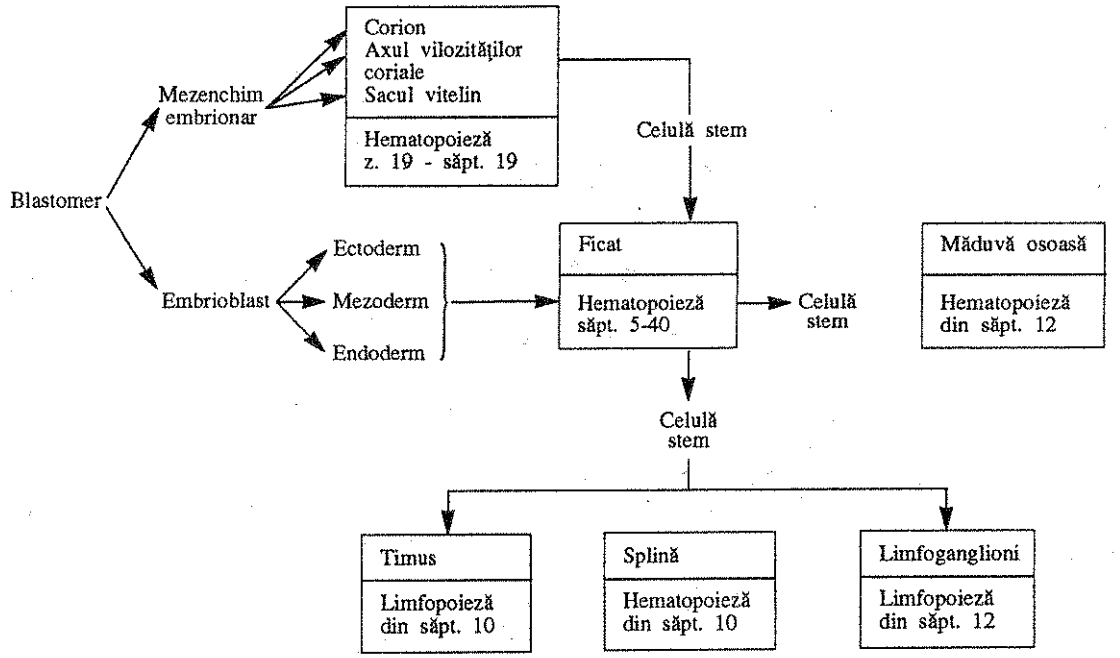


Fig. 13.1 – Traficul de celule stem hematopoietice şi stadiile/sediile de hematopoieză prenatală (modificat după E. Kelemen şi colab.: Atlas of Human Hematopoietic Development. Springer, Berlin, 1979).

această vârstă, de ţesut hematopoietic, fătul şi nounăscutul neavând spaţiu medular de rezervă[1].

Celule capabile să dea naştere tuturor celulelor sanguine în condiţii adecvate de cultură, ca şi celule CFU[2], sunt prezente în sacul vitelin şi în ficatul fetal. S-a emis ipoteza că celulele stem pluripotente migrează din situsuri extraembrionare în viscerele abdominale şi, apoi, în măduva osoasă, probabil fiind atrase de condiţiile tot mai favorabile de micromediu. Este posibil ca, atât factori legaţi de vârsta embrionului, precum şi originea şi migrarea celulelor stem să fie responsabile de modificările secvenţiale care caracterizează hematopoieza intrauterină (fig. 13.1).

Eritronul şi eritropoieza prenatală

Eritronul

Eritronul embrionar este compus din două generaţii distincte de eritrocite. Celulele produse precoce în cursul embriogenezei sunt megaloblastice şi hipocrome. Deoarece se produc în spaţiul intravascular, ele rămân nucleate pe toată durata vieţii lor.

Apariţia eritropoiezei normoblastice coincide cu deplasarea sitului major de hematopoieză în ficat, în săptămâna a 6-a i.u. Precursorii eritroblastici au, din acest moment, o talie mai mică şi o structură reamintind-o pe aceea din viaţa extrauterină. Pe măsura creşterii vârstei gestaţionale, concentraţia de eritrocite circulante creşte progresiv, în timp ce procentajul celulelor nucleate şi al reticulocitelor scade progresiv. Concentraţia hemoglobinei circulante creşte de la 8 g/dl, la vârsta de 12 săptămâni, la 15 g/dl, la vârsta de 34 săptămâni. Reticulocitoza scade de la 80% la 10 săptămâni, la 3-10% la 34 săptămâni, iar VEM, HEM şi diametrul eritrocitar scad progresiv. CHEM rămâne relativ constantă în perioada intrauterină.

Eritropoieza

Eritropoieza extraembrionară este modulată de interacţiunea între celule şi – aparent – nu este influenţată de eritropoietină. Fazele hepatică şi medulară sunt caracterizate prin dependenţa crescândă faţă

[1] Aceasta explică persistenţa eritropoiezei hepatosplenice în anemiile hemolitice congenitale.

[2] CFU – colony forming unit, precursori ai tuturor liniilor celulare hematopoietice în culturi de ţesuturi.

de eritropoietină. Nivelurile de eritropoietină din sânge şi urină cresc progresiv cu vârsta gestaţională, atingând, la termen, valori care le depăşesc pe acelea de la adult. Producţia de eritropoietină – ca şi în perioada postnatală – pare a fi legată de cantităţile de oxigen livrate ţesuturilor fetale şi nu de factori materni, exceptându-i pe aceia care interferă cu oxigenarea fetală (exemplu, hipoxia maternă).

Spre deosebire de situaţia postnatală, rinichiul fetal nu este sediul major al producţiei de eritropoietină; eritropoietina este produsă, în perioada fetală, la nivelul ficatului, glandele submaxilare putând fi un sediu secundar!

Celulele mari, cu aspect megaloblastic, produse la nivelul sacului vitelin, au o durată de viaţă scurtă; ele nu mai pot fi identificate la finele lunii a 3-a de viaţă intrauterină. Şi în cazul eritrocitelor produse în stadii mai tardive, durata de supravieţuire este considerabil mai scurtă decât postnatal; T/2 al eritrocitelor, la prematur, este considerabil mai scăzut decât la nou-născutul la termen, la rândul său mai scurt decât la adult.

Hemoglobinele embrionare şi fetale

Producţia echilibrată a lanţurilor α şi β este comună tuturor stadiilor eritropoiezei prenatale.

Prima hemoglobină sintetizată în cursul perioadei mezoblastice este compusă din 2 lanţuri zeta şi 2 lanţuri epsilon şi este numită *hemoglobina Gower 1* ($\xi_2\varepsilon_2$). La foarte scurt timp, începe sinteza lanţurilor α şi γ, şi producţia lanţurilor embrionare declină rapid; poate fi demonstrată existenţa *hemoglobinei Gower 2* ($\alpha_2\varepsilon_2$) şi a *hemoglobinei Portland* ($\xi_2\gamma_2$). Aceste hemoglobine embrionare au – ca şi hemoglobina F – o afinitate mai mare pentru oxigen decât hemoglobina A (care predomină la adult), permiţând extracţia oxigenului din circulaţia maternă.

După săptămâna a 6-a de viaţă intrauterină, sinteza lanţurilor γ creşte rapid, încât, la 13 săptămâni, HbF ($\alpha_2\gamma_2$) reprezintă 100 % din valoarea hemoglobinei circulante, iar hemoglobinele embrionare nu mai sunt detectate. Pe măsura creşterii fetale, se produce o scădere progresivă a sintezei lanţurilor γ şi o creştere progresivă, echilibrată, a lanţurilor β.

Între 12 şi 35 săptămâni i.u., proporţia relativă a HbF scade, de la 100% la 85%, şi apoi continuă să scadă cu un ritm de 3-4% pe săptămână, notându-se o creştere corespunzătoare a HbA ($\alpha_2\beta_2$). Nivelul HbF la naştere este determinat – în parte – de vârsta gestaţională.

Gena pentru sinteza lanţului globinic δ nu este activată decât tardiv în viaţa fetală; HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) este prezentă în cantităţi foarte mici în sângele din cordon şi rămâne la concentraţii mai mici de 3,3% ulterior.

Modificările sintezei hemoglobinei, în cursul dezvoltării intrauterine, sunt paralele cu stadiile eritropoiezei prenatale. Sinteza Hb embrionare apare a fi restricţionată la perioada eritropoiezei mezoblastice; HbF este varianta majoră sintetizată în perioada eritropoiezei hepatice, în timp ce sinteza HbA apare în momentul următor de trecere spre eritropoieza medulară. Acest aspect este determinat mai degrabă de vârsta gestaţională, decât de sediul eritropoiezei.

Este sigur, în prezent, că activarea secvenţială a genelor structurale, care controlează sinteza lanţurilor globinice ε, $G\gamma$, $A\gamma$ şi β, urmează poziţiile acestora de pe cromozomul 11; genele 5' sunt exprimate predominant precoce în cursul dezvoltării, în timp ce genele 3' sunt complet exprimate doar în viaţa postnatală.

Schimbarea tipului de lanţ globinic sintetizat predominant este programată genetic şi relativ insensibilă la variabilele de mediu.

Statusul eritropoiezei la nou-născut

Valorile hematologice la nou-născut au o variabilitate considerabil mai mare în raport cu orice altă perioadă a vieţii postnatale. Într-o anumită măsură, variaţiile depind şi de sediul de recoltare a sângelui[1], ca şi de tehnicile de laborator. Mult mai importante sunt însă procesele de dezvoltare imediat preşi postnatale. Vârsta gestaţională şi momentul clampării cordonului ombilical[2] sunt alte variabile care au un impact asupra tabloului hematologic la nou-născut.

---

[1] Hematocritul şi valorile hemoglobinei circulante au valori mai mici cu 5-10% decât în sângele capilar; valorile se egalează la 3 luni postnatal. Diferenţa este şi mai mare la prematur, la nou-născutul cu hipotensiune arterială, hipovolemie şi acidoză.

[2] Ligatura tardivă a cordonului ombilical (la aproximativ 3 minute după expulzie) echivalează cu o „transfuzie" de cca 80 ml sânge!

Eritronul şi valorile normale ale constantelor eritronului la nou-născut

Eritronul reflectă la naştere relativa hipoxie în care se află fătul. Cavităţile medulare sunt ocupate, în totalitate, de măduva eritroidă şi de eritrocitele circulante, cu toate caracteristicile asociate eritropoiezei „de stres": creşterea variabilităţii dimensiunilor şi formei, macrocitoza, timpul de viaţă scurtat. Multe din caracteristicile eritronului la naştere sunt datorate numărului disproporţionat de mare de eritrocite tinere.

Valorile normale ale constantelor eritronului la nou-născut sunt prezentate în tabelul 13.I.

TABELUL 13.I

VALORILE MEDII ALE CONSTANTELOR ERITRONULUI LA NOU-NĂSCUTUL LA TERMEN ÎN PRIMA SĂPTĂMÂNĂ DE VIAŢĂ EXTRAUTERINĂ
(după J.N. Lunkens, 1993)

Constanta	*Momentul determinării*			
	Sângele cordonal	*Ziua 1*	*Ziua a 3-a*	*Ziua a 7-a*
Hemoglobina circulantă (g/dl)	16,8	19	18,5	17
Hematocritul (%)	53	58	55	54
VEM (fl)	106	107	99	98
HEM (pg)	34	35	33	33
CHEM (g/dl)	31,7	32	33	33
Reticulocitele (%)	5,3	4	3	0,5
Normoblaşti în sângele periferitc (nr/µl)	500	200	0,5	0

Morfologia eritrocitelor la nou-născut este caracterizată prin macrocitoză şi poikilocitoză; sunt prezente eritrocite „în semn de tras la ţintă" şi eritrocite cu forme neregulate. La examenul microscopic cu contrast de fază se demonstrează o proporţie crescută de stomatocite şi un procent crescut de eritrocite cu vacuole citoplasmice (24%, faţă de valorile medii de la adult, de 2,4%). Aceste modificări s-ar datora capacităţii crescute de endocitoză a eritrocitelor neonatale, ca şi hipoperfuziei şi hipofuncţiei splenice (aceasta din urmă explicând şi procentajul crescut de siderocite – 3,16%, faţă de 0,09% la adult).

Eritrocinetică. Aprecierea duratei de viaţă a eritrocitelor întâmpină mari dificultăţi tehnice la nou-născut; datele sugerează însă scăderea substanţială a T/2 la nou-născut, comparativ cu copilul mare şi adultul. T/2 al eritrocitelor la nou-născutul la termen este de 60-80 zile (^{51}Cr) şi 45-50 zile (^{59}Fe) şi se datorează unui factor intrinsec. Scurtarea duratei de viaţă, ca şi creşterea masei de eritrocite constituie explicaţia ratelor crescute ale eritropoiezei neonatale (de 3-5 ori faţă de eritropoieza de la adult).

Particularităţile membranei eritrocitare. Proteinele de membrană nu demonstrează modificări notabile, cantitative sau calitative. Cantitatea şi distribuţia lipidelor de membrană diferă însă faţă de alte vârste. Valorile pentru lipide, fosfolipide şi colesterol sunt crescute dincolo de ceea ce poate explica creşterea suprafeţei eritrocitelor.

Distribuţia fosfolipidelor este modificată (creşterea sfingomielinei şi scăderea fosfatidilcolinei; creşterea fosfoinozitolului, scăderea cantităţii de acizi graşi nesaturaţi şi creşterea acizilor graşi saturaţi). Membrana eritrocitară la nou-născut este mai puţin stabilă şi capabilă de o mai mare reorganizare.

Expresia antigenelor de suprafaţă este diferită faţă de adult: antigenele A, B, S şi Luther sunt prezente în cantităţi scăzute, iar antigenele Lewis sunt absente.

Deformabilitatea şi proprietăţile elastice ale eritrocitului sunt normale, dar pasajul lor prin filtrul cu pori mici este îngreunat (dificultăţi la pasajul prin microcirculaţia splenică?).

Particularităţile metabolismului eritrocitar. Există modificări notabile ale metabolismului eritrocitar la nou-născut faţă de adult (tabelul 13.II); semnificaţia lor funcţională este mai puţin clară însă. De exemplu, activitatea enzimelor cheie pentru şuntul pentozelor este crescută; răspunsul la stimuli oxidanţi este normal, iar cantitatea de glutation redus este egală sau mai mare ca la adult. Totuşi, eritrocitele neonatale demonstrează instabilitatea glutationului redus, formarea de corpi Heinz, susceptibilitatea crescută la generarea de methemoglobină ca şi la injuriile oxidative.

Hemoglobinele eritrocitare. Eritrocitele din sângele cordonal conţin 3 tipuri de hemoglobină: HbF, HbA şi HbA_2. HbF constituie fracţiunea majoră (50-85%). HbA reprezintă doar 15-40%, în timp ce HbA_2 este prezentă doar ca urme, dar creşte lent, atingând nivelurile de la adulţi (2-3%) la 5 luni de viaţă extrauterină. Protoporfirina eritrocitară liberă este crescută la naştere şi rămâne la valori crescute în primele 6 luni de viaţă. Prematurii au niveluri mai crescute de HbF, ca şi nou-născuţii expuşi hipoxiei intrauterine. HbF are o afinitate mai mare pentru oxigen decât HbA; curba de disociere a O_2 ajunge la valorile de la adult la vârsta de 4-6 luni.

TABELUL 13.II

CARACTERISTICILE METABOLICE ALE ERITROCITELOR NEONATALE (după J.N. Lukens, 1993)[1]

Activităţi enzimatice crescute:
1. Hexokinaza
2. Aldolaza
3. Triozofosfat izomeraza
4. Fosfoglicerat mutaza
5. Piruvat kinaza
6. Lactic dehidrogenaza
7. Glucozo-6-fosfat dehidrogenaza
8. 6-Fosfogluconat dehidrogenaza
9. Glutation reductaza
10. Glioxilaza 1 şi 2
11. Galactokinaza
12. Glucozo-1-fosfat uridil transferaza
Creşterea consumurilor de glucoză şi galactoză
Creşterea nivelurilor ATP
Caracteristici metabolice distincte ale eritrocitelor neonatale
Calea Embden-Meyerhof
1. Creşterea activităţilor fosfoglicerat kinazei, enolazei, glucozo-fosfat izomerazei şi gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenazei
Şuntul pentozelor
1. Scăderea glutation peroxidazei şi glutation sintetazei
2. Instabilitatea glutationului
Metabolismul ATP şi al fosfaţilor
1. Instabilitatea ATP
2. Scăderea preluării fosfaţilor şi încorporarea mai lentă a acestora în ATP şi 2,3-DPG (difosfoglicerat)
Enzimele nonglicolitice
1. Activitate scăzută: anhidraza carbonică, catalaza, colinesteraza, adenilat kinaza, fosforibozil transferaza, citocrom-b5 reductaza

1. Explicate prin proporţia crescută de eritrocite tinere la nivelul eritronului.

Particularităţile eritronului la prematuri. Diferenţele constantelor eritrocitare la prematuri faţă de nou-născutul la termen demonstrează amploarea modificărilor din perioada fetală tardivă. Concentraţia de Hb circulantă este de 14,5 g/dl la prematurul cu vârstă gestaţională de 28 săptămâni, pentru a ajunge la 15 g/dl la 34 săptămâni şi la 16,8 g/dl la 40 săptămâni. VEM este mai mare la prematur (115 fl în prima zi postnatal), iar numărul reticulocitelor este uşor crescut: 6-10%. Numărul eritrocitelor nucleate este crescut la 1 000-1 500/µl, în raport invers cu vârsta gestaţională; eritroblaştii dispar rapid din circulaţie. Variaţiile de dimensiuni şi formă ale eritrocitelor sunt mai mari decât la nounăscutul la termen; vacuolele citoplasmice sunt observate la cca 50% din eritrocite. T/2 al eritrocitelor este considerabil mai scurt decât la nou-născutul la termen (cu ^{51}Cr : 10-20 zile).

Modificările postnatale ale eritropoiezei

Tranziţia bruscă la mediul extrauterin, bogat în oxigen, are consecinţe profunde asupra eritropoiezei. Deşi variabile, nivelurile eritropoietinei sunt, de obicei, mai mari la naştere decât la vârsta de adult; aceste niveluri crescute scad rapid în perioada neonatală imediată (clearance 50%, aproximativ 4 ore). La 24 ore postnatal, valorile sunt inferioare acelora de la adult, rămânând astfel şi în prima lună de viaţă extrauterină. Scăderea eritropoietinei este urmată de scăderea numărului precursorilor eritrocitari în măduva osoasă şi de scăderea reticulocitelor în sângele periferic. Durata de viaţă a eritrocitelor este mai mică la nou-născut decât la adult (cca 70-80 zile).

Scăderea producţiei de eritrocite postnatal şi expansiunea volumului sanguin (legată de creşterea somatică accelerată) explică scăderea progresivă a nivelurilor hemoglobinei circulante, la valori medii de aproximativ 11 g/dl, la 2 luni de viaţă (nivelul inferior normal este – în acest moment – de 9 g/dl), aspect cunoscut ca o „anemie fiziologică" (a se vedea subcapitolul următor). Stabilizarea concentraţiilor hemoglobinei este anunţată de creşterea reticulocitelor la 4-6 săptămâni de viaţă extrauterină; hemoglobina circulantă creşte, apoi, rapid la valori medii de 12,5 g/dl, rămânând astfel atât la sugar cât şi la copil.

Valorile medii ale constantelor eritronului la nounăscutul la termen în săptămâna 1 de viaţă au fost prezentate în tabelul 13.I.

ANEMIA FIZIOLOGICĂ A SUGARULUI

Nou-născutul normal are – la naştere – valori mai mari ale hematocritului şi hemoglobinei circulante decât copilul mai mare şi adultul (vezi tabelul 13.I).

Din prima săptămână de viaţă, se înregistrează o scădere progresivă a valorilor hemoglobinei circulante, care continuă pe durata primelor 6-8 săptămâni; aceasta defineşte anemia fiziologică a sugarului. În momentele când aceasta atinge maximumul evoluţiei sale, hemoglobina circulantă scade (rareori) la valori sub 9 g/dl la nou-născutul la termen.

Mecanisme de producere. Anemia fiziologică a sugarului este considerată, în prezent, rezultatul adaptărilor la viaţa extrauterină. La producerea sa contribuie următorii factori:

– încetarea bruscă a eritropoiezei, când SaO_2 se apropie, postnatal, de 95%; nivelurile înalte de eritropoietină, înregistrate în viaţa fetală, scad la nounăscut la valori nedeterminabile;

– durata de viaţă mai redusă a eritrocitelor fetale, care se distrug într-un ritm accentuat postnatal;

– creşterea marcată a volumului sângelui circulant care acompaniază creşterea somatică intensă din primele 3 luni de viaţă.

Eritropoieza se reia atunci când nivelul hemoglobinei circulante scade la 9-12 g/dl, la 2-3 luni de viaţă.

La prematuri, fenomenul este exagerat: scăderea nivelului hemoglobinei circulante este mai mare şi mai rapidă: valori de 7-9 g/dl se înregistrează la 3-6 săptămâni de viaţă extrauterină (se pot înregistra scăderi şi mai mari la prematurii cu greutate foarte mică la naştere). Contribuie la aceasta incapacitatea prematurului de a produce cantităţi compensatorii de eritropoietină, precum şi particularităţile transportului oxigenului la nivelul tisular.

Stările de hiperhemoliză congenitală, ca şi deficitele dietei (în special în acid folic şi vitamina E) constituie condiţii de agravare a anemiei fiziologice.

La prematuri, vitamina E are un rol foarte important în stabilitatea eritrocitelor. Frecvent, prematurii au depozite scăzute de vitamina E; de asemenea, stările de deficienţă de vitamină E (cu niveluri serice mai mici de 0,5 mg/l în prima lună de viaţă) sunt frecvent întâlnite la aceşti nou-născuţi. Dacă dieta prematurilor conţine o cantitate crescută de acizi graşi, polinesaturaţi şi – în special – dacă primesc un supliment de fier[1], se instalează un tablou clinic caracteristic, constând în anemie hemolitică, trombocitoză, edeme şi acantocitoză. Profilaxia acestei stări se realizează prin administrarea de vitamină E 5 mg/zi la prematurii cu greutate foarte mică la naştere, iar tratamentul constă în administrarea de 50 mg/zi vitamină E.

Tratament. Nu este, în general, indicat un tratament special, cu excepţia asigurării aportului dietetic adecvat de nutrienţi esenţiali pentru hematopoieza normală (în special acidul folic şi vitamina E).

Ocazional, când nivelurile hemoglobinei circulante scad la prematur sub 7 g/dl sau când există situaţii patologice asociate care necesită recoltarea unor mari cantităţi de sânge, în caz de asociere cu apnee recurentă sau lipsa progresiei ponderale, pot fi necesare mici transfuzii de masă eritrocitară, pentru a creşte valorile hemoglobinei la ≥9 g/dl (transfuziile de cantităţi mari de eritrocite pot întârzia evoluţia favorabilă a anemiei fiziologice, exercitând un efect supresiv asupra eritropoiezei!). S-a propus administrarea de eritropoietină la prematurul cu greutate foarte mică la naştere.

DIAGNOSTICUL UNEI ANEMII ÎN PRACTICA PEDIATRICĂ

Definiţia anemiilor. Perturbarea centrală în anemii este scăderea cantităţii de hemoglobină funcţională din circulaţie şi, deci, a capacităţii sângelui de a transporta oxigenul. Alegerea concentraţiei hemoglobinei circulante drept criteriu pentru definirea anemiei este justificată de faptul că atât consecinţele clinice ale anemiilor, cât şi mobilizarea mecanismelor compensatorii depind de capacitatea sângelui de a transporta oxigenul.

Consecinţele clinice ale anemiilor depind de modul de instalare, de gravitatea lor, precum şi de capacităţile compensatorii ale organismului copilului.

În anemiile instalate acut – în special în cele posthemoragice – manifestările cele mai grave sunt cele hemodinamice. Pierderile de sânge produc hipovolemie şi chiar stări de şoc, când fluxul sanguin tisular scade sub un anumit nivel critic necesar desfăşurării metabolismului celular. Hemolizele acute severe pot determina manifestări similare, prin mecanisme complexe.

În anemiile instalate lent şi progresiv, hipovolemia lipseşte; consecinţele clinice sunt datorate hipoxiei tisulare, care – pe de o parte – determină perturbări funcţionale celulare, iar – pe de altă parte – mobilizează mecanismele compensatorii. Manifestările clinice datorate efectelor hipoxiei şi modificărilor compensatorii constituie sindromul anemic. Mecanismele compensatorii eritrocitare şi sistemice (tabelul 13.III) izbutesc în anemiile uşoare şi moderate să menţină aproape normală aprovizionarea

[1] Pentru acest motiv, formulele de lapte utilizate în alimentaţia prematurului nu trebuie să conţină concentraţii de fier mai mari de 10-12 mg/dl.

cu oxigen a ţesuturilor şi – de aceea – aceste anemii sunt deseori asimptomatice; în anemiile severe, însă, compensarea hipoxiei tisulare este totdeauna doar parţială.

TABELUL 13.III

MECANISMELE DE COMPENSARE A UNEI ANEMII

Mecanisme eritrocitare	*Mecanisme sistemice*
– Creşterea nivelurilor 2,3-difosfogliceratului eritrocitar – Modificarea afinităţii hemoglobinei pentru oxigen – Cedare crescută de oxigen la nivelul ţesuturilor	– Şuntarea sângelui din teritoriul splanhnic, mobilizarea în circulaţie a eritrocitelor din depozitele splenice – Creşterea debitului cardiac de repaus la valori ale hemoglobinei circulante mai mici de 7 g/dl; stare circulatorie hiperdinamică; – Creşterea producţiei renale de eritropoietină – Hiperplazie eritroblastică la nivelul măduvei osoase, producere crescută de eritrocite, eliberare crescută de eritrocite imature (reticulocite) în periferie

Clasificarea anemiilor. Se face pe baza unor criterii diverse, inegale ca importanţă.

Clasificarea morfologică se bazează pe calculul *indicilor eritrocitari* (tabelul 13.IV) şi al aspectului morfologic al hematiilor în frotiul de sânge periferic. Conform acestei clasificări se disting:

A. Anemiile macrocitare (exemplu, anemiile prin deficit de folaţi şi/sau vitamina B_{12}).

B. Anemiile hipocrome microcitare (exemplu, anemiile prin carenţă de fier şi sindroamele talasemice);

C. Anemiile normocrome normocitare (exemplu, anemia posthemoragică acută, anemiile hemolitice).

Clasificarea fiziopatologică se bazează pe mecanismele de producere a anemiilor, la care – dacă este posibil – se adaugă cauza determinantă şi este cea mai utilă pentru practică.

Anemiile sunt rezultatul ruperii echilibrului dinamic între producerea şi distrugerea eritrocitelor (diminuarea eritropoiezei, creşterea distrugerii sau pierderilor eritrocitare) sau asocierea acestor mecanisme patogenice dominante. Se disting astfel:

A. Anemiile prin scăderea producerii de eritrocite („anemii centrale"). Sunt datorate incapacităţii măduvei osoase de a elibera în circulaţie cantităţi suficiente de eritrocite pentru a înlocui pierderile

TABELUL 13.IV

INDICII ERITROCITARI ŞI SEMNIFICAŢIA ACESTORA PENTRU DIAGNOSTICUL ANEMIILOR LA COPIL (după Ph. Lanzkowsky, 1980)

Indicele	*Formula de calcul*	*Valorile normale*
Volumul eritrocitar mediu (VEM)	$\frac{\text{Ht (\%)} \times 10}{\text{Nr. hematii (mil/µl)}}$	90 ± 7 µm³ (fl)
Hemoglobina eritrocitară medie (HEM)	$\frac{\text{Hb (g/dl)} \times 10}{\text{Nr. hematii (mil/µl)}}$	30 ± 3 pg
Concentraţia de hemoglobină eritrocitară medie (CHEM)	$\frac{\text{Hb (g/dl)}}{\text{Ht (\%)}} \times 100$	$33 \pm 2\%$

Tipul de eritrocit	*VEM (fl)*	*CHEM (%)*	*Tipul etiologic de anemie*
Macrocit	> 94	N	Anemie prin deficit de folaţi sau vitamină B_{12}
Normocit	80 - 94	N	Anemie posthemoragică
Microcit	< 80	N	Unele anemii hemolitice (ex. sferocitoza ereditară)
Microcit hipocrom	< 80	< 30	Anemie prin carenţă de fier. Sindroamele talasemice

sau distrugerile fiziologice ale acestora (anemii prin insuficienţă medulară).

Insuficienţa medulară poate fi consecinţa tulburărilor de proliferare mitotică sau a tulburărilor de maturaţie şi diferenţiere în seria eritroblastică.

I. *Anemiile prin tulburări ale proliferării mitotice* (insuficienţe medulare cantitative) sunt expresia reducerii numerice a populaţiei de eritroblaşti (anemii eritroblastopenice). Deficitul acestora poate fi rezultatul afectării celulelor stem pluripotente (aplazii medulare) sau al afectării celulelor orientate spre eritropoieză (eritroblastopenii). Diferenţa majoră între aceste două tipuri de perturbare a eritropoiezei este obţinută prin studiul consecinţelor periferice: alterările celulelor stem nediferenţiate producând pancitopenie, iar alterările celulelor orientate spre eritropoieză – anemie izolată.

II. *Anemiile prin tulburări ale maturaţiei şi diferenţierii* (insuficienţele medulare calitative) se datorează:

– reducerii sintezei de acizi nucleici, secundară carenţei de factori esenţiali pentru eritropoieză (vitamina B_{12}, acidul folic) sau altor perturbări metabolice care afectează turnover-ul acizilor nucleici;

– blocării maturaţiei eritroblastice consecutiv tulburărilor metabolismului fierului, care conduc la

anemii sideropenice, microcitare şi hipocrome (carenţa aportului de fier, perturbarea absorbţiei intestinale sau a mecanismelor de transport al fierului, pierderile crescute de fier, ca în sângerările cronice, sechestrarea fierului în celulele reticuloendoteliale);

– distrugerii intramedulare de eritroblaşti, cu aspectul de eritropoieză ineficientă, ca în anemiile diseritropoietice congenitale şi eritropoieza imperfectă;

– anomaliilor ereditare ale metabolismului porfirinelor (porfiria eritropoietică congenitală, în care există perturbarea sintezei hemului şi distrugere crescută a eritroblaştilor la nivelul măduvei osoase).

B. Anemiile prin pierderi crescute de eritrocite sau prin hemoliză patologică („anemii periferice"). În ambele situaţii, măduva osoasă reacţionează prin accentuarea eritropoiezei, iar anemia se instalează doar în condiţiile în care este depăşită capacitatea maximă regenerativă medulară (de 6-8 ori superioară ratei eritropoiezei normale).

Pierderile de eritrocite superioare capacităţii medulare de regenerare se produc prin hemoragii acute mari şi mijlocii (anemii posthemoragice acute, în general anemii normocitare, normocrome şi hiperregenerative).

Anemiile hemolitice sunt expresia scurtării duratei de viaţă a eritrocitelor, din cauza creşterii ratei hemolizei, datorată fie defectelor intraeritrocitare (anomalii de sinteză a hemoglobinei, anomalii ale enzimelor eritrocitare, prezenţa hemoglobinelor anormale, anomalii ale membranei eritrocitare), fie acţiunii unor factori extracorpusculari (substanţe chimice şi medicamentoase, bacterii sau paraziţi intracelulari, traumatisme mecanice sau termice, izo-, allo- şi autoanticorpi faţă de antigenele eritrocitare).

Clasificarea etiopatogenică a anemiilor copilului este prezentată în tabelul 13.V.

TABELUL 13.V

CLASIFICAREA ETIOPATOGENICĂ A ANEMIILOR

I. Anemii prin scăderea producţiei de eritrocite („anemii centrale")
- A. *Anemii prin alterări ale celulelor stem pluripotente din măduva osoasă („aplazii medulare")*
  - 1. Secundare: a. Acţiunii agenţilor chimici şi medicamentelor
    - b. Acţiunii radiaţiilor ionizante
    - c. Infecţiilor
    - d. Mecanismelor autoimune
    - e. Perturbării micromediului medular
    - f. Rejetului grefei de celule stem incompatibile
  - 2. Idiopatice: a. Constituţionale (ex. anemia Fanconi, sindromul Zinsser-Engman-Cole ş.a.)
    - b. Dobândite
- B. *Anemii prin înlocuirea măduvei osoase hematopoietice prin ţesut fibros, ţesut grăsos, blaşti leucemici, metastaze tumorale („anemii mieloftizice")*
  - a. Osteopetroză
  - b. Mielosclerozâ
  - c. Leucemii acute
  - d. Limfoame
  - e. Metastaze (neuroblastom şi alte tumori)
- C. *Anemii prin alterarea celulelor stem orientate spre eritropoieză („eritroblastopenii")*
  - 1. Constituţionale (ex. sindromul Blackfan-Diamond)
  - 2. Dobândite (ex. eritroblastopenia tranzitorie, anemia din insuficienţa renală cronică, din unele endocrinopatii ş.a.)
- D. *Anemii prin tulburarea maturaţiei şi diferenţierii eritroblaştilor („insuficienţe medulare calitative")*
  - 1. Anemii prin scăderea sintezei de ADN (anemii megaloblastice)
    - a. Deficite de folaţi şi/sau vitamina B_{12}
    - b. Anomalii congenitale ale metabolismului purinelor
  - 2. Anemii prin blocarea sintezei de hemoglobină secundară tulburării metabolismului fierului
    - a. Carenţa marţială de aport
    - b. Pierderile cronice de sânge
    - c. Perturbarea absorbţiei şi transportului fierului
    - d. Sechestrarea fierului în celulele reticuloendoteliale (anemiile din infecţii/inflamaţii cronice, neoplazii)
    - e. Perturbarea utilizării fierului şi blocarea acestuia în sideroblaşti (anemiile sideroblastice şi sideroacrestice, congenitale şi dobândite)
  - 3. Anemii prin blocarea sintezei de hemoglobină secundară perturbării metabolismului hemului
    - a. Porfiria hematopoietică ereditară
    - b. Saturnismul
  - 4. Anemii prin distrugerea intramedulară a eritroblaştilor
    - a. Anemiile diseritropoietice congenitale
    - b. Eritropoieza imperfectă

II. Anemii prin pierderi/distrugeri crescute de eritrocite („anemii periferice")
- A. *Anemia acută posthemoragică*
- B. *Anemii hemolitice corpusculare*
  - 1. Prin anomalii de sinteză a hemoglobinei
    - a. Cantitative (sindroamele talasemice)
    - b. Calitative (ex. drepanocitoza)
  - 2. Prin anomalii ale membranei eritrocitare
    - a. Sferocitoza ereditară
    - b. Eliptocitoza ereditară
    - c. Stomatocitoza
    - d. Piropoikilocitoza
    - e. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
    - f. Deficitele congenitale sau secundare de sinteză a β-lipoproteinelor
  - 3. Prin anomalii enzimatice ereditare
    - a. Deficitul enzimelor glicolitice (ex. deficitul de piruvat kinază)
    - b. Deficitul enzimelor şuntului pentozelor (ex. deficitul de G6PD)
    - c. Deficitele enzimelor ce intervin în metabolismul glutationului

C. *Anemii hemolitice extracorpusculare*
1. Prin mecanisme nonimunologice
   a. Prin acţiunea unor substanţe chimice sau medicamentoase
   b. Infecţioase (bacterii, paraziţi, virusuri)
   c. Traumatisme mecanice (ex. proteze valvulare, hemodializă)
   d. Traume fizice (ex. arsuri)
   e. Anemii microangiopatice (ex. sindromul hemolitic-uremic)
2. Prin mecanisme imunologice
   a. Prin anticorpi naturali (transfuzii de sânge incompatibil)
   b. Prin izoanticorpi (boala hemolitică a nou-născutului, accidente hemolitice în caz de transfuzii cu sânge 0(I) la copii cu grupul sanguin A(II))
   c. Prin autoanticorpi (anemii hemolitice autoimune)

Abordarea diagnostică a copilului anemic:

• *Motivele prezentării la medic.* Depind de severitatea şi ritmul de instalare al anemiei (acut sau cronic), ca şi de boala de bază care a determinat anemia.

Anemiile uşoare (cu valori ale hemoglobinei circulante de 9-10 g/dl) sunt asimptomatice în repaus sau la eforturi de intensitate medie, doar la eforturi mari putând fi notate fatigabilitate, dispnee şi palpitaţii.

Anemiile severe (cu valori ale hemoglobinei circulante sub 7 g/dl) sunt, în schimb, simptomatice şi în repaus sau la eforturi minime: palpitaţii, somnolenţă, cefalee, vertij, tendinţă la lipotimii (accentuată de ortostatism), iritabilitate, tulburări ale somnului sau ale capacităţii de concentrare, scăderea randamentului şcolar, disconfort la expunerea la frig, anorexie; la fete în perioada pubertară sunt frecvente şi tulburările menstruale – amenoree şi menoragii.

• *Suspiciunea clinică de anemie.* Este stabilită, în principal, prin decelarea palorii tegumentelor şi mucoaselor vizibile (conjunctivale, jugale, palatine), semn însă nespecific. Asocierea unor modificări cardiovasculare (tahicardie, puls amplu, impulsiuni precordiale hiperdinamice, creşterea tensiunii arteriale diferenţiale, suflul „anemic" în focarul pulmonarei sau pluriorificial) creşte gradul de suspiciune.

• *Anamneza.* Are ca elemente discriminatorii pentru diagnosticul etiologic al anemiilor copilului:
– vârsta copilului (tabelul 13.VI);
– apartenenţa etnică (unele anomalii de sinteză ale hemoglobinei şi deficite enzimatice eritrocitare având o frecvenţă crescută în anumite grupuri etnice);

TABELUL 13.VI

FRECVENŢA DIFERITELOR TIPURI DE ANEMII ÎN RAPORT CU VÂRSTA COPILULUI LA DEBUT

Tipul anemiei	*Vârsta copilului*				
	0-7 zile	*1 săpt.-3 luni*	*3-24 luni*	*2-6 ani*	*>6 ani*
Anemie prin deficit de fier	–	–	++++	+	–
Anemie prin eritroblastopenie	±	++++	–	–	–
Anemie aplastică	–	–	±	+	+
Anemie secundară infiltrării măduvei osoase (leucemii, limfoame, metastaze tumorale ş.a.)	–	±	++	++++	++++
Anemie diseritropoietică	–	–	++	++	++
Anemie posthemoragică	+++	+	++	++	++
Anemie hemolitică	++++	+++	++	+	+

Scala de evaluare: ++++ = foarte frecventă
+++ = frecventă
++ = destul de frecventă
+ = rară
± = ocazională.

– anamneza familială de boli hematologice;
– ancheta nutriţională;
– prezenţa icterului;
– infecţiile în antecedentele apropiate;
– pierderile sanguine.

• *Examenul fizic.* Trebuie să răspundă la întrebarea dacă anemia este expresia afectării izolate a seriei eritroblastice sau este legată de o afecţiune ce interesează global hematopoieza la nivelul măduvei osoase. În acest ultim sens, asocierea manifestărilor hemoragice, a organomegaliei (adenopatii, hepatosplenomegalie) şi a altor semne de infiltraţie medulară (exemplu, durerile osoase) constituie indicaţii preţioase. De asemenea, examenul fizic trebuie să culeagă toate datele relevante pentru stabilirea etiologiei anemiei (tabelul 13.VII).

• *Examenele de laborator şi paraclinice.* Etapele diagnosticului de laborator şi paraclinic la copilul anemic trebuie să parcurgă o succesiune ordonată, logică.

– *Confirmarea de laborator a suspiciunii clinice de anemie* se realizează prin determinarea concentraţiei hemoglobinei în sângele periferic şi raportarea

TABELUL 13.VII

VALOAREA UNOR DATE CLINICE PENTRU DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL ANEMIILOR LA COPIL

Datele furnizate de examenul clinic	*Anemie prin perturbarea producerii de eritrocite*	*Anemie prin pierdere / distrugere periferică crescută de eritrocite*
Anamneza		
Factorul etnic	–	+
Anamneza familială de anemie	±	+
Deficite nutriționale	+	–
Boli sistemice asociate (infecții, inflamații cronice)	+	–
Examenul fizic		
Icter	–	+
Splenomegalie	+	+
Hepatomegalie	+	+
Purpură, echimoze	±	–
Adenopatii	+	±

Scala de evaluare: + = prezentă
± = poate fi prezentă
– = absentă

acesteia la valorile normale pentru vârsta şi sexul copilului.

– *Stabilirea afectării izolate a liniei eritroblastice sau a interesării globale a hematopoiezei:* prezența concomitentă a trombocitopeniei şi leucopeniei, prezența celulelor blastice şi a altor celule anormale în frotiul de sânge periferic constituie indicații de afectare globală a hematopoiezei la nivelul măduvei osoase.

– *Stabilirea mecanismului de producere a anemiei:* diferențierea între anemiile prin deficit al eritropoiezei şi acelea produse prin pierderi/distrugeri crescute de eritrocite se bazează pe determinarea numărului de reticulocite în sângele periferic. Numărul de reticulocite crescut se notează în anemiile hemolitice, în anemiile posthemoragice ca şi în răspunsul la terapia de corectare a unei anemii prin insuficiența de producere medulară de eritrocite. Numărul scăzut al reticulocitelor este o indicație în sensul unei anemii prin insuficiență de producere medulară. Anemiile mieloftizice au număr scăzut sau uşor crescut de reticulocite, semnalând – alături de prezența eritroblaştilor în sângele periferic – prezența focarelor de hematopoieză extramedulară.

– *Stabilirea etiologiei anemiilor:* unele indicații privind etiologia anemiilor pot fi obținute din examenul morfologic al sângelui periferic (tabelul 13.VIII).

TABELUL 13.VIII

VALOAREA EXAMENULUI MORFOLOGIC AL SÂNGELUI PERIFERIC PENTRU DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL ANEMIILOR LA COPIL

Caracteristica morfologică a eritrocitelor	*Etiologia anemiilor*
Microcite hipocrome	Anemia prin carență de fier Sindroamele talasemice Anemiile prin perturbarea sintezei hemului
Macrocite	Deficitul de folați Deficitul de vitamina B_{12}
Normocite normocrome	Anemia posthemoragică acută Anemia din infecțiile/inflamațiile cronice (boli inflamatorii ale țesutului conjunctiv) Anemiile prin infiltrarea măduvei osoase cu celule neoplazice Anemiile aplastice
Aspecte morfologice specifice	Anemia sferocitară ereditară Anemiile hemolitice autoimune
Microsferocite	
Ovalocitoza	Ovalocitoza ereditară
Drepanocite (test de sicklizare!)	Hemoglobinoza S
Acantocite	Picnocitoza infantilă A-β-lipoproteinemia Arsuri Anemia din bolile hepatice cronice
Schizocite	Anemia hemolitică microangiopatică (CID, sindrom hemolitic-uremic, purpura trombocitopenică trombotică)
Prezența corpilor Heinz	Deficitul eritrocitar de G6PD

Examenul măduvei osoase are o valoare deosebită în orientarea diagnosticului etiologic al unei anemii la copil. Sunt urmărite în special:

– Evaluarea cantitativă şi calitativă a precursorilor eritrocitari (hiperplazia eritroblastică este întâlnită în anemiile hemolitice, anemia posthemoragică şi anemiile cu eritropoieză ineficientă, în timp ce hipoplazia seriei eritroblastice se observă în anemiile din infecții şi în proliferările neoplazice limfoblastice sau ale celulelor mieloide). Morfologia anormală a precursorilor eritrocitari este indicatoare pentru anemiile megaloblastice şi anemiile diseritropoietice congenitale.

– Infiltrația măduvei osoase cu celule anormale (blaşti leucemici, metastaze tumorale, celule de tezaurizare).

– Evaluarea depozitelor de fier medulare

Studiile de laborator şi paraclinice, specifice pentru confirmarea diagnosticului etiologic, completează obligatoriu investigaţia copilului cu anemie; ele vor fi prezentate, în detaliu, în capitolele ulterioare. Prezentăm doar o listă orientativă de investigaţii, în raport cu etiologia prezumtivă, în tabelul 13.IX.

TABELUL 13.IX

EXAMENELE PARACLINICE SPECIFICE PENTRU CONFIRMAREA DIAGNOSTICULUI ETIOLOGIC AL UNEI ANEMII

1. *Anemie prin carenţă marţială:*
   - Testele pentru depistarea hemoragiilor oculte
   - Sideremia
   - Capacitatea totală şi latentă de fixare a fierului
   - Nivelurile serice ale feritinei
   - Examenul sideroblaştilor în măduva osoasă
   - Studii radiologice gastrointestinale/endoscopie digestivă
   - Radiografia pulmonară
   - Examenele de spută pentru siderinofage
2. *Anemie prin carenţă de vitamină B_{12} sau acid folic:*
   - Examenul morfologic al măduvei osoase
   - Nivelurile serice ale vitaminei B_{12}
   - Nivelurile folaţilor serici/eritrocitari
   - Tubajul gastric (chimism, proba la histamină)
   - Testele de absorbţie a vitaminei B_{12} marcate radioactiv
3. *Anemie hemolitică corpusculară:*
   Prin defecte ale membranei eritrocitare
   - Examenul morfologic al frotiului de sânge periferic
   - Testul de fragilitate osmotică
   - Testele de autohemoliză

   Prin anomalii cantitative/calitative de sinteză a hemoglobinei
   - Examenul morfologic al frotiului de sânge periferic
   - Determinarea hemoglobinei alcalirezistente
   - Electroforeza hemoglobinei
   - Testul de sicklizare
   - Testul de stabilitate termică

   Prin anomalii ale enzimelor eritrocitare
   - Examenul morfologic al frotiului de sânge periferic (prezenţa corpilor Heinz)
   - Testul de autohemoliză
   - Determinarea activităţii enzimelor eritrocitare
4. *Anemie hemolitică extracorpusculară:*
   - Testul Coombs
   - Testul de liză a eritrocitelor în mediu acid
   - Testul de liză în prezenţa dextrozei
   - Prezenţa hemolizinelor bifazice (Donath-Landsteiner)
   - Anticorpii antinucleari
5. *Anemie aplastică*
   - Examenul morfologic al măduvei osoase (aspirat, biopsie)
   - Studiul radiologic al scheletului
   - Studii citogenetice
   - Culturi de celule (CFU, BFU-E)[1]

[1] BFU – burst forming units-erythroid (precursori eritroizi mai puţin diferenţiaţi decât CFU, în culturi de ţesuturi).

Algoritmul diagnostic în anemiile copilului. Este înfăţişat în figura 13.2.

ANEMII MEGALOBLASTICE

Sunt caracterizate prin anomalii morfologice şi de maturaţie ale eritrocitelor. Celulele seriei eritroide, în toate stadiile de maturaţie, demonstrează talie mare sau gigantă (macrocite/megalocite, megaloblaşti), asincronism de maturaţie nucleocitoplasmatică[1], dispersarea fină a cromatinei nucleare ş.a. Modificări de maturaţie similară pot fi întâlnite şi la nivelul celorlalte serii medulare.

Etiologie. Este prezentată în tabelul 13.X.

TABELUL 13.X

ETIOLOGIA ANEMIILOR MEGALOBLASTICE LA COPIL

1. *Anemii megaloblastice prin deficit de folaţi*
   - 1.1. Anomalii congenitale ale metabolismului folaţilor, privind absorbţia, transportul sau utilizarea acestora
   - 1.2. Enteropatii (reducerea activităţii poliglutamat deconjugazei)
     - Celiachia
     - Sprue tropical
     - Boala Crohn
     - Boala Whipple
     - Sindromul de intestin iradiat
     - Fistulele enteroenterice
   - 1.3. Creşterea necesarului de folaţi
     - Anemii hemolitice cronice
     - Tratamente medicamentoase (anticonvulsivante – fenitoină, primidonă, fenobarbital, antifolaţi)
     - Dermatoze
     - Hipertiroidism
     - Hemodializă/dializă peritoneală
   - 1.4. Carenţa de aport
     - Copilul mamei carenţate
     - Prematuritate
2. *Anemii megaloblastice prin deficit de vitamina B_{12}*
   - 2.1. Anomalii congenitale ale metabolismului vitaminei B_{12}
     - Deficite congenitale sau anomalia funcţională a factorului intrinsec
     - Sindromul Immerslund-Grasbeck
     - Deficitul congenital de transcobalamină II
     - Tulburarea utilizării intracelulare a vitaminei B_{12}
   - 2.2. *Afecţiuni digestive*
     - Gastrice: boala Biermer, gastrită, aclorhidrie, gastrectomie, insuficienţă secretorie de pepsină
     - Intestinale (rezecţia intestinului subţire, celiachia, sprue tropical, boala Crohn, boala Whipple, tuberculoza intestinală, sindromul intestinului iradiat, staza cu poluare bacteriană*, botriocefaloza, administrarea de colchicină)

[1] Megaloblaştii au o proporţie relativ crescută de ARN în comparaţie cu conţinutul de ADN celular.

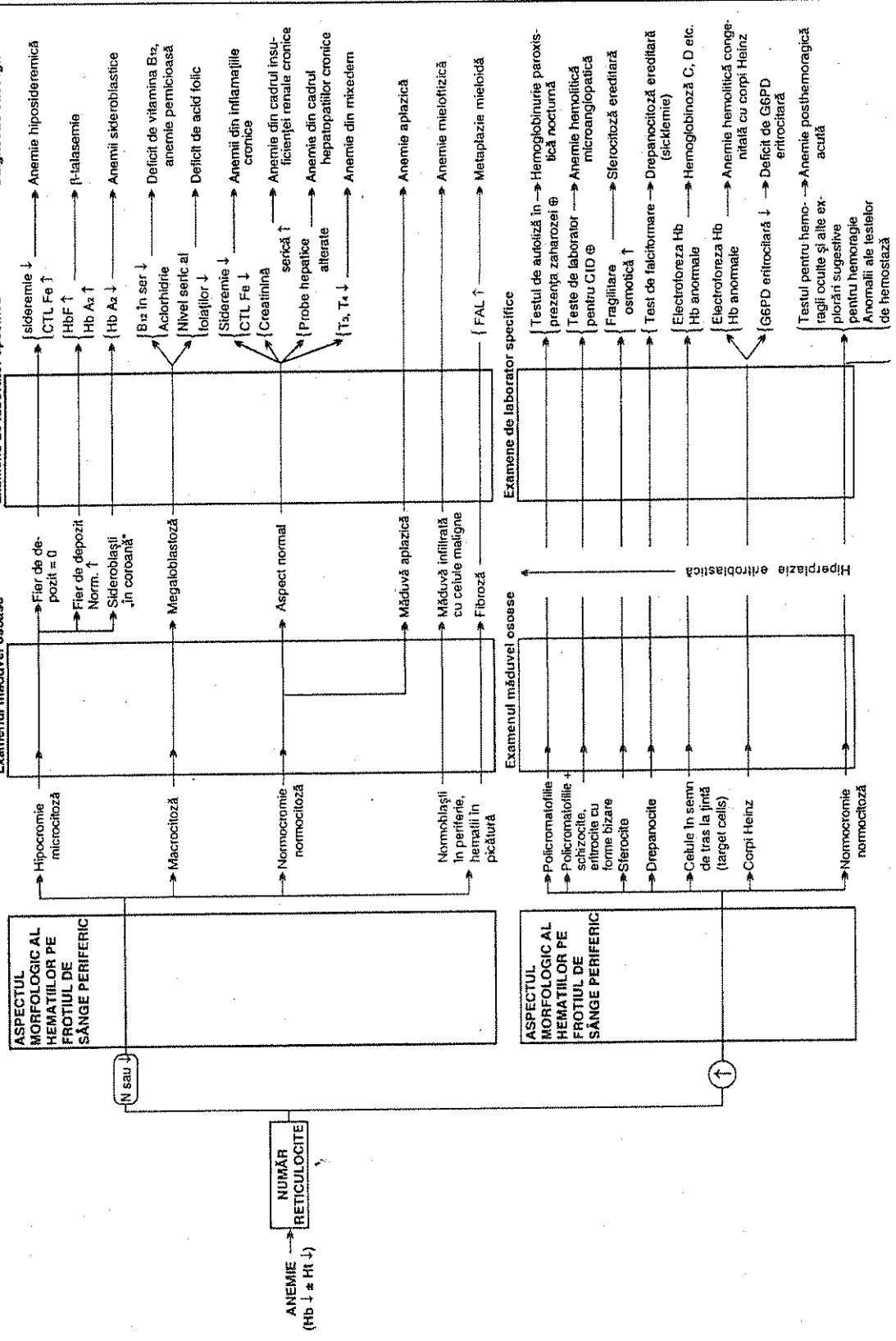


Fig. 13.2 – Algoritmul diagnostic în cazul unei anemii (modificat după H. Franklin Bunn, 1980). CTL Fe, capacitatea totală de legare a fierului. FAL, fosfatază alcalină leucocitară. CID, coagulare intravasculară diseminată.

TABELUL 13.X (continuare)

2.3. Carenţa de aport
- Nou-născutul mamei strict vegetariene
- Regim vegetarian

3. *Alte cauze de megaloblastoză*
- Sindromul Pearson
- Carenţe vitaminice: anemia tiamino-sensibilă, anemia piridoxin-dependentă
- Anomalii de sinteză ale bazelor purinice sau pirimidinice
  - Congenitale: aciduria orotică, sindromul Lesch-Nyhan
  - Câştigate: mielodisplazia de cauză medicamentoasă (chimioterapice ca metotrexatul şi 6-mercaptopurina, pirimetamina, TMP/SMX ş.a.)

* Se realizează consumul complexului vitamină B_{12} – factor intrinsec (diverticuli, duplicaţie intestinală), competiţie la absorbţia complexului.

Fiziopatologie. Cauzele cele mai importante ale anemiilor megaloblastice (carenţa de folaţi sau de vitamina B_{12} – cofactori importanţi în sinteza acizilor nucleici, anomaliile metabolismului folaţilor sau vitaminei B_{12}) produc perturbarea sintezei ADN. Consecutiv, se realizează o încetinire a ciclului celular (prelungirea fazei S) şi scăderea numărului de mitoze la nivelul precursorilor medulari ai celulelor sanguine. Consecinţele sunt următoarele:

– la nivelul seriei eritropoietice: macrocitoza, megaloblastoza şi asincronism de maturaţie nucleocitoplasmatică;

– la nivelul seriei granulocitare: neutropenie cu hipersegmentarea nucleului;

– la nivelul seriei trombocitare: trombocitopenie.

De asemenea, sunt afectate ţesuturile extramedulare cu ritm rapid de reînnoire celulară şi în special mucoasa digestivă.

Metabolismul normal al folaţilor şi al vitaminei B_{12}:

1. *Metabolismul acidului folic.* Aportul nutriţional trebuie să asigure integral necesarul organismului. RDR[1] este – la sugar – de 30-65 µg/zi (3-4 µg/kg/zi), iar la copilul mai mare de 40 µg/1 000 kcal. Acidul folic de aport se găseşte sub formă conjugată, de poliglutamaţi. Sursele dietetice sunt reprezentate de: ficat (294 µg/100 g substanţă uscată), legume verzi (spanacul conţine 75 µg/100 g), brânzeturi (14 µg/100 g) şi fructe (bananele cu un conţinut de 9 µg/100 g).

După ingestie, deconjugarea poliglutamaţilor alimentari se produce în jejun; sub formă de monoconjugaţi, folaţii se absorb în ileon. Eficienţa absorbţiei este de aproximativ 50% şi se realizează sub acţiunea unui transportor specific (FABP – folic acid binding protein).

Transportul în sânge după absorbţie este mediat de un transportor seric (o globulină, dar şi β-lipoproteinele) până la nivelul celulelor. Cantităţile superioare nevoilor metabolice ale organismului se depozitează în ficat; depozitele hepatice sunt reduse la om (de ordinul a 5-10 mg) şi rapid epuizabile.

[1] RDR – raţia dietetică recomandată.

La nivel celular, folaţii – în prezenţa vitaminei B_{12} şi a acidului ascorbic – sunt transformaţi în tetrahidrofolaţi, care participă la sinteza ADN.

Cantităţile de acid folic prezente în intestin participă – parţial – la constituirea depozitelor, printr-un ciclu enterohepatic.

Particularităţile metabolismului folaţilor la copil:

- Necesarul de acid folic al fătului este acoperit în mod adecvat, chiar în condiţiile carenţei materne (concentraţiile de acid folic în sângele din cordonul ombilical sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât acelea din sângele matern).
- Necesarul de folaţi – raportat la greutatea corporală – este de 10 ori mai mare decât la adulţi, iar depozitele sunt reduse.
- În condiţiile alimentaţiei exclusiv lactate, aportul alimentar este sărac; laptele de vacă conţine 35-45 µg/l, iar în preparatele dietetice de lapte realizate prin fierbere, conţinutul de folaţi este redus la jumătate.

În preparatele de lapte praf obţinute prin procedeul de evaporare, conţinutul de folaţi este mai mic de 20 µg/l.

În mod deosebit, o sursă săracă de folaţi o constituie laptele de capră (sub 10 µg/l).

În laptele matern, conţinutul de folaţi este de 35-45 µg/l, dar biodisponibilitatea acestora este superioară; nou-născuţii şi sugarii alimentaţi natural nu au risc de dezvoltare a deficitului nutriţional. Formulele moderne de lapte pentru sugari – adaptate şi parţial adaptate – au un conţinut corespunzător de folaţi, iar prezenţa concomitentă a acidului ascorbic scade pierderile la preparare.

- Nivelurile serice ale folaţilor la naştere sunt comparabile cu acelea de la adult; ele scad sub valorile medii ale adultului în perioada 4/7 luni-1 an. După un an, nivelurile cresc progresiv, reajungând la valorile de la adult. La prematuri, nivelurile de folaţi scad mai rapid postnatal decât la nou-născutul la termen, în special în primul trimestru de viaţă. Prematurii, nou-născuţii şi sugarii cu greutate mică la naştere necesită aporturi suplimentare de folaţi pentru compensarea nevoilor crescute datorate creşterii somatice rapide, în special până ce diversificarea alimentaţiei asigură un aport nutriţional adecvat.
- Diareea trenantă sau recidivantă facilitează apariţia deficitului de folaţi prin interferenţa în procesul de deconjugare al poliglutamaţilor alimentari, ca şi prin anihilarea circuitului enterohepatic al folaţilor (pierdere excesivă în scaun).

2. *Metabolismul vitaminei B_{12}.* RDR este de 1-5 µg/zi; aportul zilnic mediu de vitamina B_{12} este de 0,1-1 µg/zi. Sursele alimentare sunt: ficatul (116 µg/100 g substanţă uscată), oul (3 µg/100 g), carnea (2 µg/100 g) şi brânzeturile (2 µg/100 g). Laptele matern oferă sugarului aproximativ 0,3 µg vitamină B_{12}/24 ore, exceptând cazul mamelor strict vegetariene. Hidroxicobalamina este singura formă activă din punct de vedere biologic.

La nivel gastric, se formează complexul vitamina B_{12} – factor intrinsec (FI), acesta din urmă fiind o mucoproteină secretată de celulele parietale gastrice; complexul este important pentru absorbţia vitaminei B_{12}.

Absorbţia complexului vitamina B_{12}-FI se face în ileonul distal, unde el se fixează la nivelul unui receptor specific al membranei enterocitului; eficacitatea absorbţiei este de aproximativ 10-20%. Excreţia fecală a vitaminei B_{12} este de cca 4-25 µg/zi.

După absorbţie, vitamina B_{12} circulă în plasma legată de o proteină transportoare (transcobalamina II - TCII). Astfel,

ajunge la ţesuturi unde îşi exercită funcţiile metabolice specifice. Vitamina B_{12} este o coenzimă necesară formării 5-metiltetrahidrofolatului; în acest fel, vitamina B_{12} este implicată în sinteza nucleotidelor purinice şi – deci – a ADN.

Cantităţile de vitamina B_{12} care depăşesc necesarul fiziologic sunt depozitate hepatic (rezervele hepatice sunt de ordinul a cca 2 000-5 000 μg; depozitele neonatale sunt – în general – suficiente până la vârsta de 1 an). De la nivelul depozitelor hepatice, vitamina B_{12} este transportată de TCI la locurile acţiunii elective (măduva osoasă).

Eliminările urinare sunt reduse (aproximativ 0,28 μg/zi).

Anemia prin deficit de folaţi (anemia megaloblastică a sugarului)

Factorii precipitanţi ai carenţei de folaţi sunt infecţiile, diareea cronică/recidivantă şi perioadele de creştere rapidă. Anemia prin deficit de folaţi acompaniază, obişnuit, malnutriţia protein-energetică sau malnutriţia proteinică.

Clinic, debutul se produce la vârsta de 4-7 luni; la prematuri, anemia se poate manifesta în primul trimestru de viaţă.

Tabloul clinic este dominat de semnele de anemie severă, instalată progresiv. Alte manifestări ale carenţei de folaţi sunt: febra de cauză neprecizată, iritabilitatea, afectarea creşterii somatice, diareea. În cazurile severe, pot exista manifestări hemoragice, legate de trombocitopenie. Deseori, sunt asociate şi semne de carenţă a vitaminei C (scorbut).

Paraclinic, examenul sângelui periferic demonstrează anemie normocromă (scăderea concentraţiei hemoglobinei circulante şi a hematocritului, numărul hematiilor < 2 000 000/μl) cu macrocitoză (VEM ≥ 100 fl, HEM ≥ 35 pg, CHEM normală). La nivelul hematiilor se notează prezenţa corpilor Jolly, a inelelor Cabot şi a punctaţiilor bazofile. Procentajul reticulocitelor este normal sau scăzut. Leucopenia cu prezenţa neutrofilelor hipersegmentate este, de asemenea, constantă. Numărul de trombocite este, obişnuit, uşor scăzut, cu deficit funcţional trombocitar moderat.

Examenul măduvei osoase demonstrează hipoplazia seriei eritrocitare, cu megaloblastoză (precursori eritrocitari cu diametrul de 20-30 nm, raport nucleocitoplasmatic redus şi asincronism de maturaţie). Precursorii granulocitari au, de asemenea, talie mare şi asincronism de maturaţie. Modificările seriei megacariocitare sunt mai atenuate (hipersegmentarea nucleilor, megacariocite „în explozie"). Sideroblaştii medulari sunt în procentaj crescut.

Diagnosticul biochimic necesită determinarea nivelurilor de folaţi eritrocitari (N: 50-150 ng/ml, în anemia prin carenţă de folaţi < 50 ng/ml), a folaţilor serici (N: 3-20 ng/ml, în această formă de anemie < 3 ng/ml) şi a folaţilor totali (scăzuţi în anemia prin deficit de folaţi). Stadializarea biochimică a deficitului de folaţi este prezentă în tabelul 13.XI.

TABELUL 13.XI

STADIALIZAREA CARENŢEI DE FOLAŢI ŞI VITAMINĂ B_{12} (după Huser)

Stadiu de carenţă	*Deficit de folaţi*	*Deficit de vitamină B_{12}*
Carenţă latentă	Folaţii serici < 3 ng/ml Folaţii eritrocitari normali (50-150 ng/ml)	Concentraţie serică de vitamina B_{12} 80-140 pg/ml Folaţii eritrocitari normali Excreţie de acid metilmalonic în urină normală
Carenţă preclinică	Folaţii serici < 3 ng/ml Folaţii eritrocitari < 50 ng/ml Megaloblastoză medulară	Concentraţie serică de vitamina B_{12} < 80 pg/ml Folaţii eritrocitari scăzuţi Excreţie de acid metilmalonic în urină crescută Megaloblastoză medulară
Carenţă manifestă	Anemie megaloblastică	Anemie megaloblastică

Carenţa de folaţi este evidenţiată – indirect – şi prin testul FIGlu pozitiv (creşterea excreţiei urinare a acidului formiminoglicinic la peste 17 ng/dl), în special după încărcarea orală cu histidină. Activitatea serică a LDH (lactic acid dehydrogenase) este foarte crescută.

Proba terapeutică (prin administrarea de doze fiziologice de acid folic 0,05-0,1 mg/zi i.m. sau 0,125 mg/zi p.o. şi evidenţierea crizei reticulocitare) constituie un argument suplimentar pentru diagnosticul etiologic.

Tratamentul se bazează, în special, pe terapia substitutivă specifică, în doze terapeutice de acid folic: la sugar 0,5-1 mg/zi, oral[1], până la corectarea anemiei, urmată de o doză de întreţinere de 0,1 mg/zi.

La copilul mai mare, doza terapeutică de acid folic pe cale orală este de 10-15 mg/zi (1-5 mg/zi i.v.), până la corectarea anemiei, iar doza pentru refacerea rezervelor – şi până la înlăturarea cauzei – este de 1-5 mg/zi p.o.

[1] Parenteral, numai în cazurile care asociază un sindrom grav de malabsorbţie.

Răspunsul terapeutic constă în: normalizarea morfologică a măduvei osoase în 24-48 ore, criza reticulocitară (la 7-10 zile de la debutul terapiei) şi corectarea anemiei (3-4 săptămâni).

În formele severe, pentru evitarea complicaţiilor cardiace, se administrează în asociere vitamina B_{12}. În cazul că – la reluarea eritropoiezei – apar semne de carenţă de fier asociată, este indicată şi feroterapia orală; de asemenea, este recomandată corectarea altor deficite vitaminice concomitente (de exemplu, deficitul de vitamina C).

În anemiile severe (Hb circulantă < 7 g/dl) şi prost tolerate, poate fi indicată transfuzia de masă eritrocitară.

Malabsorbţia congenitală a acidului folic

Este datorată unui deficit intestinal specific de absorbţie a folaţilor (deficitul de FABP), asociat cu un defect de transport al folaţilor din plasmă spre SNC.

Clinic, se manifestă prin anemie, convulsii, retard psihomotor şi calcificări cerebrale.

Paraclinic, tabloul hematologic este cel al anemiilor prin deficit de folaţi. Nivelul folaţilor serici, eritrocitari şi totali este scăzut; proba terapeutică cu doze fiziologice de acid folic este negativă.

Tratamentul urmăreşte menţinerea în limite normale a valorilor hematologice cu doze mari de acid folic administrate oral (15-50 mg/24 ore).

Anemia prin deficit de vitamina B_{12}

Clinic, sindromul anemic domină tabloul clinic la copil. La acesta se adaugă întârzierea creşterii somatice, semnele digestive (mai rare, predominând la sugar): anorexie, vărsături, diaree şi semne neurologice (specifice diagnosticului de carenţă de vitamina B_{12}, dar excepţionale la copil) – ataxie, neuropatie periferică, atingerea cordoanelor posterioare de la nivelul măduvei spinării.

Paraclinic, la nivelul sângelui periferic se notează anemie macrocitară, normocromă şi hiporegenerativă[1], anizocitoză şi poikilocitoză. Leuconeutropenia este constantă, iar neutrofilele au o talie mai mare, cu hipersegmentare a nucleului (peste 5% din neutrofile au 5 sau mai multe segmente nucleare). De asemenea, este prezentă o trombocitopenie moderată.

Măduva osoasă este hipercelulară, cu megaloblastoză, metamielocite gigante cu vacuolizare citoplasmatică şi hipersegmentarea nucleilor megacariocitelor.

Biochimic, fierul este normal sau crescut. Nivelul seric al vitaminei B_{12} este scăzut (valori normale: 200-500 pg/ml, în acest tip de anemii el este sub 100 pg/ml).

Pentru diagnostic, este important şi răspunsul terapeutic (criza reticulocitară, survenită după administrarea de doze terapeutice de vitamina B_{12} timp de 7-10 zile).

În ceea ce priveşte examenele etiologice, testul Schilling răspunde cel mai bine acestei intenţii: la ora 0 a testului se administrează o injecţie prealabilă de 1000 mg vitamină B_{12} pentru saturarea rezervelor; urmează apoi administrarea orală de 0,5 µg vitamină B_{12} marcată radioactiv (^{57}Co sau ^{60}Co). Eliminarea radioactivităţii în urină (măsurată timp de 48 ore) exclude malabsorbţia vitaminei B_{12}; normal, această eliminare reprezintă 10-30% din cantitatea de radioactivitate eliminată; patologic, eliminările sunt mai mici de 2%. În boala Biermer, malabsorbţia vitaminei B_{12} se corectează prin administrarea concomitentă de factor intrinsec exogen.

Anemia pernicioasă juvenilă (anemia perniciasă congenitală McIntyre, anemia pernicioasă juvenilă tip Hoffbrand tip I)

Este o boală familială, ereditară, cu transmisie autozomal recesivă. Este datorată incapacităţii celulelor parietale gastrice de a secreta factor intrinsec. Diferă de anemia pernicioasă a adultului prin faptul că secreţia gastrică acidă este normală, ca şi aspectul histopatologic al mucoasei gastrice.

Clinic, anemia devine evidentă într-un interval variabil faţă de momentul naşterii (9 luni-3 ani), în raport cu epuizarea depozitelor prenatale şi se manifestă printr-o paloare progresivă, cu tentă gălbuie, a tegumentelor şi mucoaselor. Anemia severă se însoţeşte de iritabilitate, nelinişte şi anorexie. Tegumentele sunt uscate, aspre şi depigmentate. Părul şi unghiile sunt friabile. Glosita este frecventă şi se manifestă prin hiperemie lingvală, depapilare şi dureri şi – uneori – prin ulceraţii marginale (glosita Hunter);

[1] Numărul hematiilor este proporţional mai scăzut decât hematocritul, ceea ce se explică prin macrocitoză (VEM > 10 fl).

se notează şi disfagie. Manifestările neurologice – mai rare – sunt reprezentate de ataxie, parestezii, hiporeflexie osteotendinoasă, prezenţa semnului Babinski, clonii şi, uneori, stare comatoasă. Uneori, se notează stare febrilă sau febră neexplicată.

Paraclinic, activitatea factorului intrinsec este absentă în sucul gastric, dar lipsesc, de asemenea, şi autoanticorpii antifactor intrinsec. Se notează o hiperbilirubinemie neconjugată moderată[1] şi activitate serică crescută a LDH. În urină, se notează excreţia crescută de acid metilmalonic (valori normale 0-3,5 mg/24 ore).

Tratamentul constă în administrarea de vitamina B_{12} parenteral, 1000 µg/zi timp de 7 zile (sau minimum 14 zile, dacă există şi manifestări neurologice!).

Se continuă cu 1000 µg/săptămână, până la reconstituirea depozitelor. Tratamentul de întreţinere se face cu doze de 1000 µg administrate lunar sau trimestrial, încercându-se şi calea orală.

Deficitul de vitamina B_{12} la copilul mai mare (anemia pernicioasă juvenilă Hoffbrand tip II)

Este asociată cu aclorhidrie şi gastrită atrofică, semănând cu anemia Biermer de la adult.

Anemia pernicioasă juvenilă cu endocrinopatie asociată

Este un sindrom familial, caracterizat prin candidiază mucocutanată cronică, hipoparatiroidism şi alte endocrinopatii autoimune asociate, malabsorbţia vitaminei B_{12} (test Schilling pozitiv), anemie megaloblastică şi prezenţa în ser de autoanticorpi antifactor intrinsec şi anticelule parietale gastrice. Necesită administrarea regulată de vitamina B_{12}.

Deficitul de transcobalamină II (Hakann)

Este rar, familial, cu transmisie ereditară autozomal recesivă. Se datoreşte perturbării absorbţiei şi transportului vitaminei B_{12}, secundară absenţei transportorului plasmatic specific. Anemia megaloblastică este severă şi debutează la vârsta de sugar. Tratamentul constă în doze mari de vitamina B_{12} administrate parenteral.

[1] Expresia hematopoiezei ineficiente prin distrugerea crescută intramedulară a precursorilor eritrocitari.

Sindromul Immerslund-Grasbeck

Este, de asemenea, rar, familial şi cu transmisie autozomal recesivă. Se datoreşte unui defect intestinal specific de absorbţie a vitaminei B_{12} (absenţa sau disfuncţia receptorilor ileali pentru complexul FI-vitamina B_{12}). Asociază anemie megaloblastică şi proteinurie. Histologia gastrică este normală, ca şi secreţia acidă şi de factor intrinsec.

Anemii megaloblastice prin defecte ereditare ale metabolismului pirimidinelor

Aciduria orotică

Este o boală familială rară, cu transmisie autozomal recesivă. Constă într-un defect genetic de biosinteză a pirimidinelor (deficitul de orotat-fosforibozil transferază şi oritidin-5-fosfat decarboxilază, cu repartiţie multitisulară).

Clinic şi paraclinic se caracterizează prin anomalie megaloblastică severă, cu debut precoce şi refractară la administrarea de vitamină B_{12} şi folaţi, neutropenie şi cristalurie (aceasta din urmă secundară excreţiei crescute de acid uric). Frecvent, se notează şi retardul dezvoltării somatice şi mentale.

Terapeutic, anemia răspunde prompt la administrarea unui precursor al acizilor nucleici (uridina) sau de drojdie de bere.

Sindromul Lesch-Nyhan

Este rar, familial, cu transmisie recesivă legată de sex. Se datorează deficitului total, genetic determinat, al unei enzime: hipoxantin-guanin-fosforibozil transferaza (HGPRT) la nivelul multor ţesuturi, inclusiv al eritrocitelor şi fibroblaştilor. Determină blocarea regenerării purinelor (purine salvage pathway), prin care xantina şi hipoxantina pot fi reconvertite la nucleotide (acid inozinic şi acid guanilic). Sinteza de nucleotide este blocată, în special la nivelul creierului. Activitatea fosforibozil-pirofosfat sintetazei (PRPP) creşte în mod secundar şi fosforibozil pirofosfatul se acumulează în ţesuturi, ducând la o creştere a producţiei de novo de purine şi acid uric.

Clinic, băieţii afectaţi sunt – în mod normal – asimptomatici la naştere. Prima manifestare clinică este întârzierea dezvoltării psihomotorii, debutând în primele luni de viaţă. Se instalează ulterior un sindrom neurologic sever, progresiv (cu hiperreflexivitate osteotendinoasă, clonus, spasticitate, mişcări coreoatetozice şi – în special – cu comportament autodistructiv, compulsatoriu).

Hematologic, se notează anemie megaloblastică severă, refractară la vitamina B_{12} şi folaţi. Acidul uric seric are valori crescute (10-15 mg/dl), uneori fiind prezenţi tofii gutoşi şi artrita gutoasă la copilul mare, afectând coatele, genunchii, degetele mâinii şi halucele.

Evoluţia este severă, fiind determinată de handicapul neurologic grav şi progresiv.

Tratamentul se află, deocamdată, în stadiul experimental (transferul genic).

Anemii megaloblastice de alte cauze

• **Anemia macrocitară tiamino-sensibilă** este rară şi datorată unei anomalii congenitale a vitaminei B_1, transmisă autozomal recesiv. Clinic, se caracterizează prin anemie macrocitară, hiporegenerativă, asociată uneori cu neutropenie şi trombocitopenie, surditate neurosenzorială şi diabet zaharat insulino-dependent. Pot exista şi alte manifestări neurologice, oculare sau viscerale. Examenul măduvei osoase evidenţiază megaloblastoză. Tratamentul constă în administrarea de vitamină B_1 în doze farmacologice (25-100 mg/zi), care corectează anemia; aceasta recidivează la întreruperea terapiei. Dacă tratamentul este introdus precoce, poate fi ameliorată şi evoluţia diabetului zaharat şi a atingerii senzoriale.

• **Sindromul Pearson** se datorează deleţiei unui segment de ADN mitocondrial, transmiterea ereditară fiind recesivă legată de sex (sunt afectate mitocondriile din ovocit). Cea mai mare parte a cazurilor este, însă, sporadică. Se caracterizează prin anemie macrocitară hiporegenerativă (care poate fi revelatoare), asociată rapid cu alterarea stării generale, diaree cronică prin insuficienţă pancreatică şi acidoză metabolică cu creşterea raporturilor lactaţi/piruvaţi. Secundar, se pot instala pancitopenia, insuficienţa hepatică şi tulburările neurologice. În examenul măduvei osoase este caracteristică vacuolizarea precursorilor medulari. Nu există tratament, evoluţia fiind spre deces, de regulă la vârstă mai mică de 5 ani.

ANEMII PRIN CARENŢĂ DE FIER

Sunt cele mai frecvente anemii ale sugarului şi copilului.

Fiziopatologie. Carenţa de fier evoluează în 3 etape:

a. Într-o primă etapă, se produce depleţia rezervelor de fier, obiectivată de scăderea feritinei serice şi a hemosiderinei din măduva osoasă şi celulele hepatice, fără efecte notabile asupra hematopoiezei.

b. Într-o a doua etapă, se manifestă perturbările metabolice legate de carenţa de fier: creşterea valorilor transferinei serice, scăderea nivelurilor fierului seric şi scăderea coeficientului de saturare a transferinei[1]. Sinteza hemoglobinei la nivelul eritroblaştilor scade, dar diviziunile celulare continuă să se producă normal, ceea ce conduce la microcitoza hematiilor. Se observă şi o acumulare moderată a precursorilor hemului (protoporfirina eritrocitară liberă, FEP)[2].

c. În fine, într-un stadiu şi mai avansat, se produce scăderea nivelului hemoglobinei circulante cu apariţia unei anemii hipocrome microcitare şi aregenerative. De notat, însă, că deficitul de fier produce efecte la nivelul tuturor metabolismelor unde intervin enzime heminice (mioglobină, citocrom, catalază, peroxidază ş.a.), care conduc la manifestări asociate anemiei – în special – la perturbări ale răspunsurilor imune şi la afectarea dezvoltării psihomotorii a copilului.

Particularităţile metabolismului fierului la sugar şi copil: conţinutul total de fier elemental al organismului este de aproximativ 500 mg la nou-născut, pentru a ajunge la valoarea de 5 000 mg la adult. Rezervele de fier ale nou-născutului se formează – în proporţie de 2/3 – în ultimul trimestru de viaţă intrauterină[3]. Ele nu sunt suficiente decât pentru primele 4 luni de viaţă extrauterină, fiind la valori minimale în jurul vârstei de 6 luni. De aici, rezultă importanţa aportului exogen de fier, în special în primul an de viaţă, când creşterea masei corporale şi creşterea masei sanguine sunt la un ritm foarte înalt. Fierul legat de hemoglobină creşte de la 175 mg la naştere la 320 mg la vârsta de 1 an.

Nevoile de fier sunt la fel de importante şi în timpul puseului de creştere pubertar.

Diferenţa de 4 500 mg fier elemental încorporat în organism în cursul procesului de creştere impune o absorbţie zilnică de cca 0,8 mg Fe elemental în primii 15 ani de viaţă; în plus este necesară o cantitate mică adiţională de fier elemental, zilnic, pentru acoperirea pierderilor fiziologice. În consecinţă, pentru menţinerea unei balanţe echilibrate a fierului în copilărie, trebuie absorbită, zilnic, o cantitate de fier elemental de 1-1,5 mg. Pro-

---

[1] La o saturare a transferinei de 10-15%, deficitul de fier devine limitativ pentru sinteza hemoglobinei.

[2] Dozarea se face prin cromatografie lichidă de mare performanţă pe sânge total. Valorile normale sunt: 1,9 ± 0,4 μg/g hemoglobină (sau < 35 μg/dl sânge integral). În deficitul de fier, valorile medii sunt 10,9 ± 6,2 μg/g hemoglobină (> 50 μg/dl sânge integral).

[3] Depozitele de fier sunt scăzute la nou-născut în caz de greutate scăzută la naştere sau de hemoragii perinatale semnificative.

centajul de absorbţie a fierului din surse nutriţionale este, obişnuit, în jur de 10%, de unde rezultă raţia dietetică recomandată (RDR) de Fe de 10-15 mg/zi[1].

Aceste niveluri sunt greu de atins în primul an de viaţă datorită sărăciei surselor dietetice; de aici necesitatea includerii în dieta sugarului de cereale şi preparate de lapte îmbogăţite în fier. Dependenţa de fierul din surse nutriţionale este crescută considerabil la sugar (30% din fierul necesar este asigurat pe această cale, spre deosebire de adult, unde aportul alimentar asigură doar 5%!). Sugarul are o balanţă a fierului precară; dieta inadecvată şi/sau pierderile de sânge conduc rapid la anemie prin carenţă de fier.

Epidemiologie. Carenţa marţială se manifestă, în principal, între 6 luni şi 2 ani. O serie de factori favorizanţi materni (multiparitatea, carenţa marţială maternă), obstetricali (prematuritatea, gemelaritatea, hipotrofia intrauterină), neonatali (hemoragii, prelevări sanguine excesive), dietetici (regim alimentar inadecvat) şi socioeconomici (venituri scăzute, nivel educativ redus al familiei) sunt implicaţi în producerea anemiei prin carenţă de fier. Aceşti factori sunt detaliaţi în tabelul 13.XII.

TABELUL 13.XII

FACTORII FAVORIZANŢI ŞI CADRUL ETIOLOGIC AL CARENŢEI MARŢIALE LA COPIL
(modificat după J. N. Leblanc, G. Schaison)

A. Cauzele obstetricale şi neonatale:
- Carenţa de fier maternă
- Gemelaritatea
- Prematuritatea
- Hipotrofia intrauterină („small for date")
- Transfuzia fetomaternă
- Hemoragiile neonatale

B. Cauzele dietetice:
- Aport lactat exclusiv prelungit
- Aport insuficient de fier al dietei

C. Tulburările de absorbţie intestinală a fierului:
- Pica
- Enteropatiile cronice: celiachia, intoleranţa la proteinele laptelui de vacă, ş.a.

D. Pierderile sanguine:
1. Digestive:
   - Parazitoze intestinale (în special anchilostomiaza)
   - Sângerările oculte cronice secundare administrării de aspirină sau alte AINS
   - Esofagita peptică (refluxul gastroesofagian)
   - Varicele esofagiene (hipertensiunea portală)
   - Gastrita, ulcerul gastric sau duodenal
   - Diverticulul Meckel
   - Bolile inflamatorii cronice intestinale (boala Crohn, rectocolita ulcerohemoragică)
   - Hemangiomul intestinal, angiodisplazia
   - Polipoza intestinală
2. Extradigestive:
   - Menometroragiile
   - Hemosideroza pulmonară secundară sau esenţială*
   - Hemoragiile recurente (epistaxis) la copiii cu tulburări de hemostază
   - Prelevările repetate de sânge la nou-născut şi sugarul mic
   - Tulburările psihiatrice–sindromul Lasthenie de Ferjot

* Fierul pulmonar este nereutilizabil!

Adolescenţa, în special în cazul fetelor, după apariţia menstruaţiei, constituie o a doua perioadă propice pentru instalarea carenţei de fier.

Tablou clinic. *Sindromul anemic* este instalat progresiv, de unde şi toleranţa clinică remarcabilă a acestei anemii. În anemia uşoară sau de severitate medie produsă prin carenţa de fier (valori ale hemoglobinei circulante de 6-10 g/dl), mecanismele compensatorii sunt eficiente. Paloarea tegumentelor şi mucoaselor este, deseori, singura manifestare clinică. În schimb, în anemiile severe prin carenţa marţială (hemoglobina circulantă < 5 g/dl) se notează iritabilitate, anorexie, tahicardie, cardiomegalie, prezenţa suflurilor anemice.

Semnele specifice de carenţă de fier sunt mai rar notate la copil în comparaţie cu adultul şi constau în: ragade comisurale, glosită, uscăciunea tegumentelor, koilonichie, hipotonie musculară, tulburări ale comportamentului alimentar (pica[2]), întârzierea dezvoltării psihomotorii[3] şi sensibilitate crescută faţă de infecţii.

Pot fi prezente şi semnele altor deficite nutriţionale asociate (obezitatea infantilă prin excesul de făinoase, malnutriţia protein-calorică).

Examene complementare. *Hemograma:* aspectul morfologic este acela al unei anemii microcitare (VEM < 70 fl), hipocromă (HEM < 27 pg/dl, CHEM < 30%), hiporegenerativă[4]; în formele severe se notează şi poikilocitoză (fig. 13.3).

[1] 1 mg/kg/zi până la 1 an (fără a depăşi 15 mg/zi), 10 mg/zi între 1-10 ani şi 12-15 mg/zi peste vârsta de 10 ani.

[2] Monoaminoxidaza (MAO) este o enzimă conţinând fier, cu rol esenţial în reacţiile chimice la nivelul SNC, inclusiv în funcţiile gustative. Pica agravează carenţa de fier, prin chelarea fierului alimentar.

[3] La copilul mare se notează tulburări de atenţie, ale stării de veghe şi ale procesului de instruire şcolară.

[4] Numărul de reticulocite este normal sau uşor crescut.

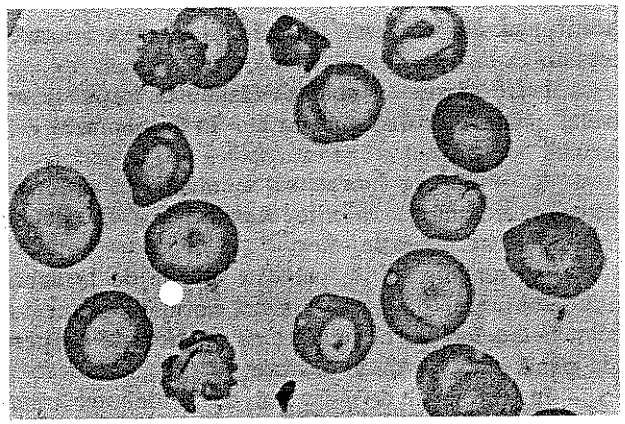


Fig. 13.3 – Anemia prin carenţă de fier – aspectul frotiului periferic.

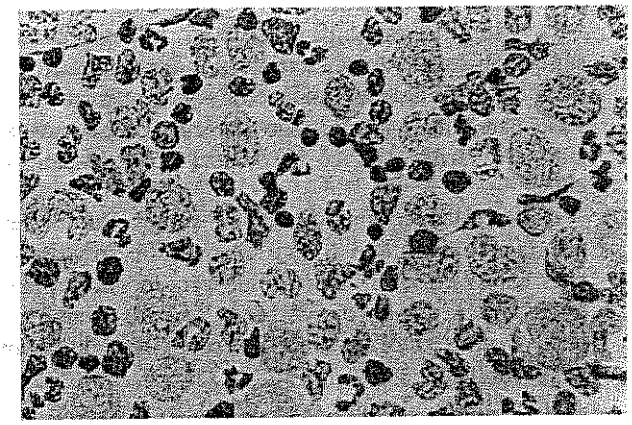


Fig. 13.4 – Coloraţia Perls, măduvă osoasă în anemia prin carenţă de fier.

Numărul de leucocite şi formula leucocitară sunt normale şi – frecvent – se notează trombocitoza (600 000-1 000 000/μl).

Probele pentru explorarea metabolismului fierului: valorile fierului seric sunt scăzute (< 30 μg/dl); CTLF[1] este crescută (> 350 μg/dl). Transferinemia este crescută (valori normale 95-385 mg/dl), în timp ce coeficientul de saturare al transferinei este scăzut (< 15%). Valorile feritinei serice, în strânsă corelaţie cu depozitele de fier ale organismului, sunt reduse semnificativ (< 10 μg/dl).

Examenul măduvei osoase: măduva osoasă este hipercelulară, cu hiperplazie eritoblastică. Eritroblaştii au citoplasma redusă, marginile celulare sunt „zdrenţuite", iar încărcarea cu hemoglobină deficitară, ceea ce dă o coloraţie cenuşie citoplasmei. Celelalte serii hematopoietice sunt normale.

Coloraţia Perls, rareori necesară pentru diagnosticul curent, demonstrează scăderea procentajului de sideroblaşti şi absenţa fierului de depozit în macrofage, în concordanţă cu epuizarea rezervelor de fier (fig. 13.4).

Diagnostic:

Diagnosticul pozitiv este relativ uşor în cazurile tipice. Diagnosticul etiologic se face şi prin analiza bilanţului marţial, ţinând cont de vârsta copilului. Cel mai frecvent, la sugar şi copil, anemia feriprivă este datorată carenţei aportului nutriţional. Alte cauze – şi în special pierderile crescute de fier – sunt de luat în discuţie când anemia feriprivă survine la o vârstă neobişnuită sau dacă se observă recăderea în ciuda unui tratament marţial corect. Prelevările repetate de sânge la sugarul mic pot constitui o circumstanţă favorizantă (2 ml de sânge = 1 mg Fe elemental!). De asemenea, studiile au arătat că aproximativ o treime din sugarii cu anemie feriprivă severă au pierderi intestinale crescute de fier, datorită microhemoragiilor induse de proteinele termolabile din laptele de vacă! Pierderile medii se cifrează la 1-7 ml sânge/zi şi sunt neinfluenţate de aportul de fier sau de transfuzii, dar sunt corectate de utilizarea formulelor de lapte adaptate sau a lăpturilor pe bază de soia, precum şi prin limitarea laptelui de vacă. Aceste microhemoragii nu sunt determinate de deficitul de lactoză sau de alergia „tipică" la proteinele laptelui de vacă (sindromul Lahey-Wilson).

Diagnosticul diferenţial se face cu alte anemii microcitare hipocrome:

– beta-talasemia minoră (purtătorii sănătoşi de tară talasemică), care se diferenţiază prin valorile normale ale sideremiei şi prin valorile crescute ale HbA_2 (>3,5 %);

– beta-talasemia majoră, uşor de diagnosticat pe datele familiale, tabloul clinic tipic, aspectul de anemie hemolitică, ca şi pe datele furnizate de electroforeza hemoglobinei (prezenţa hemoglobinei F în cantitate crescută);

– alfa-talasemia, care se manifestă la nou-născut prin microcitoză (VEM = 94 fl, faţă de valorile normale de 110-128 fl) şi hipocromie; Hb Bart are valori de 3-5%. În afara perioadei neonatale se manifestă ca o anemie familială hipocromă, microcitară, cu valori normale ale HbA_2 şi refractară la tratamentul marţial. Incidenţa ei este de cca 3% la rasa neagră şi este frecvent diagnosticată la populaţiile din Asia de Sud-Est. Nu a fost descrisă în ţara noastră;

[1] CTLF – capacitatea totală de legare a fierului.

– anemiile din inflamaţiile şi infecţiile cronice sunt – obişnuit – normocrome şi normocitare, dar pot avea şi un caracter microcitar şi hipocrom. Fierul seric este, însă, normal sau crescut, CTLF este scăzută, iar feritina serică are valori normale sau crescute;

– anemia din intoxicaţia cu plumb se diferenţiază prin prezenţa punctaţiilor bazofile în eritrocite, prin valorile foarte crescute ale protoporfirinei eritrocitare libere[1], coproporfirinele urinare foarte crescute şi prin valorile foarte crescute ale plumbemiei şi plumburiei.

Profilaxie. Ţinând cont de particularităţile metabolismului fierului la sugar şi copil, ca şi de datele epidemiologice, profilaxia anemiei feriprive impune următoarele măsuri:

– suplimentarea cu fier a preparatelor de lapte pentru vârsta „a 2-a" a sugarului.

– suplimentarea cu fier sistematică a dietei, dacă există factori de risc pentru carenţa marţială – până la acoperirea RDR – din a 8-a săptămână de viaţă extrauterină, când eritropoieza devine foarte activă.

Tratament curativ:

Feroterapia orală. Este cea mai indicată măsură de corecţie a anemiei feriprive. Se utilizează fierul feros, în doză de 3-6 mg/kg/zi, într-o singură priză zilnică până la vârsta de un an şi în 2-3 prize după această vârstă. Absorbţia fierului este mai bună în caz de administrare à jeun, dar, în situaţia intoleranţei digestive, poate fi administrat şi la mese.

Conţinutul în fier elemental al diferitelor preparate farmaceutice, raportat la greutatea preparatului este de 30% pentru fumaratul feros, 20% pentru sulfatul feros şi 10-12% pentru gluconatul feros.

Durata feroterapiei orale este, în medie, de 3 luni (sau 2 luni după normalizarea nivelului hemoglobinei circulante, în scopul normalizării rezervelor de fier – indicată şi de normalizarea feritinei serice); în cursul terapiei de refacere a depozitelor, doza zilnică de fier nu va depăşi 3 mg/kg.

Corecţia perturbărilor sub tratamentul cu fier se face – obişnuit – în următoarea secvenţă, care indică şi monitorizarea în cursul terapiei:

– la 12-24 ore de la iniţierea terapiei – refacerea enzimelor celulare care conţin fier, ameliorarea stării generale, scăderea iritabilităţii şi creşterea apetitului;

– la 36-48 ore se notează răspunsul iniţial la nivelul măduvei osoase, constând în hiperplazie eritroidă;

– la 48-72 ore începe să se manifeste reticulocitoza, care atinge valorile maxime la 5-8 zile de la iniţierea terapiei cu fier;

– într-un interval de până la 30 zile de la debutul feroterapiei orale se notează normalizarea valorilor hemoglobinei circulante, cu un ritm de creştere de până la 0,5 g/dl în 24 ore;

– în intervalul de 1-3 luni de la debutul tratamentului cu fier se produce şi refacerea depozitelor de fier ale organismului.

Efectele adverse ale feroterapiei sunt prezentate în tabelul 13.XIII.

TABELUL 13.XIII

EFECTELE ADVERSE ALE FEROTERAPIEI

1. Feroterapia orală:
   - Culoarea brun-negricioasă a scaunului (constantă)
   - Coloraţia negricioasă a dinţilor (temporară)
   - Greaţa
   - Diareea
   - Constipaţia
2. Feroterapia parenterală:
   a) În administrare i.m.:
      - Coloraţia locală a pielii la locurile de injecţie
      - Reacţia febrilă (24-48 ore)
      - Durerile la locurile de injecţie
      - Reacţia inflamatorie locală ± limfadenita regională
      - Reacţiile sistemice (rare)
        - congestia feţei, greaţă, vărsături, hipersudoraţie, artralgii generalizate, poliadenopatii
        - reacţii anafilactice
        - artralgii recurente
      - Efectul carcinogenetic local (experimental, fără importanţă pentru practica clinică)

   b) În administrare i.v.:
      - Reacţiile anafilactice severe
      - Tromboflebita severă
      - Encefalopatia acută

Eşecul feroterapiei orale impune revizuirea următoarelor situaţii posibile: noncomplianţa, utilizarea unei forme de fier prost absorbite în tractul gastrointestinal, prezenţa unor pierderi oculte de sânge continue şi – în special – diagnosticul etiologic incorect.

– *Tratamentul parenteral cu fier.* Are indicaţii restrânse în prezent, dată fiind eficienţa feroterapiei orale: malabsorbţia intestinală severă, eşecul trata-

[1] PEL are valori crescute în intoxicaţiile cu plumb, în anemiile din inflamaţii cronice şi în unele porfirii ereditare (ex. porfiria eritropoietică congenitală).

mentului oral, în special în formele cronice şi severe de anemie hipocromă, unde există o tulburare secundară a absorbţiei fierului şi complianţă deficitară (din motive socioeconomice în special!).

Se utilizează, obişnuit, fie preparate de fier – dextran (fier polimaltozat, Imferon®, Ferrum Haussman®), care constau din complexe cu greutate moleculară mare formate din hidroxid feric şi dextran, fie – mai recent – soluţii apoase în care fierul feric este legat în complexe cu greutate mai mică (~ 5 000) cu polisorbitol – acid glucuronic (Ferastral®) sau un sorbitol – acid citric şi stabilizate cu dextrină (Jectofer®).

În cazul preparatelor de fier – dextran, cantitatea majoră de fier este absorbită de la locul injecţiei i.m. după 72 ore, dar la finele a 28 zile pot rămâne la locul injecţiilor încă 10-50% din doză! Preparatele de fier feric legate în complex cu sorbitolul şi acidul citric şi stabilizate cu dextrină sunt absorbite de la locul injecţiei intramusculare exclusiv pe cale limfatică; după 48 ore se absorb cca 75% din doza administrată, iar după 10 zile 80% din doză.

Cantitatea totală de fier parenteral necesară pentru a creşte la valori normale nivelul hemoglobinei circulante şi pentru a reface depozitele de fier se calculează conform formulei:

$$\frac{\text{Hb ideală} - \text{Hb actuală}}{100} \times 80 \times 3{,}4 \times 1{,}5 = \text{mg } Fe^{3+} \text{ de administrat}$$

unde:

Hb ideală = valoarea normală pentru vârstă a hemoglobinei circulante (g/dl);

Hb actuală = valoarea hemoglobinei circulante la bolnav (g/dl);

80 = volumul sanguin al bolnavului (ml/kg);

3,4 = mg Fe pentru 1 g hemoglobină circulantă;

1,5 = factor de corecţie pentru asigurarea refacerii depozitelor de fier.

Doza totală se administrează fracţionat (maximum 50 mg/priză la sugar şi copilul mic şi 100 mg/priză pentru copilul mai mare). Fierul parenteral se administrează i.m. profund, în treimea latero-superioară a feşei; traseul injecţiei va fi în formă de baionetă.

Transfuzia de masă eritrocitară. Transfuzia de concentrate de hematii proaspete sau conservate în CPD are în prezent indicaţii excepţionale, ţinând cont mai mult de toleranţa clinică bună a anemiei feriprive şi mai puţin de nivelurile hemoglobinei circulante! Ea va fi administrată în caz de valori ale Hb circulante < 7 g/dl, cu semne de afectare cardiocirculatorie sau în caz de asociere cu infecţii. Se utilizează transfuzii de 10 ml/kg, în perfuzie endovenoasă lentă; în cazul valorilor hemoglobinei circulante < 4 g/dl sau al insuficienţei cardiace asociate, cantităţile pentru o administrare nu vor depăşi 2-3 (maximum 5 ml/kg), existând riscul hipervolemiei şi al dilataţiei cardiace. În acest caz sunt indicate exsanguinotransfuzia şi administrarea unui diuretic activ; terapia tonicardiacă este – obişnuit – necesară. Calcularea cantităţilor de masă eritrocitară necesare a fi administrate în mod substitutiv se face conform formulei:

(Hb ideală – Hb actuală)×G×2 = ml masă eritrocitară de administrat, unde:

Hb ideală = concentraţia dorită a Hb circulante (g/dl);

Hb actuală = valoarea actuală a concentraţiei hemoglobinei (g/dl);

G = greutatea corporală (kg).

ALTE ANEMII MICROCITARE ŞI HIPOCROME LA SUGAR ŞI COPIL

Anemia din inflamaţii cronice, infecţii cronice şi boli neoplazice

Infecţiile, inflamaţiile cronice şi unele boli neoplazice (tabelul 13.XIV) realizează:

– fie o anemie microcitară, hipocromă şi hiporegenerativă;

– fie o anemie normocromă, normocitară, hiporegenerativă.

Mecanismul primului tip de anemie este reprezentat de perturbarea utilizării fierului blocat în macrofagele medulare („deturnarea fierului"); sediul anomaliei de transfer al fierului este situat la nivelul schimburilor între macrofagele medulare (încărcate cu fier) şi eritroblaştii medulari (săraci, în general, în granule de hemosiderină, numărul sideroblaştilor în măduva osoasă fiind scăzut).

În al doilea caz, intervine, predominant, scăderea secreţiei de eritropoietină.

TABELUL 13.XIV

ETIOLOGIA ANEMIILOR REALIZATE PRIN DETURNAREA FIERULUI

1. Infecţiile bacteriene cronice:
   - Bronşiectazia
   - Osteomielita cronică

TABELUL 13.XIV (continuare)

- Endocardita bacteriană
- Pielonefrita cronică
- Tuberculoza

2. Bolile inflamatorii cronice:
   - Reumatismul articular acut
   - Artitele juvenile
   - Bolile inflamatorii cronice intestinale (boala Crohn, rectocolita ulcerohemoragică)
   - Lupusul eritematos sistemic şi alte vasculite imune
   - Sarcoidoza
3. Bolile neoplazice:
   - Boala Hodgkin
   - Tumorile solide

Clinic, se notează prezenţa sindromului anemic şi semnele bolii de bază, acestea din urmă dominând tabloul clinic.

Paraclinic, este prezent un sindrom inflamator biologic, cel mai frecvent intens şi cronic.

Sideremia este normală sau crescută. Valorile transferinei serice sunt în limite normale, în timp ce CTLF este normală sau scăzută, iar coeficientul de saturaţie al transferinei este normal sau crescut. Feritina serică are, de obicei, valori crescute. O carenţă de fier asociată este de suspectat când feritina serică are valori sub 50 µg/dl; în aceste cazuri mielograma cu coloraţie Perls evidenţiază şi sărăcia rezervelor medulare de fier.

Măduva osoasă are o celularitate normală, cu hiperplazie eritroblastică, dar eritroblaştii sunt maturi, slab încărcaţi cu hemoglobină.

Evoluţia anemiei depinde de durata şi severitatea bolii de bază; reversibilitatea ei este totală odată cu vindecarea bolii cauzale.

Tratamentul este, în principal, etiologic. Transfuziile de masă eritrocitară corectează temporar anemia şi sunt indicate când hemoglobina circulantă are valori sub 7 g/dl şi – în special – preoperator. Administrarea de fier este, în general, ineficientă.

Anemia din intoxicaţiile cu plumb

Saturnismul realizează o anemie microcitară şi, în special, hipocromă, hiporegenerativă, rezistentă la terapia cu fier. Prezenţa punctaţiilor bazofile grosolane în eritrocite este foarte caracteristică.

Patogenic, intoxicaţia cu plumb duce la inhibiţia sintezei hemului şi scurtarea duratei de viaţă a eritrocitelor (hemoliza). Frecvent, este asociată şi o carenţă marţială.

Tabloul clinic este compus din semne digestive (colici abdominale, constipaţie, uneori pica), semne neurologice (tulburări de comportament şi – în special – encefalopatie acută hipertensivă şi convulsivantă), manifestări renale (tubulopatie toxică) şi manifestări scheletice (radiologic: benzi dense metafizare).

Diagnosticul etiologic este stabilit pe baza valorilor foarte crescute ale protoporfirinelor eritrocitare şi – îndeosebi – prin valorile crescute ale plumbemiei şi plumburiei.

Tratamentul constituie o urgenţă şi constă din administrarea de chelatori: EDTA (1000 mg/m^2/zi, în perfuzie endovenoasă continuă, timp de 5 zile) şi BAL 300 mg/m^2/zi, în 4-6 injecţii i.m. zilnice, timp de 5 zile.

Atransferinemia congenitală

Este o afecţiune ereditară foarte rară. Caracteristică pentru această boală este scăderea transferinei la aproximativ 1% din valorile normale şi, chiar, absenţa ei în plasmă. Transferina (siderofilina) este o proteină (β-globulină) transportoare a fierului în organism; ea are mai mult rolul de „agent distribuitor" al fierului, pe care îl cedează eritroblaştilor medulari.

Patogenic, consecinţele absenţei transferinei plasmatice se reflectă asupra sideremiei şi utilizării fierului de către eritroblaşti. Hemoglobinosinteza nu mai este posibilă, fierul fixându-se în organele de depozit (supraîncărcare cu fier a ficatului, splinei, miocardului, rinichilor, pancreasului, tiroidei).

Clinic, bolnavii prezintă hepatosplenomegalie şi sindrom anemic sever.

Paraclinic, se remarcă prezenţa unei anemii hipocrome, microcitară, severă, rezistentă la terapia marţială, sideremie foarte scăzută (sub 30 µg/dl) şi capacitate latentă de fixare a siderofilinei foarte scăzută. Mielograma evidenţiază hiperplazie eritroblastică, cu absenţa totală a sideroblaştilor şi a granulelor de siderină din macrofage. Puncţia biopsie hepatică evidenţiază hemosideroză secundară. Explorarea izotopică (^{59}Fe) demonstrează faptul că injectarea substanţei radioactive este urmată de dispariţia rapidă a radioizotopului din circulaţie, cu fixarea sa în ficat şi splină; captarea la nivelul măduvei osoase şi încorporarea izotopului în hematii sunt foarte scăzute.

Evoluţia afecţiunii este cronică, severă, către ciroză hepatică.

Tratamentul constă în administrarea de plasmă, care conţine transferină; el corectează sideremia, dar agravează hemocromatoza, grăbind sfârşitul letal.

Hipotransferinemii secundare se întâlnesc în afecţiunile caracterizate prin pierderi de transferină, împreună cu alte proteine plasmatice (sindromul nefrotic, enteropatii exsudative).

Sindromul Shahidi-Diamond (anomalia congenitală a transferului fierului de pe transferina la nivelul eritroblaştilor)

Este o afecţiune extrem de rară. Perturbarea transferului fierului de pe transferină este cauza unei anemii hipocrome şi microcitare similare aceleia din carenţa martială, de care diferă prin sideremia crescută, CTLF normală sau crescută. Sideroblaştii lipsesc în măduva osoasă, dar fierul nu este depus în celulele reticulare medulare şi în celulele Kupffer, ci în hepatocite.

Clinic, bolnavii prezintă hepatomegalie prin depunere de fier. Natura exactă a defectului de transfer nu este cunoscută.

Anemii prin sechestrarea focală (tisulară) a fierului

În această categorie de anemii hipocrome hiposideremice se includ: hemosiderozele pulmonare (hemosideroza pulmonară idiopatică şi hemosiderozele pulmonare secundare), sindromul Goodpasture şi hemoglobinuria paroxistică nocturnă. Se caracterizează prin deturnarea fierului de la destinaţia sa principală – hemoglobinosinteza – prin fixarea sa tisulară (în afara sistemului reticuloendotelial!), de unde nu poate fi reutilizat.

Tratamentul este suportiv (transfuzii de masă eritrocitară), etiopatogenic şi substitutiv (terapie martială).

Anemii sideroblastice (anemii sideroacrestice)

Constituie un grup heterogen de anemii rare, microcitare şi hipocrome, hiporegenerative, secundare unei eritropoieze ineficiente. Defectul de bază poate fi o anomalie a metabolismului fierului sau o anomalie a metabolismului hemului.

Etiologic, se disting anemii sideroblastice congenitale şi anemii sideroblastice dobândite (tabelul 13.XV).

TABELUL 13.XV

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A ANEMIILOR SIDEROBLASTICE

1. Formele ereditare:
   - Forma cu transmisie recesivă legată de sex
   - Forma cu transmisie recesiv autozomală (piridoxino-sensibilă)
2. Formele dobândite:
   A. Secundare:
      a. Medicamentoase/toxice:
         - Tuberculostaticele: izoniazida, cicloserina
         - Cloramfenicolul
         - Intoxicaţia cronică cu plumb
         - Citotoxicele-imunosupresivele: azot-mustar, azatioprina
      b. Boli hematologice:
         - Leucemiile
         - Policitemia vera
         - Limfoamele maligne hodgkiniene şi non-hodgkiniene
      c. Boli cronice inflamatorii:
         - Artritele juvenile
         - Poliarterita nodoasă
      d. Infecţii cronice
   B. Idiopatice (forme piridoxino-sensibile şi piridoxino-rezistente)

Anemii sideroblastice congenitale

Cel mai frecvent, transmiterea ereditară este recesivă, X-linkată. Vârsta debutului este variabilă – din perioada neonatală şi până la vârsta de 7-8 ani. Anemia se instalează progresiv şi există o hemoliză asociată, de intensitate variabilă. Hepatosplenomegalia moderată este obişnuită. Secundar, se poate nota neutropenie şi trombocitopenie.

Examenul măduvei osoase demonstrează hiperplazie eritroblastică, diseritropoieză şi – uneori – dismielopoieză. Coloraţia Perls evidenţiază existenţa unor depozite de fier depuse specific, în mitocondriile perinucleare, care dă aspectul de *sideroblaşti în inel.* Sideremia este crescută, în timp ce protoporfirinele eritrocitare libere sunt în limite normale. S-a postulat un deficit enzimatic (deficit de ALA-sintetază)[1].

Cariotipul medular evidenţiază hipodiploidie sau monosomie parţială a cromozomilor 5 şi 7.

Evolutiv, se remarcă riscul de apariţie a leucemiilor acute mieloblastice.

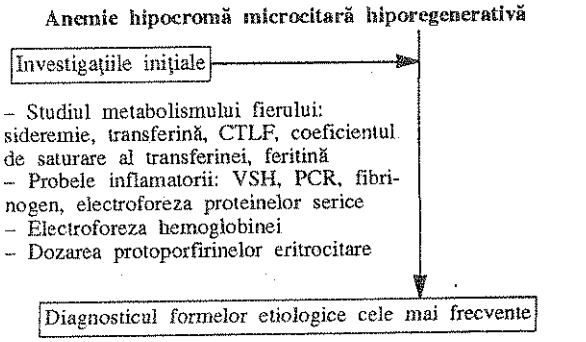
[1] ALA-sintetază – sintetaza acidului Δ-aminolevulinic.

Tratamentul este simptomatic şi constă în transfuzii repetate de masă eritrocitară, cu prevenirea supraîncărcării cu fier (terapie chelatoare).

Unele anemii sideroblastice răspund la terapia cu piridoxină (200-500 mg/zi), deşi nu au fost semnalate anomalii ale metabolismului triptofanului şi nu sunt prezente semne de deficit de vitamina B_6.

O altă formă de anemie sideroblastică congenitală refractară la terapie se asociază cu vacuolizarea precursorilor din măduva osoasă şi cu disfuncţie pancreatică endocrină (sindrom Pearson).

Demersul diagnostic în anemiile hipocrome microcitare hiporegenerative la copil este prezentat în fig. 13.5 şi 13.6.



Bilanţul marţial	*Alte investigaţii*	*Diagnosticul etiologic*
Hiposideremie Transferina serică ↑ Coeficientul de saturare al transferinei ↓ Feritina ↓	În funcţie de etiologia carenţei de fier	**Anemie prin carenţă de fier**
Transferina serică N Coeficientul de saturare al transferinei N Feritina N sau ↑	Prezenţa elementelor sindromului inflamator	**Anemia din inflamaţiile cronice şi neoplazii**
Normo-hipersideremie Transferina serică N Coeficientul de saturare al transferinei N Feritina N sau ↑	Examenul frotiului SP: hematii în semn de tras la ţintă Electroforeza Hb anormală	**Sindroamele talasemice**
	Protoporfirinele eritrocitare mult crescute Plumbemia crescută Plumburia provocată Punctaţii bazofile grosolane în eritrocite	**Saturnismul**

Fig. 13.5 – Diagnosticul etiologic în anemiile hipocrome microcitare hiporegenerative. SP, sânge periferic.

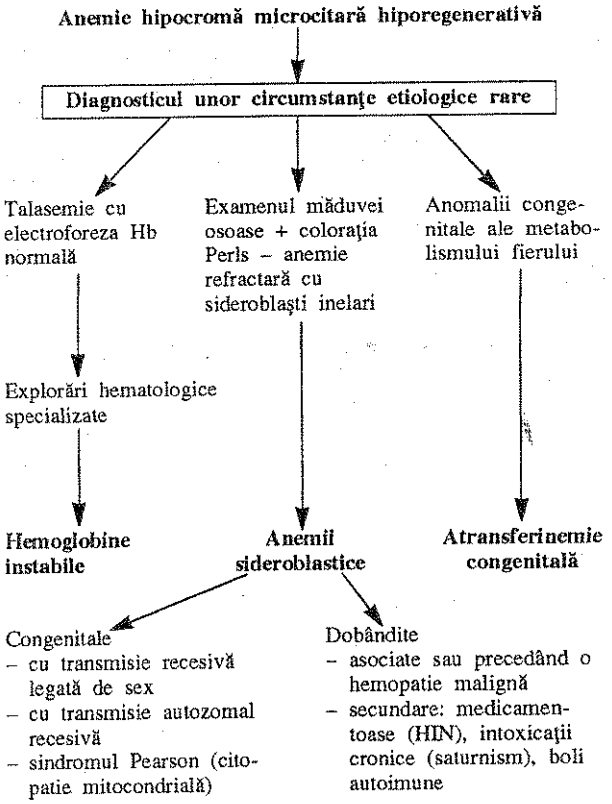


Fig. 13.6 – Diagnosticul etiologic în anemiile hipocrome microcitare hiporegenerative (continuare).

ANEMII NORMOCITARE/MACROCITARE HIPOREGENERATIVE

Anemii eritroblastopenice

Sunt definite prin prezenţa unei serii eritroblastice în măduva osoasă foarte slab reprezentate.

Eritroblastopenia congenitală (anemia Blackfan-Diamond)

Este o anemie rară, obişnuit manifestă la vârsta de sugar.

Etiologic, în cazurile familiale există o anomalie genetică, cu transmisie autozomal recesivă. Unele cazuri sunt asociate cu o anomalie încă neclară a metabolismului triptofanului.

Clinic, 50% din bolnavi prezintă paloare încă din primele zile de viaţă; hematopoieza este însă adecvată în viaţa fetală. Anemia severă devine evidentă, obişnuit, la vârsta de 2-6 luni de viaţă extrauterină. În absenţa tratamentului, anemia progresează spre insuficienţă cardiacă şi deces. Hepatosplenomegalia este, iniţial, absentă. În 10-20% din cazuri se asociază anomalii congenitale: fenotip Turner (sindrom Noonan), police trifalangian ş.a.

Paraclinic, hemograma evidenţiază o anemie severă, normocromă şi – obişnuit – macrocitară; reticulocitele au valori scăzute. Iniţial, se pot nota trombocitoză şi, uneori, neutropenie.

Dozările enzimelor eritrocitare relevă un profil similar cu acela al eritrocitelor „tinere".

Electroforeza hemoglobinei demonstrează un nivel de HbF crescut pentru vârstă.

Serologia eritrocitară pune în evidenţă prezenţa antigenului fetal i.

Eritropoietina sanguină şi cea urinară au niveluri foarte crescute.

Examenul măduvei osoase are valoare deosebită pentru diagnostic, evidenţiind reducerea marcată a precursorilor eritrocitari (raportul serie granulocitară/serie eritropoietică: 10-200/1!). Uneori, seria eritroblastică este reprezentată doar de câţiva normoblaşti. Restul seriilor hematopoietice sunt normale. Culturile celulare din măduva osoasă demonstrează prezenţa unui număr scăzut de CFU-E şi BFU-E; în unele cazuri, preincubarea celulelor din măduva osoasă cu anticorpi faţă de celulele T a condus la restabilirea maturaţiei normale a seriei eritropoietice, ceea ce – cel puţin pentru aceste situaţii – a impus ipoteza patogenică a prezenţei unui factor inhibitor de origine limfocitară al eritropoiezei.

Durata de viaţă a eritrocitelor este normală; sideremia şi CTLF sunt crescute.

Diagnosticul diferenţial se face cu:

– anemia din perioada de convalescenţă a bolii hemolitice neonatale – în care poate exista o perioadă de eritropoieză marcat redusă; obişnuit eritropoieza se reia la 5-8 săptămâni de viaţă;

– crizele aplastice care complică anemiile hemolitice congenitale (în multe cazuri, este implicată etiologic infecţia cu parvovirus B19);

– eritroblastopenia acută tranzitorie, cu debut mai tardiv şi care are un profil enzimatic diferit.

Tratamentul constă în:

– Administrarea de transfuzii de masă eritrocitară, când anemia devine severă (Hb < 7 g/dl), preferabil cu masă eritrocitară proaspătă.

– Corticoterapia este eficientă când este introdusă precoce. Iniţial, sunt necesare doze mari (prednison 2-4 mg/kg/zi). Eficienţa corticoterapiei este demonstrată prin apariţia precursorilor eritrocitari în măduva osoasă la 1-3 săptămâni de la debutul terapiei, prin reticulocitoză şi prin normalizarea hemoglobinei circulante la 4-6 săptămâni de la iniţierea terapiei.

După obţinerea efectului terapeutic, dozele se reduc progresiv până la doza minimă eficientă; frecvent, aceasta este de ordinul a 2,5-5 mg prednison/zi, neafectând creşterea şi neproducând efecte secundare notabile. Poate fi eficient şi tratamentul alternativ, sau timp de 3-4 zile consecutive pe săptămână. Periodic, corticoterapia trebuie întreruptă, pentru a determina în ce măsură copilul este corticodependent; cei mai mulţi bolnavi corticosensibili depăşesc – în ultimă instanţă – corticodependenţa.

Aproximativ 10-15% din bolnavi nu răspund la corticoterapie, necesitând tratament transfuzional cronic (transfuzii de masă eritrocitară la intervale regulate, de 4-8 săptămâni).

În cazurile refractare, cu evidenţierea acţiunii inhibitorii a limfocitelor T asupra eritropoiezei, s-a încercat terapia cu ciclosporina A.

– Rolul transplantului allogenic de măduvă osoasă nu a fost încă definit clar în această boală.

Evoluţia şi prognosticul anemiilor eritroblastopenice sunt marcate de faptul că – uneori – sunt posibile remisiuni spontane, chiar la copiii refractari la corticoterapie. Corticoterapia aduce cel mai însemnat procent de remisiuni. Dacă, sub corticoterapie, evoluţia nu este favorabilă, supravieţuirea bolnavilor este dependentă de tratamentul transfuzional cronic. Acesta implică o serie de complicaţii, dintre care unele sunt redutabile: hemosideroza (manifestată prin hepatosplenomegalie, hipersplenism, afectarea creşterii staturoponderale, retard pubertar, diabet zaharat) şi cardiomiopatia datorată ischemiei cronice şi supraîncărcării cu fier. Ultima se manifestă prin tulburări de ritm şi insuficienţă cardiacă congestivă cronică, care conduc spre deces, obişnuit în a 2-a decadă de viaţă, în absenţa tratamentului chelator adecvat.

Eritroblastopenia tranzitorie a copilului (ETC)

Este caracterizată prin prezenţa unei anemii hiporegenerative severe, reversibilă, afectând de obicei

copiii cu vârstă între 6 luni şi 5 ani, anterior normali hematologic.

Tabloul clinic este dominat de sindromul anemic sever, cu instalare progresivă.

Paraclinic, hemograma demonstrează prezenţa unei anemii normocitare / normocrome, cu reticulocitopenie şi neînsoţită de alte anomalii în sângele periferic. Sideremia este crescută, iar CTLF este scăzută. Nivelurile de HbF sunt normale. Profilul enzimatic eritrocitar – spre deosebire de anemia eritroblastopenică – demonstrează un profil de eritrocit „îmbătrânit". Examenul măduvei osoase evidenţiază scăderea marcată a precursorilor eritrocitari, iar culturile din măduva osoasă sugerează cel puţin două mecanisme patogenice:

a) în unele cazuri, este prezent un inhibitor seric al celulelor suşe orientate spre seria eritropoietică; se crede că este vorba de o boală autoimună, celula ţintă fiind precursorii eritrocitari;

b) în alte cazuri, s-au demonstrat anomalii intrinseci ale celulelor stem orientate spre seria eritropoietică (anomalii numerice sau ale răspunsului la eritropoietină).

Evoluţia este caracterizată prin prezenţa remisiunilor spontane.

Tratamentul constă doar în transfuzia cu masă eritrocitară, necesară până la obţinerea remisiunii spontane.

Eritroblastopenii câştigate

Etiologia acestor anemii normocitare/normocrome hiporegenerative este neclară în majoritatea cazurilor (forme idiopatice). Există însă şi forme secundare realizate prin mecanisme diverse.

• **Eritroblastopenia câştigată asociată cu timom.** Este întâlnită în special la adult şi – excepţional – la copil.

• **Eritroblastopeniile (auto-)imune.** S-a demonstrat, în unele cazuri, prezenţa anticorpilor antieritropoietină, a anticorpilor antieritroblast sau prezenţa în plasmă a unor inhibitori în sinteza hemului. La adulţi, s-a evidenţiat, punctual, prezenţa unui mecanism autoimun mediat de anticorpi şi dependent de complement.

Corolarul practic îl constituie indicaţia – sub formă de tratament de probă – a corticoterapiei în toate cazurile cronice. Medicaţia citotoxică/imunosupresivă (ciclofosfamidă, azatioprină) este rezervată cazurilor în care s-a demonstrat eşecul corticoterapiei.

• **Eritroblastopeniile toxice.** Dozele mari de cloramfenicol[1] pot inhiba eritropoieza, rezultând o anemie hiporegenerativă, cu reticulocitopenie, hipoplazia seriei eritroblastice în măduva osoasă şi prezenţa de pronormoblaşti vacuolaţi în măduva osoasă. În general, această eritroblastopenie este reversibilă.

• **Eritroblastopeniile de cauză infecţioasă.** Infecţiile virale, îndeosebi cu parvovirus B19, produc episoade de insuficienţă acută a eritropoiezei. Tabloul hematologic se caracterizează prin anemie normocromă, normocitară, cu reticulocitopenie marcată (0,1%), sideremie crescută şi reducerea marcată a precursorilor eritrocitari în măduva osoasă. În general, aceste episoade eritroblastopenice sunt autolimitate (10-14 zile) şi fără consecinţe severe la copilul la care eritrocitele au o durată de viaţă normală.

La bolnavii cu anemie hemolitică cronică însă, se poate instala o anemie hiporegenerativă severă (exemplu: crizele aplastice Owren-Gasser din sferocitozele ereditare).

Diagnosticul diferenţial al anemiilor normocitare/macrocitare hiporegenerative este prezentat în tabelul 13.XVI.

TABELUL 13.XVI

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL ANEMIILOR NORMOCITARE/MACROCITARE HIPOREGENERATIVE

Etapele diagnosticului
1. Excluderea macrocitozelor neînsoţite de anemie
– hepatopatii
– hipotiroidism
– trisomia 21
– „marile reticulocitoze" (boala hemolitică compensată; este vorba de o falsă macrocitoză prin creşterea VEM, datorită taliei mari a reticulocitelor)
2. Excluderea anemiilor hiporegenerative de cauză nonhematologică (cel mai frecvent, normocitare şi normocrome)
– inflamaţii cronice
– insuficienţă renală cronică
– endocrinopatii (hipotiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipogonadism, hipopituitarism)
3. Diagnosticul diferenţial al anemiilor normocitare/macrocitare, hiporegenerative, de cauză hematologică
Se face prin examenul măduvei osoase
3.1. Măduva osoasă eritroblastopenică

[1] Constituie toxicitatea dependentă de doză a cloramfenicolului, diferită de reacţia idiosincrazică (a se vedea şi aplaziile medulare).

- Anemia Blackfan-Diamond
- Eritroblastopenia tranzitorie
- Eritroblastopenia acută în infecţia cu parvovirus B19
- Eritroblastopeniile toxice

3.2. Măduva osoasă megaloblastică
- Carenţa de folaţi sau de vitamina B_{12}
- Malabsorbţia vitaminei B_{12} sau a folaţilor
- Anomalii congenitale ale metabolitilor folaţilor sau vitaminei B_{12}
- Consum exagerat de folaţi pentru eritropoieză
- Anemia megaloblastică tiamino-dependentă
- Sindromul Pearson
- Anomaliile de sinteză a acizilor nucleici (aciduria orotică şi sindromul Lesch-Nyhan)

3.3. Măduva osoasă eritroblastică şi diseritropoietică
- Diseritropoiezele congenitale (tipurile I, II şi III)
- Eritroporfiria congenitală
- Anemiile sideroblastice congenitale sau câştigate
- Mielodisplazii

3.4. Măduva osoasă hipoplazică sau deşertică[1]
- Aplazii medulare congenitale sau câstigate
- Mielofibroza acută: LAM-M7
- Osteopetroza

3.5. Măduva osoasă invadată
- Hemopatii maligne (leucemii acute, limfoame maligne non-hodgkiniene, boală Hodgkin)
- Tumori solide (neuroblastom, sarcom Ewing, rabdomiosarcom)
- Hemofagocitoza (sindromul de activare macrofagică)

3.6. Măduva osoasă necaracteristică
- Hemoglobine cu afinitate scăzută pentru oxigen
- Anemii prin cauze multiple

[1] Necesită confirmare prin *biopsie* osteomedulară.

APLAZII MEDULARE

Termenul de aplazie medulară defineşte un grup de boli – congenitale sau dobândite – caracterizate prin insuficienţă globală a hematopoiezei, prin afectarea globală a precursorilor hematopoietici din măduva osoasă.

Mecanisme de producere. Aplaziile medulare pot fi consecinţa a 4 categorii de mecanisme patogenice:

- anomalii intrinseci ale celulelor stem hematopoietice (deficit, epuizare, distrugere);
- anomalii de reglare a hematopoiezei (deficitul/defectul factorilor de creştere hematopoietici, al citokinelor şi/sau al interacţiunilor între diferitele celule medulare);
- afectarea micromediului medular, inclusiv înlocuirea ţesutului medular cu elemente ale altor ţesuturi, cu excepţia celulelor neoplazice;
- invazia măduvei osoase de către ţesuturi neoplazice.

Etiologie. Este prezentată în tabelul 13.XVII.

TABELUL 13.XVII

ETIOLOGIA APLAZIILOR MEDULARE LA COPIL

1. Aplazii medulare congenitale
   1.1. Aplazii medulare congenitale propriu-zise
   - Aplazia medulară congenitală (Fanconi)
   - Diskeratoza congenitală (sindromul Zinsser-Engman-Cole)
   - Disgenezia reticulară

   1.2. Sindroame hematologice congenitale, care pot evolua spre o aplazie medulară
   - Sindromul Shwachman
   - Amegacariocitoza asociată cu aplazia radiusului (sindromul TAR)

   1.3. Sindroame nonhematologice congenitale, care pot asocia în evoluţie şi o aplazie medulară
   - Trisomia 21
   - Sindromul Seckel
   - Sindromul Dubowitz
   - Sindromul Pearson

2. Aplazii medulare câstigate
   2.1. De cauze toxice
   - Prin toxicitate directă asupra celulelor stem din MO: benzen, radiaţii ionizante, chimioterapie
   - Prin mecanism idiosincrazic (cloramfenicolul, unele antiepileptice, AINS, sărurile de aur)

   2.2. Aplaziile medulare postvirale
   - Virusuri hepatitice: VHB, VHC[1]
   - Virus citomegalic, virus Epstein-Bar, HIV, virus urlian, parvovirusuri

   2.3. De cauze imunologice
   - Fasciita cu eozinofile (sindromul Schulmann)
   - Disgamaglobulinemiile
   - Bolile autoimune severe

   2.4. Cauze hematologice
   - Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
   - Aplaziile medulare preleucemice

   2.5. Aplaziile medulare idiopatice[2]

[1] Sunt implicate mecanisme autoimune declanşate de infecţii.
[2] Cele mai frecvente, peste 50% din aplaziile medulare câştigate.

Tablou clinic. Toleranţa şi manifestările clinice sunt în funcţie de intensitatea pancitopeniei: sindrom anemic, sindrom hemoragic (secundar trombocitopeniei) şi complicaţii infecţioase datorate neutropeniei. În mod caracteristic, lipseşte sindromul tumoral (sindromul infiltrativ visceral).

Examene paraclinice. *Hemograma.* Demonstrează prezenţa anemiei normocrome, normocitară (uneori

macrocitară), hiporegenerativă, a leuconeutropeniei şi trombocitopeniei.

Examenul măduvei osoase. În aplaziile medulare, măduva osoasă este hipoplazică, seriile hematopoietice normale fiind slab reprezentate. Ţesutul gras medular este în cantitate crescută. De asemenea, pot predomina celulele reticulare, limfocitele, plasmocitele, mastocitele sau eozinofilele. Este importantă afirmarea absenţei invaziei măduvei osoase de către celule blastice sau alte celule neoplazice. Pentru afirmarea corectă a diagnosticului, biopsia osoasă este indispensabilă.

Examenele pentru diagnosticul clinic. Uneori, practicarea acestora este orientată de contextul clinic de apariţie a aplaziei medulare (antecedentele familiale, contactul cu toxice, medicamente, hepatita acută virală recentă sau unele anomalii clinice specifice depistate la examenul clinic, ca în cazul malformaţiilor asociate aplaziilor medulare congenitale).

Trebuie, de asemenea, practicate sistematic cariotipul medular, testul HAM, examenele serologice virale şi alte examene sugerate de datele examenului clinic.

Culturile din măduva osoasă sunt rareori necesare în practica de rutină.

Aplazii medulare congenitale

Aplazia medulară congenitală Fanconi

Este cea mai frecventă dintre aplaziile congenitale. Este o boală familială, ereditară, cu transmisie autozomal recesivă şi penetranţă variabilă (expresia genotipului poate fi modificată de alţi factori genetici sau de mediu). Starea de heterozigot este apreciată a avea o frecvenţă de 1/100-1/300 în populaţia generală. Boala afectează, totuşi, mai frecvent sexul masculin.

Etiopatogenic, este implicat un deficit ereditar al mecanismului de reparare al ADN la nivelul tuturor celulelor. Această deficienţă este cauza aplaziei medulare, a anomaliilor asociate, ca şi a anomaliilor cariotipului demonstrate în această boală.

Clinic, primele manifestări hematologice se notează – în medie – între 1,5 şi 22 ani, dar diagnosticul este posibil atât în perioada de nou-născut, cât şi la vârsta de adult. La debut, se notează mai frecvent manifestări datorate trombocitopeniei (echimoze, purpură) sau neutropeniei (complicaţii infecţioase); în timp se instalează şi sindromul anemic, de severitate variabilă.

Anomaliile congenitale asociate sunt prezente la 2/3 din cazuri şi divers asociate:

- hipostatură, retard al creşterii (datorată unui deficit de STH la unii bolnavi);
- microcefalie, cel mai frecvent fără întârziere psihomotorie asociată;
- facies particular (triunghiular, cu micrognatism, epicantus, strabism);
- anomalii cutanate: zone depigmentate, pete café au lait, coloraţie brună a pielii;
- anomalii ale coloanei vertebrale şi ale altor segmente ale scheletului, în special ale radiusului (hipoplazie tenară, malformaţii ale policelui, absenţa radiusului ş.a.);
- hipogonadism, retard pubertar;
- alte malformaţii organice: cardiovasculare (frecvente), renale (frecvente), oculare (microftalmie).

Examene paraclinice: au valoare deosebită pentru diagnostic:

Examenul sângelui periferic, care relevă pancitopenia; anemia este, de obicei, macrocitară (VEM = 95-105 fl); macrocitoza poate preceda anemia;

Examenul măduvei osaose este caracterizat prin hipocelularitate, toate seriile hematopoietice fiind slab reprezentate; ţesutul gras medular este în cantitate crescută şi pot predomina celulele reticulare, plasmocitele şi mastocitele.

Electroforeza hemoglobinei demonstrează creşterea HbF la valori de 5-15% şi care poate antedata dezvoltarea aplaziei medulare. Testul Kleinhauer-Betke evidenţiază distribuţia parcelară a HbF la nivelul eritrocitelor.

Cariotipul medular are valoare deosebită pentru diagnosticul etiologic, evidenţiind rupturile cromozomiale spontane sau – mai ales – provocate de contactul cu un agent alchilant in vitro. Şi în limfocitele din sângele periferic se evidenţiază un procentaj crescut de rupturi cromozomiale (10-70%), rearanjamente, schimburi între cromatide şi endoreduplicaţii. În general, anomaliile cromozomiale precedă apariţia aplaziei medulare.

Diagnosticul etiologic se stabileşte prin practicarea sistematică a examenelor complementare pentru decelarea anomaliilor asociate evocatoare (radiografie de schelet, echografie renală, examen oftalmologic ş.a).

Diagnosticul prenatal este posibil fie prin studiul cariotipului fetal, fie – în cazul în care familia a fost deja studiată cu mijloacele biologiei moleculare – prin evidenţierea modificărilor specifice ale genelor.

Evoluţia se face, de regulă, spre agravarea aplaziei medulare; înainte de introducerea terapiei androgenice, evoluţia era constant spre deces în a 2-a decadă de viaţă prin hemoragie, infecţii sau complicaţii ale terapiei transfuzionale cronice.

Este de notat, de asemenea, complicarea cu o leucemie acută nonlimfoblastică, cu evoluţie cel mai frecvent mortală (în 10-30% din cazuri). La vârsta de adult, există un risc crescut pentru apariţia cancerelor epidermice.

Alte apalzii medulare congenitale

• Diskeratoza congenitală (boala Zinsser-Engman-Cole) este o formă de aplazie medulară congenitală mai rară decât precedenta.

Clinic, asociază:

– displazie ectodermală cu afectare cutanată (hiperpigmentare reticulară), a fanerelor (distrofie unghеală) şi a mucoaselor (leucoplazii);

– hipostatură;

– aplazie medulară, la 50% din bolnavi şi debutând în jurul vârstei de 15 ani.

Absenţa anomaliilor scheletice şi viscerale constituie elementul de diferenţiere faţă de anemia Fanconi.

Şi în diskeratoza congenitală se notează un risc crescut de dezvoltare a cancerelor.

• Sindromul Secket este foarte rar, asociind, clinic, hipostatură, microcefalie, facies particular (nanismul „cu cap de pasăre"), retard intelectual şi evoluţie spre aplazie medulară (în 25% din cazuri).

• Sindromul Shwachman este caracterizat clinic prin insuficienţă pancreatică exocrină, neutropenie şi evoluţie spre aplazie medulară în 25% din cazuri.

Aplazii medulare câştigate

Clinic, debutul acestora se face, obişnuit, prin sângerări datorate trombocitopeniei, instalându-se apoi sindromul anemic şi complicaţiile legate de neutropenie. Absenţa adenopatiilor şi a hepatosplenomegaliei este un semn important distinctiv faţă de neoplaziile hematologice.

Examene complementare: au importanţă pentru diagnostic:

• examenul sângelui periferic, care demonstrează o pancitopenie severă;

• examenul măduvei osoase, care evidenţiază o celularitate globală scăzută („măduvă deşertică"), cu creşterea ţesutului adipos, predominanţa limfocitelor, plasmocitelor, a celulelor reticulare şi – uneori – prezenţa zonelor de necroză hemoragică;

• culturile din măduva osoasă, cu reducerea marcată a precursorilor eritrocitari şi ai granulocitelor;

• cariotipul medular normal (ca şi cariotipul efectuat în limfocitele din sângele periferic).

Hemoglobina F poate fi uşor crescută (peste 2%). La unii bolnavi, este posibilă demonstrarea prezenţei limfocitelor T supresoare active în împiedicarea creşterii coloniilor eritroide şi granulocitare în culturile celulare din măduva osoasă.

Variante etiologice de aplazii medulare câştigate

• **Aplazii medulare de cauze toxic-medicamentoase.** Cloramfenicolul este responsabil de peste 50% din aplaziile medulare toxice, conform unor statistici. Alte medicamente implicate sunt sulfamidele, fenilbutazona, unele anticonvulsivante şi sărurile de aur.

Aplaziile medulare toxice pot fi realizate prin două categorii de mecanisme:

– mecanism idiosincrazic, independent de doză, implicat în cazul a 1/24 000-1/60 000 din persoanele care au primit cloramfenicol.

Se realizează o aplazie medulară severă (cu zone necrotic-hemoragice în măduva osoasă) şi ireversibilă. Nu există alt tratament, cu excepţia transplantului de măduvă osoasă;

– mecanism dependent de doză, care intervine în cazul radiaţiilor ionizante, al drogurilor citostatice şi al unor solvenţi organici, ca benzenul.

• **Aplazii medulare posthepatitice.** Obişnuit, este vorba de HVC, dar aplazii medulare pot surveni în orice tip de hepatită. Frecvent, se realizează aplazii medulare severe. Patogenetic, este implicat un mecanism autoimun declanşat de infecţia virală; pot exista răspunsuri terapeutice notabile la terapia imunosupresivă.

• **Aplazii medulare din infecţiile bacteriene severe.** În infecţiile bacteriene severe (inclusiv în infecţia tuberculoasă severă) se poate nota apariţia aplaziilor medulare, dar legătura etiopatogenică este mai puţin clară în prezent.

• **Aplazii medulare autoimune.** Pot fi realizate în contextul unei boli autoimune cunoscute (de exemplu, LES), dar şi în absenţa unui context de boală autoimună, ceea ce justifică încercarea terapiei imunosupresive în cazul oricărei aplazii medulare idiopatice.

Prognosticul aplaziilor medulare câştigate. Prognosticul este grav, chiar în condiţiile unei terapii suportive adecvate. 2/3 din bolnavi decedează în primele 6 luni de la diagnostic şi vindecările spontane se înregistrează doar în 10-20% din cazuri. În cazurile cu evoluţie mai îndelungată, în absenţa unui efect favorabil al tratamentului imunosupresiv şi în absenţa posibilităţii efectuării unui transplant de celule stem hematopoietice, 1/3 din bolnavi evoluează spre deces – cel mai frecvent prin complicaţii infecţioase – iar restul de 2/3 evoluează subacut. Terapia cu androgeni poate avea succes în aproximativ 50% din aceste ultime cazuri, cu vindecare, dar existând riscul dezvoltării ulterioare a unei leucemii sau a hemoglobinuriei paroxistice nocturne. În restul de 50% din cazuri se înregistrează o evoluţie cronică, cu deces prin septicemie sau complicaţii hemoragice, în intervale de timp de până la câţiva ani de la debut. În general, prin terapia cu androgeni şi corticoizi se obţin doar rezultate modeste sau nule în aplaziile medulare câştigate.

Tratamentul aplaziilor medulare

• **Tratamentul substitutiv:**

Transfuziile de sânge/preparatele de sânge. În funcţie şi de toleranţa clinică, indicaţia tratamentului substitutiv este reprezentată de o valoare a hemoglobinei circulante sub 7 g/dl şi pentru un număr de trombocite < 10 000 /µl, în prezenţa sindromului hemoragic. Tratamentul transfuzional este grevat de riscul important al alloimunizării; în special în cazul plachetelor, transfuziile trebuie utilizate cu parcimonie. În acest sens, o serie de precauţii sunt unanim recomandate:

– Utilizarea de produse de sânge de la donatori fenotipic compatibili, deleucocitizate (filtrate), eventual serologic negative pentru virusul citomegalic.

– Vaccinarea anti-VHB.

– Tratamentul chelator de fier în caz de risc de supraîncărcare marţială.

Profilaxia infecţiilor şi tratamentul puseelor febrile/infecţioase la copilul neutropenic. Copii cu granulocite < 500/µl (ca şi în cazul utilizării terapiei imunosupresive agresive) au indicaţia unei profilaxii antiinfecţioase pe cale orală (ofloxacin – Tarivid® 3 × 200 mg/zi la copilul mare şi amfotericină B suspensie 1 mg/kg/zi, în priză unică).

Bolnavii cu un număr de granulocite < 1 000/µl, care prezintă un puseu febril (≥ 38°C), care nu se datoreşte unor reacţii medicamentoase şi care nu este secundar unui produs de sânge şi/sau care au semne de infecţie trebuie îngrijiţi adecvat:

– Internare obligatorie în spital; examen clinic, cu atenţie pentru zonele posibile porţi de intrare: pielea, mucoasele, sinusurile feţei, cordul/plămânul/abdomenul, regiunea perianală, cateterele venoase etc.

– Explorări etiologice, de urgenţă: cel puţin 2 hemoculturi, urocultură, lavaj bronşic în cazul unui infiltrat pulmonar şi, dacă există posibilităţile tehnice, frotiu şi culturi de la nivelul leziunilor locale, radiografie pulmonară.

– Iniţierea unei terapii antiinfecţioase acoperitoare, parenterală, pe baza criteriilor empirice. Cel mai des, se foloseşte asociaţia iniţială[1]: ceftazidim 50-150 mg/kg/zi în 3 prize i.v., vancomicină 20-40 mg/kg/zi în 4 perfuzii endovenoase scurte de 1 oră şi un aminoglicozid (netilmicină 6-7,5 mg/kg/zi în 3 prize i.v. sau amikacin 15 mg/kg/zi în 2 prize i.v.). Dacă febra şi neutropenia persistă peste 1 săptămână se adaugă un preparat antimicotic: amfotericină B 0,1-0,25 până la 1,5 mg/kg/zi, în perfuzie endovenoasă de 3-4 ore, diluat în glucoză 5%. Terapia antiinfecţioasă va fi modificată în raport de răspunsul clinic şi de datele antibiogramei.

– Administrarea de factori de creştere hematopoietici (G-CSF, Neupogen®= 5-10 µg/kg/zi s.c.).

Proscrierea tuturor medicamentelor cu toxicitate posibilă.

---

[1] Poate fi înlocuită de Tienam® (imipenem/cilastatin) 60 mg/kg/zi în 4 prize i.v. sau Meronem (meropenem) 20 mg/kg/doză i.v. la fiecare 8 ore, ca monoterapie foarte eficientă.

• **Tratamentele etiopatogenice:**

Terapia imunosupresivă. Are indicaţii în special în cazul aplaziilor medulare posthepatitice, al aplaziilor survenite în contextul bolilor autoimune, dar şi al aplaziilor medulare severe idiopatice. Se utilizează:

– Ciclosporina A (CSA) în doză de 3-6 mg/kg/zi p.o.; în caz de răspuns favorabil, trebuie continuată până la normalizarea tabloului sanguin periferic şi – apoi – redusă foarte lent. Ameliorarea hematologică necesită 2-3 luni de terapie, iar durata totală poate fi de 1-2 ani.

– CSA + globulină antitimocitară/antilimfocitară (ATG/ALG, în doză de 0,75 ml/kg/zi, în perfuzie endovenoasă de 8-12 ore pe cateter venos central, timp de 5 zile consecutiv, Z1-Z5).

– CSA + ATG/ALG + metilprednisolon (1 mg/kg i.v. în primele 5 zile, în bolus, cu 30 minute înaintea perfuziei de ATG/ALG, apoi 1 mg/kg/zi p.o. în priză unică până în Z14 şi cu reducerea progresivă a dozelor, până la întrerupere în Z28), în asociere cu factori de creştere (G-CSF[1], 10 μg/kg/zi s.c., Z1-Z90), în formele cele mai severe.

Androgenii. Pot fi activi în aplaziile medulare de toate tipurile, dar în special în anemia Fanconi (răspuns favorabil în 50% din cazuri). Se utilizează în special esterii testosteronului = testosteron propionat 1-2 mg/kg/zi (maximum 60 mg/zi) p.o. sau 400-600 mg i.m. la fiecare 4 săptămâni. Androgenii sintetici (oximetolon – Anapolon®, în doze de 4-5 mg/kg/zi p.o.) au efecte virilizante mai reduse. Răspunsul hematologic devine evident abia după 2-3 luni de tratament şi constă în: creşterea celularităţii medulare, creşterea numărului reticulocitelor şi – apoi – a nivelului hemoglobinei circulante, creşterea leucocitelor (obişnuit, răspuns mai puţin complet) şi, în final, creşterea numărului plachetelor (de asemenea moderată). Pentru obţinerea unui răspuns complet sunt necesare 6-12 luni de tratament.

Complicaţiile androgenoterapiei constau în virilizare (hirsutism, acnee, voce joasă, hipertrofie peniană/clitoridiană), apariţia chisturilor hemoragice hepatice (pelioza hepatică) şi a hepatoamelor maligne.

Terapia androgenică se asociază, obişnuit, cu doze mici de prednison p.o. (5-10 mg/zi) pentru reducerea tendinţei la echimoze, reducerea toxicităţii hepatice şi întârzierea accelerării vârstei osoase.

Când nivelul hemoglobinei ajunge sub tratament la valori normale, se poate tenta scăderea lentă a dozelor de androgeni; mulţi bolnavi necesită însă continuarea terapiei pentru a susţine răspunsul hematologic, în timp ce alţii dezvoltă rezistenţă la terapia androgenică.

Factorii de creştere hematopoietică. Utilizarea rGM-CSF[2] (250 μg/m^2/zi s.c.) pe perioade îndelungate (până la 90 zile) a fost decepţionantă pentru tratamentul de fond. În schimb, factorii de creştere pot fi indicaţi în situaţii deosebite (exemplu, în episoadele de neutropenie severă asociate cu infecţii) şi sunt, în prezent, în componenţa unor scheme terapeutice pentru formele severe şi foarte severe de aplazie medulară, ca agenţi mobilizatori ai celulelor stem proprii.

Transplantul de măduvă osoasă (TMO):

– TMO cu donator HLA compatibil familial constituie, în prezent, indicaţia de elecţie în aplaziile medulare severe. În 60-70% din cazuri TMO este acceptat şi valorile sângelui periferic revin la normal. În formele mai puţin severe, susceptibile de a răspunde la tratamentul imunosupresiv, TMO reprezintă indicaţia de a doua intenţie.

– TMO cu donator histoidentic nonfamilial este grevat de un risc mai mare de eşecuri şi de reacţii adverse.

Pancitopenii datorate înlocuirii măduvei osoase prin ţesut nehematopoietic sau prin invazia măduvei osoase

Astfel de insuficienţe medulare câştigate, pot fi consecinţa unor variate afecţiuni primare.

Neuroblastomul. După cum este cunoscut, neuroblastomul produce, frecvent, metastaze în măduva osoasă (ceea ce constituie şi un criteriu de diagnostic).

Osteopetroza. Se manifestă – frecvent – prin anemie şi trombocitopenie prin sufocarea măduvei osoase cu ţesut osos, ca şi printr-un grad de hipersplenism. Morfologia eritrocitelor în sângele periferic este, frecvent, anormală: eritrocite „în lacrimă", ovalocite, „în picătură"; pot fi prezente şi eritrocite nucleate în sângele periferic. TMO s-a demonstrat a fi eficient în unele cazuri.

Mielofibroza. Este foarte rară la sugar şi copil. Se manifestă prin anemie severă, cu morfologie anormală a leucocitelor („în lacrimă", ovalocite) şi prezenţa de eritrocite nucleate în sângele periferic,

[1] G-CSF – granulocyte colony stimulating factor.

[2] rGM-CSF – granulocyte/macrophage colony stimulating factor obţinut prin tehnologie recombinată.

prin valori crescute ale leucocitelor în sângele periferic (anemie leucoeritroblastică) şi prin hepatosplenomegalie, datorită focarelor de hematopoieză extramedulară. Necesită practicarea biopsiei osteomedulare, puncţia medulară putând fi „albă". Se întâlnesc grade variabile de fibroză (la coloraţia pentru reticulină) şi – frecvent – anomalii de cariotip (trisomie 8, trisomie 9, monosomie 7, complete sau parţiale).

Aplaziile medulare preleucemice. Se caracterizează prin aspect reticular al aspiratului medular iniţial; necesită biopsie osteomedulară, pentru evidenţierea insulelor de infiltraţie blastică. Răspunsul este rapid la corticoterapia de scurtă durată, ceea ce este un alt aspect caracteristic.

Sindroamele hemofagocitice. Sindroamele hemofagocitice familiale sau câştigate (infecţia cu virus citomegalic, cu virus Epstein-Bar) se pot manifesta prin pancitopenie.

• **Limfohistiocitoza familială eritrofagocitică** (Farquar) este o formă caracteristică copilului în vârstă de sub 3 ani. Se manifestă prin febră, anorexie, vărsături, scădere ponderală, iritabilitate şi hepatosplenomegalie. În evoluţie, se instalează limfadenopatii, iar în stadiile finale, afectare hepatică, a SNC şi hemoragii. Histologia ganglionară este caracteristică pentru diagnostic: proliferare histiocitară (histiocite cu caracter benign), cu hemofagocitoză, însoţită iniţial de proliferare şi – în final – de depleţie limfocitară.

• **Histiocitoza sinusală cu limfadenopatie masivă** (boala Rosari-Dorfman) se manifestă prin adenopatii (cel mai frecvent, cervicale) şi prin variate leziuni extranodale (cutanate, nazale, la nivelul cavităţilor paranazale, în ţesuturile moi, orbită, os, glande salivare, SNC). Hepatosplenomegalia este neobişnuită la debut. Se notează şi o tendinţă crescută la manifestări autoimune (AHAI – anemie hemolitică autoimună –, manifestări reumatoide). Biopsia ganglionară are valoare diagnostică, evidenţiind proliferarea histiocitară în sinusurile ganglionare; centrii germinativi reziduali sunt hiperplazici. Pot exista arii de necroză ganglionară, iar capsula ganglionului este îngroşată, fibroasă. Limfofagocitoza este caracteristică.

SINDROAME MEILODISPLAZICE (SMD)

Sunt foarte rare la copil. Anemia – datorată eritropoiezei ineficiente şi rezistenţei la tratamentele uzuale – este asociată cu anomalii şi ale altor linii hematopoietice (leuconeutropenie şi/sau trombocitopenie). Măduva osoasă este normocelulară, dar caracterele dishematopoietice sunt evidente la nivelul uneia sau mai multor linii hematopoietice.

Se crede că ele sunt consecinţa unei anomalii câştigate a ADN, survenind la nivelul unuia sau – mai probabil – mai multor cromozomi la nivelul unei celule progenitoare (celula stem pluripotentă). Etiologic, sindroamele displazice pot surveni fără o cauză aparentă sau pot fi secundare (în anemii aplastice, hemoglobinurie paroxistică nocturnă ş.a.).

Cariotipul medular poate fi anormal (cel mai frecvent, este vorba de anomaliile 5q-, -7, +8).

Tratamentul este simptomatic (substitutiv).

La mulţi bolnavi, evoluţia se face spre o leucemie acută nonlimfoblastică după un număr de ani (constituie stări preleucemice).

La copil sunt prezente în special SMD primare (asociate monosomiei 7). Tabelul 13.XVIII prezintă clasificarea sindroamelor mielodisplazice.

Monosomia 7 poate fi observată la bolnavii trataţi anterior cu citostatice (de obicei, asociată cu alte anomalii cromozomiale) sau ca anomalie izolată, survenind de novo. În sângele periferic se notează anemie, trombocitopenie şi neutropenie de intensitate variabilă. Monocitoza este prezentă la 20% din bolnavi, la cei mai mulţi coexistând cu hepatosplenomegalie. Este caracteristică şi susceptibilitatea crescută la infecţii a acestor bolnavi, datorită anomaliilor chemotaxismului neutrofilelor şi monocitelor. Prognosticul este nefavorabil, cei mai mulţi bolnavi având un risc particular de dezvoltare a unei leucemii acute nonlimfoblastice.

ANEMII DISERITROPOIETICE

Sunt un grup de anemii caracterizate prin: celularitate normală a măduvei osoase, linie eritroblastică prezentă şi bogat reprezentată, dar cu eritropoieză ineficientă (reticulocitele sunt normale sau scăzute); eritroblaştii au anomalii morfologice notabile. Tabloul clinic este dominat de sindromul anemic, cu debut la vârste variabile (din perioada de nounăscut şi până la adult, vârsta medie fiind de 15 ani).

Diseritropoieze congenitale

Sunt anemii foarte rare, familiale şi cu etiologie necunoscută.

TABELUL 13.XVIII

CLASIFICAREA FAB A SINDROAMELOR MIELODISPLAZICE

Tipul SMD	*Aspectul măduvei osoase*		*Examenul sângelui periferic*	
	Mieloblaşti (%)	*Prezenţa sideroblaştilor inelari (%)*	*Mieloblaşti (%)*	*Monocite*
I. Anemia refractară	< 5	< 15	< 1	—
II. Anemia refractară cu sideroblaşti inelari	< 5	≤ 15	< 1	—
III. Anemia refractară cu exces de blaşti (AREB)	5 - 20	—	< 5	—
IV. Anemia refractară cu exces de blaşti în transformare (AREB-t)	> 20 – 30 şi/sau prezenţa corpilor Auer	—	< 5	—
V. Leucemia mielomonocitară cronică (LMMC)[2]	≥ 20	—	< 5	> 10^6 / l

[1] În special mieloblaşti şi promielocite.
[2] Bolnavii prezintă, clinic, splenomegalie, hepatomegalie, adenopatii, infiltraţii cutanate nodulare, paloare şi – uneori – echimoze.

Tipul 1 de anemie diseritropoietică congenitală. Reprezintă aproximativ 15% din acest grup de anemii. Transmisia ereditară este autozomal recesivă. Se caracterizează prin anemie macrocitară, cu o notă hemolitică (copiii sunt subicterici şi prezintă splenomegalie). Rar, se pot nota şi alte anomalii asociate (pigmentaţie anormală a pielii, anomalii ale degetelor ş.a.). Măduva osoasă prezintă anomalii morfologice evidente ale eritroblaştilor (aspect megaloblastoid, binuclearitate, punţi cromatiniene internucleare); şi eritrocitele sângelui periferic au anomalii morfologice, precum: anizocitoză, poikilocitoză, punctaţii bazofile. Se notează şi liza hematiilor în mediu acid (test HAM pozitiv).

Tipul 2 de anemie diseritropoietică congenitală. Este responsabil de aproximativ 60% din cazurile de diseritropoieză congenitală, transmiterea ereditară fiind autozomal recesivă. Anemia este normocitară, cu o notă hemolitică mai marcată; eritrocitele demonstrează anomalii morfologice evidente: contur neregulat, hematii în picătură, anizocitoză, punctaţii bazofile. Măduva osoasă este caracterizată prin eritroblastoză şi anomaliile morfologice ale eritroblaştilor (multinuclearitate, mitoze multipolare, cariorrhexis). Liza hematiilor în mediu acid este, de asemenea, caracteristică. În majoritatea cazurilor s-a evidenţiat prezenţa unui autoanticorp (anti-HEMPAS), din clasa IgM, specific pentru un antigen al eritrocitelor tipului II de anemie diseritropoietică.

Tipul 3 de anemie diseritropoietică congenitală. Reprezintă 15% din aceste anemii; transmisia ereditară este de tip autozomal dominant. Anemia este macrocitară. Măduva osoasă se caracterizează prin precursori eritrocitari de talie mare (gigantoblastoză) şi multinuclearitate pronunţată a eritroblaştilor.

Tipul 4 de anemie diseritropoietică congenitală. Este rar; seamănă morfologic cu tipul 2, de care se diferenţiază însă prin absenţa anomaliilor serologice asociate.

Tratamentul diseritropoiezelor congenitale constă în transfuziile de masă eritrocitară la intervale repetate, în caz de anemie severă (în special în tipul 2), cu toate precauţiile necesare în tratamentul transfuzional cronic şi – în primul rând – asociind tratament chelator al fierului. Splenectomia poate fi efectuată în cazurile de anemie diseritropoietică congenitală cu componentă hemolitică suficient de puternică încât să determine necesitatea tratamentului transfuzional cronic (de asemenea, în special în tipul 2).

ANEMII HEMOLITICE

Sunt anemii – în general – normocrome, normocitare, hiperregenerative (numărul absolut de reticulocite depăşind 100 000/µl) datorate distrucţiei crescute de eritrocite (hemolizei patologice). Uneori, în caz de reticulocitoză importantă, anemia poate avea un caracter macrocitar, doar în sindroa-

mele talasemice anemia este microcitară şi hipercromă.

Hemoliza fiziologică şi hemolizele patologice

Zilnic, se distrug în mod normal aproximativ 1% din eritrocitele circulante (durata de viaţă a acestora în circulaţie fiind de cca 120 zile). „Îmbătrânirea" eritrocitelor are ca urmări scăderea echipamentului lor enzimatic, scăderea producerii de energie biologică, perturbarea activităţii pompei de sodiu membranare dependente de ATP şi fragilizarea lor faţă de stresul osmotic. Modificarea deformabilităţii eritrocitelor le face mai susceptibile sechestrării în sinusoidele hepatosplenice.

Locul major de distrucţie a eritrocitelor în hemoliza fiziologică este microcirculaţia splenică. Soarta produselor care rezultă din distrugerea hematiilor este diferită:

- lipidele şi proteinele sunt catabolizate local şi reutilizate în procesele de sinteză la nivelul organismului;
- fierul este reutilizat pentru hemoglobinosinteză;
- hemul (nucleul protoporfirinic) este catabolizat la bilirubină, care – după conjugare hepatică – este eliminată prin bilă.

Distrugerea zilnică de eritrocite este compensată de neoproducerea acestora în măduva osoasă şi eliberarea acestora din compartimentul medular sub forma eritrocitelor tinere (reticulocite).

Hemolizele patologice reprezintă distrugerea în exces de hematii, cu scurtarea duratei de viaţă a acestora. După locul distrucţiei eritrocitare în exces se disting hemolizele extravasculare şi hemolizele intravasculare.

A. **În hemolizele extravasculare,** distrugerea crescută de eritrocite se produce în sistemul reticuloendotelial din splină şi ficat.

Semnele directe de hemoliză sunt: scurtarea duratei de viaţă a eritrocitelor, anemia şi semnele de catabolism crescut al hemoglobinei (icter, urină şi scaune pleocrome, creşterea nivelului bilirubinei neconjugate în ser, creşterea urobilinogenului urinar şi a eliminărilor fecale de urobilinogen şi stercobilinogen, creşterea nivelurilor fierului seric).

Semnele indirecte de hemoliză ţin de hiperplazia compensatoare a măduvei osoase eritropoietice (hiperplazia eritroblastică la examenul aspiratului medular, reticulocitoza şi prezenţa de eritrocite tinere în circulaţie, responsabilă de macrocitoză şi policromatofilie, înlocuirea măduvei osoase grăsoase cu măduvă hematopoietică şi expansiunea măduvei osoase la nivelul segmentelor osoase care o conţin[1], precum şi prezenţa hematopoiezei extramedulare, la nivel hepatosplenic, în ganglionii limfatici, sub forma „maselor" pseudotumorale paravertebrale).

Hepatosplenomegalia este şi ea un semn al hemolizei patologice extravasculare.

B. **În hemolizele intravasculare,** semnele patognomonice ţin de distrugerea crescută intravasculară a eritrocitelor, cu eliberare crescută de hemoglobină în circulaţie (creşterea hemoglobinei libere în plasmă la peste 1 ng/dl, scăderea haptoglobinei serice, creşterea concentraţiei complexului methemoglobină/albumină, hemoglobinuria şi sideruria).

De notat că distrugerea crescută de eritrocite nu semnifică în mod necesar prezenţa anemiei; capacitatea de compensare a măduvei osoase poate contrabalansa distrugerea unei cantităţi de hematii de 6-8 ori mai mari decât normalul.

Hemolizele compensate sunt caracterizate prin prezenţa unui număr normal de hematii în sângele periferic şi a unei concentraţii normale de hemoglobină; în schimb, numărul reticulocitelor este crescut, durata de viaţă a eritrocitelor este scurtată şi sunt prezente semnele de catabolism accentuat al hemoglobinei.

Hemolizele decompensate au drept markeri anemia severă, creşterea numărului de reticulocite, scurtarea marcată a duratei de viaţă a eritrocitelor, icterul cu hiperbilirubinemie neconjugată şi reprezintă bolile hemolitice. Bolile hemolitice pot fi constituţionale sau dobândite.

Clasificarea etiopatogenică a anemiilor hemolitice

Este prezentată în tabelul 13.XIX.

---

[1] În hemolizele constituţionale cronice sunt caracteristice leziunile scheletice datorate expansiunii măduvei osoase hematoformatoare: lărgirea diploei oaselor craniene, turicefalie, aspectul radiologic de craniu „în perie", leziuni ale coloanei vertebrale (osteoporoză, vertebre „în os de peşte", subţierea corticalei oaselor lungi şi lărgirea canalului medular, aspect balonizat, exsuflat, pseudochistic al falangelor ş.a.

TABELUL 13.XIX

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A ANEMIILOR HEMOLITICE

A. *Anemii hemolitice constituţionale*
1. Anemii prin anomalii ale membranei eritrocitare
   - Sferocitoza ereditară
   - Eliptocitoza ereditară
   - Stomatocitoza ereditară
   - Xerocitoza
   - Piropoikilocitoza ereditară
   - A-β-lipoproteinemia
2. Anemii hemolitice prin deficite enzimatice ereditare
   - Deficitul de G6PD
   - Deficitul de piruvat kinază
   - Alte deficite enzimatice responsabile de producerea unei anemii hemolitice cronice (deficitul enzimelor metabolismului glutationului, deficitul enzimelor glicolitice: deficitul de glucozo-fosfat izomerază, deficitul de triozo-fosfat izomerază ş.a.).
   - Deficitele enzimelor căii metabolice a nucleotidelor (deficitul de pirimidin-5'-nucleotidază, deficitul de ATP-ază ş.a.)
3. Anemii hemolitice prin anomalii ale hemoglobinei
   - Anomaliile structurale ale hemoglobinei (hemoglobinozele: hemoglobinoza S – drepanocitoza, hemoglobinoza C, hemoglobinoza D, hemoglobinoza E, hemoglobinoza F, hemoglobinele instabile – termolabile, hemoglobinele cu afinitate anormală pentru oxigen ş.a.)
   - Anomaliile cantitative de sinteză ale lanţurilor globinice (hemoglobinopatii): sindroamele α-talasemice, sindroamele β-talasemice

B. *Anemii hemolitice câştigate*
1. Corpusculare
   - Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)
2. Extracorpusculare
   - Prin mecanisme nonimunologice: prin factori mecanici, termici, toxici, infecţioşi, anemia hemolitică microangiopatică (CID, SHU, PTT)
   - Prin mecanisme imunologice:
     – hemolizele prin izoimunizare în sistemul D (Rh) sau AB0
     – hemolizele prin alloimunizare (posttransfuzionale)
     – anemiile hemolitice autoimune, secundare sau idiopatice.

CID: coagulare intravasculară diseminată; SHU: sindrom hemolitic-uremic; PTT: purpură trombocitopenică trombotică.

Etapele diagnosticului etiologic al unei anemii hemolitice

Diagnosticul etiologic al unei anemii hemolitice trebuie să parcurgă o secvenţă logică, ordonată, de etape:

A. *Eliminarea unei posibile anemii acute post-hemoragice* (care are acelaşi aspect hematologic de anemie normocromă, normocitară şi hiperregenerativă) sau *a unei reticulocitoze apărute în cursul corectării terapeutice a unor carenţe de factori necesari eritropoiezei* (exemplu, criza reticulocitară determinată de terapia marţială a unei anemii prin carenţă de fier).

B. *Afirmarea hemolizei* (pe baza semnelor directe şi indirecte de hemoliză, ca şi a semnelor biologice de hemoliză intravasculară anterior expuse).

C. *Examenul frotiului de sânge periferic pentru morfologia eritrocitară,* aceasta putând da indicaţii preţioase pentru diagnosticul etiologic. Microsferocitele sunt patognomonice pentru sferocitoza ereditară, sferocitele fiind întâlnite şi în anemiile hemolitice autoimune. Eliptocitele şi stomatocitele sunt semnul distinctiv al unor anomalii constituţionale ale membranei eritrocitare. Acantocitele se întâlnesc în anomaliile β-lipoproteinelor. Anizopoikilocitoza, microcitoza şi hipocromia marcată, asociate cu prezenţa hematiilor „în semn de tras la ţintă" sunt caracteristice sindroamelor talasemice. Schizocitele şi fragmentocitele cu morfologie bizară (de ou, de „cască de pompier" ş.a.) sunt patognomonice pentru anemiile hemolitice microangiopatice (CID, SHU, microangiopatie trombotică). În fine, prezenţa incluziilor intraeritrocitare la copilul nesplenectomizat (punctaţii bazofile, corpi Heinz) constituie un argument diagnostic în favoarea anemiilor prin intoxicaţii cu oxidanţi, a deficitului de G6PD eritrocitară, sau a prezenţei hemoglobinelor instabile.

D. În cazul că frotiul de sânge periferic este normal sau necaracteristic, sunt necesare *investigaţii etiologice ţintite,* vizând atât etiologiile frecvente (deficitele enzimatice eritrocitare, anemiile hemolitice autoimune, defectele de membrană eritrocitară), cât şi pe acelea mai rare (hemoglobinele instabile, HPN, diseritropoiezele congenitale ş.a.).

Bateria de investigaţii trebuie să cuprindă: testul Coombs (repetat), dozarea enzimelor eritrocitare (G6PD, piruvat kinaza), electroforeza hemoglobinei, dozajul protoporfirinelor eritrocitare, mielograma, testul HAM şi fenotipul eritrocitar (pentru prezenţa antigenului i).

E. În cazul în care şi aceste investigaţii nu sunt concludente, cazul trebuie referit *laboratoarelor de specialitate,* unde pot fi practicate *investigaţii de finete:* ektacitometria pentru anomaliile de membrană eritrocitară, dozări ale enzimelor eritrocitare în afara acelora frecvente şi menţionate mai sus, exa-

mene pentru hemoglobinele instabile, studiul cantitativ al sintezei lanţurilor de globină ş.a.

Anemii hemolitice prin anomalii ale membranei eritrocitare

Sferocitoza ereditară (boala Minkowski-Chauffard)

Definiţie şi epidemiologie. Este cea mai frecventă anemie hemolitică constituţională la populaţiile din Europa de Nord (frecvenţă de aproximativ 1/5 000 în populaţia generală) şi se întâlneşte rar la alte populaţii.

Este o boală familială, ereditară, transmiterea fiind predominant autozomal dominantă (75% din cazuri); 25% din cazuri nu au însă antecedente familiale, în această situaţie discutându-se penetranţa variabilă a genei, apariţia după o mutaţie de novo sau existenţa unei forme autozomal recesive foarte rare.

Variabilitatea transmisiei ereditare a bolii este legată de heterogenitatea substratului molecular al anomaliei de membrană.

Patogenie. Apariţia bolii este legată de o anomalie a membranei eritrocitare care condiţionează două caracteristici patologice esenţiale ale hematiilor:

a. *Permeabilitatea anormal de crescută pentru Na^+ a membranei eritrocitare,* care conduce la supraîncărcarea metabolismului energetic eritrocitar (prin suprasolicitarea pompei cationice ATP-dependente), la îmbătrânirea prematură a eritrocitelor şi la sechestrarea şi distrugerea selectivă a acestora în splină (hemoliză exagerată, scurtarea duratei de viaţă a hematiilor, care se normalizează, practic, după splenectomie). Circulaţia prin splină implică contactul cu un mediu metabolic nefavorabil pentru sferocite (hipoxie stagnantă, acidoză metabolică), iar pasajul repetat duce la sechestrarea şi distrugerea lor. Sferocitul este, de altfel, relativ rigid şi trece cu dificultate prin deschiderile mici dintre cordoanele şi sinusurile splinei.

b. *Fragilitatea osmotică crescută a eritrocitelor:* substratul molecular al anomaliei de membrană este heterogen: cel mai frecvent este vorba de un deficit al proteinelor de legătură (ankirina) care leagă spectrina (proteina majoră a scheletului eritrocitar, formând baza stratului bilipidic al membranei şi asigurând stabilitatea formei eritrocitului). Au fost identificate însă şi cazuri cu anomalii cantitative sau calitative ale spectrinei, cu deficite ale proteinei 4.2. (proteină de legătură cu membrana eritrocitară) sau cu deficite ale proteinei 3 (proteină implicată în schimbul cationilor) ş.a.

Clinică. Debutul se face la vârste variabile; uneori se notează în perioada neonatală icter şi anemie.

Manifestările tipice ale bolii sunt anemia hemolitică cronică, moderată şi relativ bine tolerată, însoţită de icter intermitent, splenomegalie progresivă şi modificări scheletice, similare cu acelea din β-talasemia majoră, dar de intensitate mai mică. Uneori, se notează prezenţa unei anemii hemolitice cronice mai severe, cu necesitatea tratamentului transfuzional cronic.

Accentuarea anemiei poate fi datorată puseelor de hemoliză, cel mai frecvent declanşate de infecţiile virale şi caracterizate prin icterul recurent, însoţit de anemie şi reticulocitoză crescută sau crizelor apalstice, determinate – obişnuit – de infecţia cu parvovirus B19, cu scăderea la aproximativ 50% a hemoglobinei circulante şi reticulocitopenie. Acestea din urmă sunt autolimitate, având o durată medie de 10-15 zile, necesitând deseori tratament transfuzional.

Litiaza biliară pigmentară este frecvent întâlnită (50%) la adolescenţii nesplenectomizaţi.

Examene paraclinice şi de laborator. *Examenul sângelui periferic* evidenţiază o anemie moderată (Hb = 8-10 g/dl), cu reticulocitoză (5-20%) şi prezenţa microsferocitelor în frotiu.

Mielograma este caracterizată prin prezenţa hiperplaziei eritroide, dar precursorii eritrocitari nu au anomalii morfologice. *Biochimic,* se notează hiperbilirubinemie neconjugată şi creşterea sideremiei. *Testul de fragilitate osmotică* are valoare deosebită pentru diagnosticul etiologic (normal, hemoliza se iniţiază la concentraţii de 0,42% NaCl şi este totală la 0,32% NaCl, patologic se încadrează în intervalul 0,55%-0,45% NaCl[1]). *Testul de autohemoliză,* realizat prin incubarea la 37°C în serul propriu, arată o distrugere crescută a eritrocitelor la 24 de ore (normal sub 15%, în sferocitoza ereditară între 15-45%); autohemoliza este tipic corectată prin adaosul de glucoză. *Studiile in vivo cu hematii marcate* arată o sechestrare splenică crescută a acestora. *Ektacito-*

[1] Poate fi normală în cazul unui deficit asociat!

TABELUL 13.XX

CLASIFICAREA CLINICĂ A SFEROCITOZELOR EREDITARE

Criteriul	*Purtător sănătos*	*Formă uşoară*	*Formă moderată*	*Formă moderată - severă*[1]	*Formă severă*[2]
Hb (g / dl)	Normală	11 - 15	8 - 12	6 - 8	<6
Reticulocite (%)	1 - 3	3 - 8	≥8	≥10	≥10
Bilirubina (mg / dl)	0 - 1	1 - 2	≥2	2 - 3	≥3
Conţinutul de spectrină al membranei eritrocitare[3] (% faţă de normal)	100	100 - 80	80 - 60	80 - 40[4]	50 - 20
Frotiul de sânge periferic	Normal	Sferocitoză uşoară	Sferocitoză	Sferocitoză	Sferocitoză şi poikilocitoză
Fragilitatea osmotică a hematiilor – în sângele neincubat	Normală	Normală sau uşor crescută	Crescută	Crescută	Crescută
– în sângele incubat la 37°C, 24 ore	Uşor crescută	Crescută	Crescută	Crescută	Marcat crescută

[1] Valori la bolnavul netransfuzat.
[2] Prin definiţie, bolnavii cu formă severă sunt dependenţi de tratamentul transfuzional.
[3] Valorile normale sunt (N ± 2 DS): $245 \pm 27 \times 10^5$ dimeri de spectrină / eritrocit. La cei mai mulţi bolnavi, nivelul de ankirină este şi el scăzut în grad comparabil. O minoritate de bolnavi au lipsă proteinele din banda 3 sau proteina 4.2. şi pot avea o sferocitoză uşoară sau moderată, cu niveluri normale ale spectrinei şi ankirinei eritrocitare.
[4] Conţinutul de spectrină este foarte variabil la aceşti bolnavi, reflectând probabil heterogenitatea patogenică.

metria constituie tehnica de diagnostic cea mai fiabilă şi constă în studiul deformabilităţii eritrocitelor, în funcţie de osmolaritatea mediului, obiectivate prin vâscozimetrie sau prin difractometrie în rază laser.

Variabilitatea substratului molecular conduce şi la o mare variabilitate clinică, biologică şi evolutivă a sferocitozei ereditare (tabelul 13.XX).

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv* se stabileşte pe baza anchetei familiale, a examenului morfologic al hematiilor în frotiul de sânge periferic, a testului de fragilitate osmotică şi a testului de autohemoliză.

Diagnosticul diferenţial se face, îndeosebi, cu sferocitozele câştigate (din anemiile hemolitice autoimune sau prin izoimunizare fetomaternă în sistemul AB0[1], din arsuri extensive ş.a.).

Tratament. La nou-născut, se practică exsanguinotransfuzia şi fototerapia. În toate cazurile, este indicată *suplimentarea aportului de folaţi.*

Tratamentul substitutiv este indicat în crizele hemolitice sau aplastice severe, ca şi în rarele forme care necesită tratament transfuzional cronic.

Splenectomia reprezintă tratamentul curativ în sferocitoza ereditară. Este indicată în cazul afectării creşterii sau în crizele hemolitice severe şi repetate. Vârsta de elecţie este peste 5 ani, dacă nu există hemoliză severă. După splenectomie, nivelul hemoglobinei circulante revine la normal, ca şi numărul reticulocitelor, iar icterul dispare rapid. Sferocitoza persistă, ca şi fragilitatea osmotică crescută a hematiilor. Imediat postoperator se notează trombocitoză, care nu necesită însă tratament antitrombotic de rutină. Eşecul splenectomiei semnifică prezenţa splinelor accesorii. Precauţiile necesare sunt reprezentate de vaccinările antipneumococică polivalentă, anti-HIb şi antimeningococică[1] cu 3 săptămâni înainte de intervenţie şi profilaxia postoperatorie cu penicilină sau amoxicilină per os, zilnic, timp de 1-2 ani postoperator.

Alte anemii hemolitice prin anomalii ale membranei eritrocitare

Au fost descrise numeroase variante, care sunt însă boli rare, familiale, cu transmisie ereditară cel

[1] Diferenţierea este făcută în special pe baza testului Coombs.

[2] Sunt ineficiente la o vârstă a copilului mai mică de 18-24 luni!

mai frecvent autozomal dominantă. Clinic, se manifestă prin anemie hemolitică congenitală, de intensitate variabilă, prin forma anormală a eritrocitelor în frotiul de sânge periferic şi prin corectarea anemiei prin splenectomie, care nu corectează însă şi morfologia eritrocitelor (deseori aceasta devine chiar mai evidentă postsplenectomie).

Anemii hemolitice prin anomalii ale proteinelor scheletului eritrocitar

Sunt numeroase, cu o mare varietate a defectelor moleculare.

• **Eliptocitoza ereditară.** Realizează un tablou clinic similar aceluia al sferocitozei ereditare. Este secundară unei anomalii de interacţiune a dimerilor de spectrină. În sângele periferic se notează poikilocite bizare, microcite, sferocite şi eliptocite. Măduva osoasă demonstrează hiperplazie eritroblastică, dar precursorii eritrocitari au morfologie normală.

Anemii hemolitice prin anomalii ale schimburilor ionice prin membrana eritrocitară

Sunt reprezentate de **stomatocitoza ereditară** şi **xerocitoza ereditară,** aceasta din urmă caracterizată prin prezenţa de celule „în semn de tras la ţintă" şi de echinocite.

Abetalipoproteinemia congenitală

• **Acantocitoza ereditară.** Este caracterizată prin malabsorbţie lipidică, retinită pigmentară, manifestări neuromusculare (care domină tabloul clinic) şi prezenţa de acantocite în sângele periferic. Nivelurile de colesterol şi lipoproteine sunt scăzute în plasmă. Trebuie diferenţiată de acantocitozele secundare din bolile hepatice.

Anemii hemolitice prin deficite enzimatice eritrocitare

Realizează o varietate de anemii hemolitice congenitale nesferocitare.

Deficitul de G6PD eritrocitară

Definiţie şi epidemiologie. Deficitul de G6PD eritrocitară reprezintă cel mai frecvent deficit enzimatic eritrocitar, afectând – estimativ – peste 100 milioane de indivizi. Este răspândit pe întreg globul dar este mai frecventă la populaţiile africane (inclusiv la afro-americani), la populaţiile din Asia de Sud-Est şi, în special, la populaţiile din jurul bazinului mediteranean (greci, italieni, arabi şi evrei sefarzi). Este o boală familială, ereditară, transmisia fiind recesivă, X-linkată.

Patogenie. G6PD constituie prima şi principala enzimă a ciclului pentozelor, care reprezintă singura sursă de regenerare a NADPH eritrocitar; pe această cale se metabolizează aproximativ 10% din glucoza preluată de eritrocit. NADPH este coenzima glutation reductazei, enzimă esenţială pentru protecţia grupărilor SH ale proteinelor, ca şi pentru prevenirea leziunilor legate de agenţii oxidanţi în general. Oxidarea grupărilor SH antrenează denaturarea proteinelor, în cazul în speţă a componentelor globinice ale hemoglobinei, conducând la precipitarea hemoglobinei şi distrugerea secundară a eritrocitelor în splină. Precipitarea proteinelor denaturate este evidenţiată şi prin formarea corpilor Heinz şi este responsabilă de lezarea ireversibilă a membranei eritrocitare şi de hemoliza intravasculară, pentru eritrocitele cel mai sever afectate, sau de hemoliza extravasculară. În absenţa expunerii la agenţi oxidanţi, hemoliza este moderată şi compensată. În caz de expunere la agenţi oxidanţi, se produce însă o criză hemolitică acută.

Gena pentru G6PD este situată pe cromozomul X. Există mai multe variante normale ale enzimei: tipul B+ (normal) şi tipul A+ (cu activitate apropiată de normal şi întâlnită la aproximativ 1/3 din africani). Dintre variantele patologice (peste 3 000 descrise până în prezent!) două sunt mai importante: tipul A^- (întâlnit la 10% din populaţiile africane, cu activitate de 5-15% din cea normală) şi tipul B^- (varianta mediteraneană, cea mai frecventă la rasa albă şi responsabilă de favism, cu activitate sub 5% din cea normală; afectează aproximativ 40% din populaţia din zonele endemice). Femeile heterozigote B^- au activitate de cca 50% din cea normală şi au două populaţii de eritrocite (una normală şi alta deficitară în G6PD). Există diferenţe considerabile ale activităţii enzimei la diferitele grupuri

etnice, însă activitatea G6PD este, frecvent, foarte scăzută la rasa albă (sub 1%).

Tipul Canton, de asemenea cu activitate marcat redusă, afectează aproximativ 5% din chinezi.

Alte variante, mult mai rare, se caracterizează prin prezenţa unor enzime instabile, care se inactivează mai rapid decât în mod normal.

Clinică. Tabloul clinic este dominat de 3 categorii de manifestări majore ale deficitului enzimatic eritrocitar:

A. *Icterul neonatal,* care este rar la tipurile A^- şi B^-, dar frecvent la populaţiile din Asia de Sud-Est. Apariţia icterului este în a 2-a - a 3-a zi de la naştere şi este asociată unei anemii, rareori importantă. În general icterul neonatal este sever, fiind cauză de icter nuclear. Atitudinea terapeutică este aceeaşi ca în icterul grav prin izoimunizare fetomaternă.

B. *Anemia hemolitică acută,* ce este declanşată de un agent oxidant medicamentos (tabelul 13.XXI), de ingestia de bob (Vicia fava), mai rar de infecţii*. Intensitatea manifestărilor este în funcţie de varianta enzimatică (la rasa albă şi în condiţiile apariţiei după ingestia de Vicia fava, îndeosebi, este severă). Hemoliza apare după un interval de latenţă (de ore, până la 2-3 zile). Manifestările clinice sunt paloarea marcată, icterul şi hemoglobinuria; în cazurile severe se notează dureri lombare şi abdominale, stare de şoc, oligurie, convulsii şi comă. Splina este frecvent palpabilă. Decesul poate fi urmarea hemolizelor acute severe! Chiar dacă administrarea agentului declanşator continuă, hemoliza este autolimitată (eritrocitele tinere au valori mai crescute ale activităţii enzimei).

TABELUL 13.XXI

PRINCIPALELE SUBSTANŢE RESPONSABILE DE ACCIDENTELE HEMOLITICE LA COPII CU DEFICIT DE G6PD ERITROCITARĂ

1. Alimente:	– Bobul (Vicia fava)
2. Antialgice/antitermice[1]:	– Acidul acetilsalicilic
	– Fenacetina
	– Piramidonul
	– Glafenina
3. Antimalarice:	– Chinina
	– Primaquine[2]
	– Cloroquine
4. Antiaritmice	
5. Antibiotice:	– Nitrofuranii
	– Acidul nalidixic
	– Cloramfenicolul
6. Sulfamide şi sulfone:	– Sulfanilamida
	– Sulfapiridina
	– Sulfadimidina
	– Sulfacetamida
	– Sulfizoxazolul
	– Sulfasalazina
	– Dapsona[3]
	– Sulfoxona[4]
	– Glucosulfonul sodic
	– TMP/SMX (Septrin)
	– Glibenclamida
7. Antihelmintice:	– β-naftolul
	– Stibophene
	– Niridazolul
8. Diverse:	– Acidul ascorbic
	– Vitamina K sintetică[5]
	– Probenecidul
	– Dimercaprolul (BAL)
	– Naftalina

[1] Paracetamolul poate fi utilizat fără probleme.

[2] Poate fi utilizată – sub supraveghere! – în profilaxia malariei.

[3] Sub supraveghere, în doze moderate, dacă administrarea este indicată.

[4] În doze mari, produce hemoliză chiar la individul normal!

[5] Menadiolul în doză de 1 mg poate fi utilizat ca o alternativă sigură în administrarea profilactică la nou-născut.

* La acelaşi individ, circumstanţele de apariţie a crizelor şi intensitatea acestora pot varia!

C. *Anemia hemolitică cronică* este întâlnită numai la o minoritate din bolnavi (în special la tipul A^-) şi pentru anumite variante enzimatice. Poate fi însă suficient de severă încât să necesite tratament transfuzional cronic.

Examene paraclinice şi de laborator. *Sângele periferic* este, frecvent, normal între crize, excepţie făcând doar formele cu hemoliză cronică. În cazul hemolizei acute intravasculare, concentraţia hemoglobinei este mult scăzută (până la 1,5-2 g/dl!), există reticulocitoză importantă, hemoglobinemie, scăderea haptoglobinei serice, bilirubina serică neconjugată este crescută, iar în eritrocite se evidenţiază corpii Heinz.

Determinarea activităţii enzimei eritrocitare este examenul esenţial pentru diagnosticul etiologic. Trebuie făcută la distanţă de criza hemolitică (valorile de activitate ale enzimei sunt crescute în caz de reticulocitoză importantă). Metodele se bazează pe decolorarea (reducerea) albastrului de metil sau pe reducerea methemoglobinei. Prin studii electroforetice poate fi determinat şi tipul variantei enzimatice. La individul afectat, activitatea enzimei este, obişnuit, mai mică de 10%.

Tratament. *Profilactic*, este indicată identificarea intrafamilială a indivizilor afectaţi, ca şi a persoanelor heterozigote de sex feminin, capabile de a transmite boala, precum şi interzicerea contactului cu Vicia fava sau cu medicamentele capabile să declanşeze o criză hemolitică.

Tratamentul substitutiv constă în administrarea de masă eritrocitară în caz de hemoliză importantă.

Exsanguinotransfuzia este indicată în cazurile de hiperbilirubinemie neonatală.

De notat că splenectomia este ineficace la bolnavii cu hemoliză cronică!

Deficitul de piruvat kinază (PK)

Epidemiologie. Deşi rar, deficitul de PK este ca frecvenţă a 2-a anemie hemolitică prin deficit enzimatic ereditar eritrocitar şi prima cauză a unei asemenea anemii la populaţiile din Europa de Vest. Transmiterea acestei boli familiale este autozomal recesivă.

Patogenie. PK este enzima limitantă a căii principale a glicolizei anaerobe (Embden-Meyerhof). Deficitul său conduce la scăderea sintezei de ATP eritrocitar (ATP nu poate fi produs în eritrocite pe calea glicolizei aerobe – ciclul Krebs). În consecinţă, se realizează niveluri eritrocitare scăzute de ATP, cu perturbarea schimburilor electrolitice transmembranare dependente de ATP şi, deci, scăderea duratei de viaţă a eritrocitelor. De asemenea, sunt scăzute nivelurile eritrocitare de piruvat şi NAD; în schimb, nivelurile de 2,3-DPG eritrocitar sunt crescute.

Defectul genetic care stă la originea bolii determină fie reducerea marcată a cantităţii de enzimă în eritrocite, fie producerea unei enzime anormale structural, cu activitate redusă.

Clinică. Se notează prezenţa icterului neonatal, sever uneori. De asemenea, este caracteristică anemia hemolitică cronică, uneori severă şi determinând dependenţa bolnavului de tratamentul transfuzional cronic. Splenomegalia este obişnuită, ca şi prezenţa icterului.

Examene complementare. La *examenul sângelui periferic*, se notează anemie normocromă – normocitară, cu reticulocite crescute (în caz că acestea sunt foarte crescute, determină macrocitoză şi policromatofilie). *Fragilitatea osmotică a eritrocitelor neincubate* este normală. *Testul de autohemoliză* demonstrează valori moderat sau marcat crescute ale hematiilor incubate, dar adaosul de glucoză nu corectează hemoliza. Diagnosticul etiologic se stabileşte prin *dozajul activităţii enzimatice eritrocitare*[1], care trebuie interpretat în raport de numărul reticulocitelor (acestea având activitate mai crescută a enzimei), ca şi de activitatea altor enzime eritrocitare (în general, normală sau crescută). Bolnavii au un deficit marcat al activităţii enzimei. Purtătorii heterozigoţi au, de regulă, activitate moderat redusă a piruvat kinazei.

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv* este stabilit pe baza anchetei familiale, a datelor clinice, a testului de autohemoliză şi pe baza dozării activităţii enzimei.

Diagnosticul diferenţial impune diferenţierea sferocitozei ereditare, a hemoglobinelor instabile, ca şi a altor enzimopatii eritrocitare, mai rare.

Tratament. La nou-născutul cu icter grav se practică exsanguinotransfuzia. Tratamentul transfuzional este indicat în cazurile cu hemoliză severă sau în caz de crize aplastice. Poate fi necesar tratamentul transfuzional cronic, caz în care este indicată şi prevenirea supraîncărcării cu fier. Suplimentarea aportului de folaţi este de regulă recomandată. Splenectomia este indicată în cazurile de hemoliză cronică severă, dar efectul său este doar parţial (permite spaţierea transfuziilor); se practică după vârsta de 5-6 ani.

Alte deficite enzimatice eritrocitare ereditare

Trebuie notat că aceste deficite enzimatice eritrocitare ereditare responsabile de producerea unei anemii hemolitice cronice sunt foarte rare.

- **Deficitul enzimelor glicolizei anaerobe.** Determină o scădere a sintezei ATP eritrocitar. Cel mai frecvent este deficitul de glicerofosfat izomerază; alte deficite enzimatice din acest grup interesează hexokinaza, fosfofructokinaza, gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenaza, triozofosfat izomeraza[2], 2,3-difosfoglicerat kinaza şi 2,3-difosfogliceromutaza.

---

1 Leucocitele trebuie excluse din hemoliză, ele având activitate normală a PK!

2 În forma homozigotă se notează disfuncţie neurologică progresivă, retard mental şi anomalii cardiace; dacă sugarii supravieţuiesc primelor luni de viaţă, se instalează anemia hemolitică cronică.

Tabloul clinic al acestor anemii este apropiat de cel al deficitului de PK. În unele din aceste deficite enzimatice predomină manifestările extrahematologice neuromusculare, în special, dar şi cardiace ş.a.

Tratamentul este substitutiv (cu prevenirea supraîncărcării cu fier); splenectomia are beneficiu variabil, ea fiind indicată în anemiile hemolitice cronice severe.

• **Deficitul enzimelor metabolismului glutationului.** Sunt responsabile de un deficit al reciclării NADPH eritrocitar. Au o simptomatologie asemănătoare cu cea a deficitului de G6PD.

• **Deficitele enzimelor căii metabolice a nucleotidelor.** Cel mai frecvent, este vorba de *deficitul de pirimidin-5'-nucleotidază,* dar şi de *deficitul de ATP-ază,* care produce o anemie hemolitică severă.

Anemii hemolitice prin anomalii congenitale ale hemoglobinei

Anomaliile hemoglobinei sunt responsabile de majoritatea anemiilor hemolitice congenitale. Conform estimărilor O.M.S., aproximativ 5 % din populaţia globului este purtătoarea unei anomalii clinic semnificative a uneia din genele pentru hemoglobină.

Clasificarea patogenică a anemiilor hemolitice prin anomalii congenitale ale hemoglobinei distinge:

a) Anomaliile cantitative de sinteză ale lanţurilor globinice, care intră în componenţa hemoglobinei (*hemoglobinopatii* – sindroamele talasemice) şi care realizează anemii hemolitice cronice congenitale.

b) Anomaliile calitative, structurale, ale hemoglobinei *(hemoglobinoze),* responsabile atât de producerea unor anemii hemolitice cronice (exemplu, hemoglobinoza S = drepanocitoza), cât şi de poliglobulie şi cianoză.

Sindroame talasemice

Definiţie şi epidemiologie. Sunt anemii hemolitice congenitale datorate unui deficit cantitativ de sinteză a lanţurilor globinice ale moleculei de hemoglobină. Formele minore (heterozigote) sunt printre bolile genetice cele mai frecvente; formele majore (homozigote) sunt mai rare, dar grave. Se apreciază că 3-8% din populaţia Americii de Nord, de origine greacă sau italiană şi 0,5 % dintre afro-americani sunt purtători ai genei pentru beta-talasemie. În Orientul Apropiat şi în bazinul mediteranean, până la 15-30% din indivizi pot fi purtătorii genei pentru beta-talasemie! În unele regiuni din Asia de Sud-Est, 40% din populaţie au una sau mai multe gene pentru sinteza lanţurilor globinice anormale!

Fiziologia şi fiziopatologia sintezei hemoglobinei. Hemoglobina este o moleculă tetramerică, compusă din *4 lanţuri globinice* şi din *4 molecule de hem* (ultimele, la rândul lor, alcătuite din Fe^{++} şi din *nucleul tetrahidropirolic* – protoporfirina IX). Hemoglobina joacă un rol esenţial în transportul oxigenului la ţesuturi. Saturaţia hemoglobinei – în funcţie de presiunea parţială a oxigenului – se face după o curbă sinusoidă, particulară, permiţând atât fixarea mai bună a oxigenului la nivel pulmonar, cât şi eliberarea acestuia la nivel tisular. Exercitarea rolului fiziologic al hemoglobinei presupune o interacţiune normală între lanţurile alfa şi non-alfa globinice ale moleculei.

Genele pentru sinteza lanţurilor globinice sunt grupate în 2 familii (fig. 13.7):

a) *Familia genelor* α, compusă din 4 gene funcţionale α, care codifică sinteza lanţurilor α-globinice, şi sunt situate pe cromozomul 16:

• genele α_1 şi α_2, cu o secvenţă de codare identică; gena α_2 este situată în poziţia 5' pe lanţul ADN faţă de congenera ei şi este – în mod normal – exprimată de 3 ori mai mult;

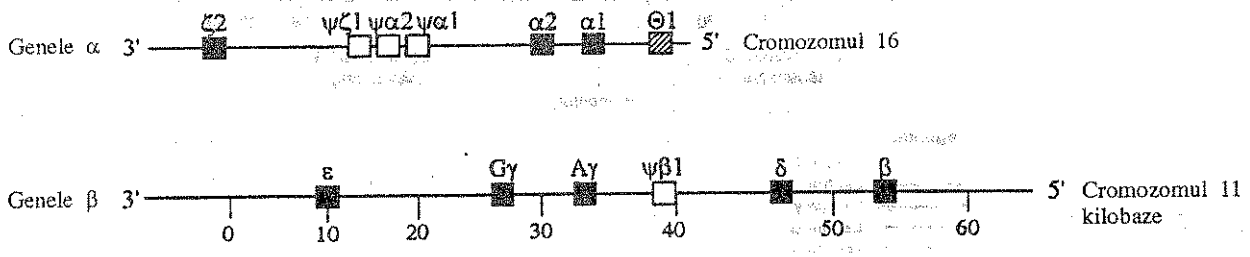


Fig. 13.7 – Structura genelor pentru lanţurile globinice (modificat după S.H. Orkin, D.G. Nathan, 1998).

• gena ζ, care codează lanţul ζ, prezent la embrion;

• gena θ, cu expresivitate slabă, atât în cursul dezvoltării, cât şi la adult.

b) *Familia genelor β*, compusă din 5 gene funcţionale situate pe cromozomul 11:

• gena β, care codifică sinteza lanţurilor β;

• gena δ, care codifică pentru lanţul δ;

• gena ε, care codifică sinteza lanţului embrionar ε;

• genele γ G şi γ A, care codifică pentru lanţul γ (fetal).

Variantele de hemoglobine umane normale sunt prezentate în tabelul 13.XXII.

TABELUL 13.XXII

VARIANTELE NORMALE DE HEMOGLOBINE UMANE

Hemoglobinele embrionare
– Hemoglobina Gower ($\xi_2\varepsilon_2$)
– Hemoglobina Portland ($\xi_2\gamma_2$)
– Hemoglobina Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$)
Hemoglobinele fetale
– Hemoglobina F ($\alpha_2\gamma_2$)
Hemoglobinele „adulte"
– Hemoglobina A ($\alpha_2\beta_2$)
– Hemoglobina A_2 ($\alpha_2\delta_2$)
– Hemoglobina A_{1c} [hemoglobina glicozilată – α_2 (β - N-glucoză I)$_2$]

Dezvoltarea sintezei lanţurilor de hemoglobină la embrion, făt şi copil este redată în figura 13.8.

În viaţa embrionară, se sintetizează iniţial lanţurile embrionare ξ, ε şi α; sinteza acestora începe precoce în cursul vieţii intrauterine. În perioada fetală, se sintetizează lanţurile α şi γ, rata de sinteză a acestuia din urmă diminuând treptat până la naştere şi – apoi – rapid în viaţa postnatală (până la 6 luni). Sinteza lanţurilor β-intrauterin, dar se dezvoltă accelerat după naştere, ajungând la valorile de la adult în jurul vârstei de 6 luni. Sinteza lanţurilor δ debutează, de asemenea, antenatal, dar se produce îndeosebi după naştere.

HbF ($\alpha_2\gamma_2$) reprezintă 60-90% din hemoglobina circulantă la nou-născut; concentraţia sa scade rapid postnatal, valorile normale pentru adult ale diferitelor hemoglobine fiind atinse la vârsta de 6 luni. La copilul peste 6 luni şi la adult, tipurile de hemoglobină normală sunt HbA (95-98%) şi HbA_2 (1-3,5%); HbF reprezintă mai puţin de 1% (tabelul 13.XXII).

Reglarea expresiei genelor pentru sinteza lanţurilor globinice demonstrează specificitate pentru stadiul de dezvoltare, specificitate tisulară (pentru ţesutul eritroid), nivel ridicat al expresiei şi echilibru între sinteza lanţurilor de tip α şi non-α.

Variantele de hemoglobine anormale întâlnite în patologia umană sunt prezentate în tabelul 13.XXIII.

Fiziopatologia sindroamelor talasemice. Sindroamele talasemice sunt consecinţa unor anomalii

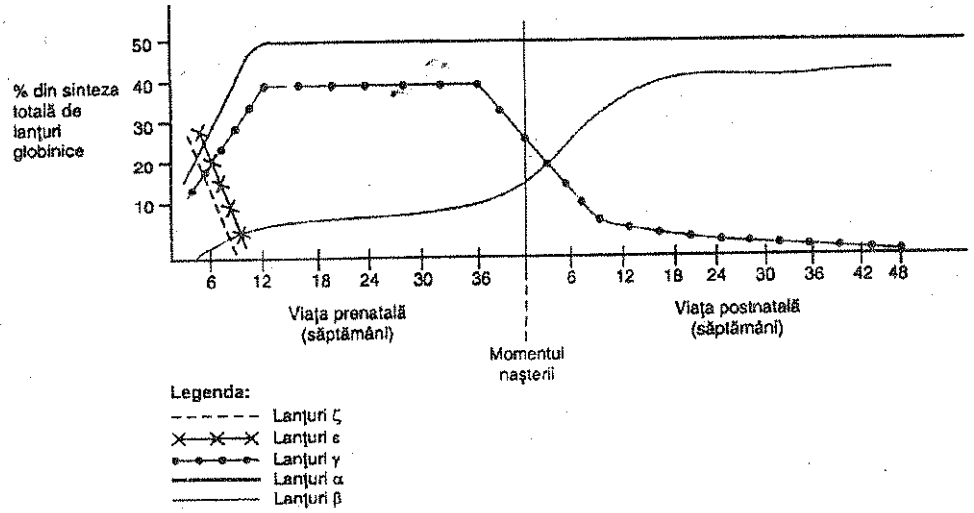


Fig. 13.8 – Dezvoltarea sintezei lanţurilor de globină la embrion, făt şi copil (modificat după S.H. Orkin, D.G. Nathan, 1998).

TABELUL 13.XXIII

VARIANTELE ANORMALE DE HEMOGLOBINĂ ÎNTÂLNITE ÎN PATOLOGIA UMANĂ

HbF ($\alpha_2\gamma_2$)	– β-talasemii – drepanocitoză – unele afecţiuni cu dereglare a eritropoiezei (anemii aplastice congenitale, sindroame diseritropoietice congenitale)
HbH (β_4)	– sindroame talasemice – persistenţa ereditară a HbF (HPFH)
HbBart (γ_4)	– sindroame talasemice
HbS ($\alpha_2\beta_2$ 5 val)	– drepanocitoză
HbC ($\alpha_2\beta_6$ lys)	– hemoglobinoze
HbE	
HbD	
ş.a. (multe variante)	

ale genelor care controlează sinteza lanţurilor α- sau β-globinice (deleţii totale, deleţii parţiale, deleţii sau inserţii de nucleotide, mutaţii punctuale foarte variate la nivelul genelor, aproximativ 100 asemenea mutaţii fiind cunoscute până în prezent). Microdeleţiile şi mutaţiile punctuale afectează transcripţia genei, maturaţia acesteia, translaţia, stabilitatea sau traducerea mesajului genetic la ARN, stabilitatea lanţului globinic sintetizat sau capacitatea acestuia de a se asocia altor lanţuri globinice pentru a forma o moleculă de hemoglobină. Un tablou de tip talasemic poate releva şi un *dublu heterozigotism* (asocierea a 2 mutaţii pentru talasemie, de exemplu talasemia δ/β_0, frecventă în Grecia, sau asocierea unei mutaţii de tip talasemic cu o mutaţie structurală a genei pentru hemoglobină – HbS, HbC, HbE; în acest ultim caz, tabloul este acela al unei forme mai puţin severe de talasemie majoră sau al unei drepanocitoze în caz de asociere cu HbS).

Hemoglobina Lepore este compusă din lanţuri α şi lanţuri de fuziune β - δ; la electroforeza hemoglobinei, ea are mobilitate de HbS.

Şi unele mutaţii structurale ale genelor pentru globină pot determina un tablou de talasemie, ca, de exemplu, *Hb Constant Spring* (în Asia de Sud-Est) sau *HbG Philadelphia* (la afro-americani), care conduc la un tablou de α-talasemie, sau *HbE, Hb Indianopolis* sau *Hb Geneva* la un tablou de β-talasemie.

Deficitul de sinteză al unuia din lanţurile α- sau β-globinice conduce la scăderea sintezei hemoglobinei, ceea ce determină caracterul hipocrom şi microcitar al anemiei.

Excesul de lanţuri globinice neafectate duce la precipitarea acestora în eritroblaşti şi eritrocite, conducând la hiperhemoliză intramedulară (eritropoieză ineficientă) şi hiperhemoliză periferică extravasculară.

Încercarea de compensare pentru creşterea sintezei unuia din lanţurile de globină neafectate de defectul ereditar şi codificate de acelaşi grup de gene funcţionale conduce în β-talasemii la creşterea HbF (Hb $\alpha_2\gamma_2$) şi la creşterea HbA_2 (Hb $\alpha_2\delta_2$), în formele heterozigote.

Răspunsul compensator la hiperhemoliză este cauza hiperplaziei eritroblastice, cu expansiunea măduvei osoase hematopoietice şi modificări scheletice caracteristice (afectând craniul – fig. 13.9 A şi B, coloana vertebrală, oasele lungi ale membrelor, cu fragilitate osoasă crescută şi fracturi pe os patologic), ca şi dezvoltarea focarelor de hematopoieză extramedulară (hepatosplenomegalie, „mase tumorale" paravertebrale).

Hipoxia cronică datorată anemiei necorectate duce la întârzierea creşterii somatice, retard psihomotor, retard pubertar şi suferinţă multiorganică (miocardică, musculară, a sistemului nervos periferic ş.a.).

Hiperhemoliza conduce la catabolism accentuat al hemoglobinei, cu icter, hiperbilirubinemie neconjugată, litiază biliară pigmentară şi eliberare în exces a fierului (sideremie crescută, depozitare viscerală în exces a fierului[1] – aceasta din urmă responsabilă de hemosideroză hepatică, hemosideroză miocardică, afectare pluriendocrină cu diabet zaharat, deficit de hormon de creştere, hipotiroidism, hipogonadism ş.a.)

Diagnostic paraclinic în talasemii. *Electroforeza hemoglobinei* este evocatoare în α-talasemii, când evidenţiază prezenţa Hb Bart ($Hb\gamma_4$) şi β-talasemii când evidenţiază valorile crescute de HbF ($\alpha_2\delta_2$) şi HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$).

Studiul sintezei lanţurilor de hemoglobină aduce informaţii suplimentare şi poate demonstra scăderea sintezei lanţurilor α în α-talasemii, când electroforeza hemoglobinei este normală, indicând necesitatea practicării studiilor de biologie moleculară.

Studiul prin metode de biologie moleculară al genelor pentru globină (studiul polimorfismului de restricţie, amplificarea prin PCR a fragmentelor ADN şi electroforeza în gel cu utilizarea comparativă a

[1] Depozitarea viscerală a fierului este agravată de absorbţia intestinală crescută a acestuia (în raport cu expansiunea ţesutului eritropoietic), ca şi de tratamentul transfuzional cronic (2 ml de masă eritrocitară aduc 1 mg de Fe elemental). Corelat, feritina serică are valori crescute.

A

B

Fig. 13.9 – A şi B: Aspect fenotipic al unui băiat în vârstă de 9 ani cu beta-talasemie. (Colecţia Dr. Carmen Ciofu.)

unor oligonucleotide specifice) asigură diagnosticul de certitudine, permite stabilirea prognosticului şi face posibil diagnosticul stării de purtător şi diagnosticul prenatal.

• *Sindroame α-talasemice*

Sunt întâlnite la populaţiile din Africa, din bazinul mediteranean şi – în special – la populaţiile din Asia de Sud-Est. Clasificarea patogenică a acestor sindroame diferenţiază sindroamele α_0 talasemice (realizate prin absenţa sau nefuncţionalitatea totală a celor 2 gene α; deficitul de sinteză al lanţurilor α este total; cel mai frecvent este vorba de o deleţie totală a genelor) de sindroamele α+ talasemice (datorită absenţei sau diminuării expresiei unei singure gene α din cele 2 de pe acelaşi cromozom, permiţând o sinteză reziduală a lanţurilor α; cel mai frecvent, este vorba de deleţii parţiale/deleţii largi[1], dar şi de microdeleţii şi mutaţii punctuale).

Expresia clinică a sindroamelor α-talasemice (tabelul 13.XXIV) variază în raport cu tipul anomaliei genetice, starea de heterozigot sau homozigot a individului (implicarea unuia sau a ambilor cromozomi), precum şi cu numărul genelor α de pe cromozomul 16 afectate de anomalia genetică (între 1 şi 4).

Anasarca fetală. Este datorată implicării tuturor celor 4 gene α (homozigotism α_0) şi absenţei totale a producerii lanţurilor α. Hemoglobinele sintetizate in utero sunt: Hb Bart (γ_4), în proporţie de 80%, HbH (β_4) şi Hb Portland ($\xi_2\gamma_2$). HbF, HbA şi HbA_2 sunt absente.

Clinic, se realizează anemie severă intrauterină, insuficienţă cardiacă şi anasarcă fetală; există şi riscul toxemiei gravidice la mamă.

Evoluţia este, obişnuit, spre deces intrauterin, cel mai frecvent la 30-40 săptămâni de gestaţie sau puţin după naştere. Câteva cazuri au supravieţuit, cu anemie severă, dependentă de tratamentul transfuzional cronic.

Hemoglobinoza H (β_4). Este consecinţa dublului heterozigotism $\alpha_0/\alpha+$, implicând 3 din totalul celor 4 gene α. HbH sintetizată nu poate participa la transportul normal al oxigenului în condiţii fiziologice.

Clinic, se realizează anemie hemolitică cronică relativ severă (nivelul de bază al hemoglobinei circulante fiind de 7-9 g/dl), pe frotiul de sânge periferic evidenţiindu-se microcitoză, hipocromie marcată şi reticulocitoză (peste 50%). Icterul şi splenomegalia sunt constante.

Electroforeza hemoglobinei evidenţiază HbH (β_4) în proporţie de 0,5-30%, la naştere fiind crescută şi Hb Bart (γ_4). Gravitatea tabloului clinic şi a evoluţiei este dependentă de tipul mutaţiei în cauză. Anemia este dependentă de tratamentul transfuzional cronic. Pot surveni şi crize de hemoliză declanşate de medicamente sau infecţii.

Alfa-talasemiile intermediare. Sunt rezulatul heterozigotismului α+, mutaţia aflându-se la nivelul genei α_2 (sunt implicate doar 2 din cele 4 gene, dar fenotipul realizat este mai sever, datorită preponderenţei funcţionale normale a genei α_2).

[1] Deleţii foarte largi au fost demonstrate la copiii cu retard mental şi α-talasemie.

Clinic, se produce anemie hemolitică uşoară/ medie, cu necesar transfuzional intermitent.

Paraclinic, se notează anemie microcitară, cu morfologie anormală a eritrocitelor şi incluzii intracelulare la coloraţiile supravitale.

Alfa-talasemiile minore. Sunt produse la heterozigoţii α_0 sau la homozigoţii α+ (sunt afectate 2 gene din 4).

Clinic, anemia este discretă. Pe frotiul de sânge periferic se notează microcitoză şi hipocromie, necesitând diferenţierea de anemia prin carenţă de fier.

Electroforeza hemoglobinei demonstrează niveluri normale de HbA_2 şi HbF (ceea ce permite diferenţierea de β-talasemia heterozigotă); doar în perioada neonatală se evidenţiază Hb Bart 1%, diagnosticul etiologic fiind stabilit prin studii de biologie moleculară. Nu necesită tratament.

Alfa-talasemia silenţioasă. Se produce la heterozigoţii α+ (o singură genă din totalul celor 4 este afectată).

Clinic, este asimptomatică; expresia clinică este posibilă doar în cazul asocierii cu o altă anomalie constituţională a hemoglobinei, care trebuie căutată sistematic în acest caz.

Frotiul de sânge periferic este normal sau relevă – uneori – o microcitoză izolată şi discretă. Hb Bart poate demonstra o creştere uşoară doar la naştere.

• *Sindroame β-talasemice*

Clasificarea patogenică a acestora este prezentată în tabelul 13.XXIV.

TABELUL 13.XXIV

ASPECTELE CLINICE ŞI HEMATOLOGICE ALE PRINCIPALELOR FORME DE TALASEMIE[1]

Tipul	*Expresia genelor pt. globină*	*Tabloul hematologic*	*Electroforeza hemoglobinei*	*Expresia clinică*
β-talasemii Homozigot β_o	β_o / β_o	Anemie severă, normoblaşti în sângele periferic	HbF >90% HbA - absentă HbA_2 crescută	Anemia Cooley
Homozigot β+	β+ / β+	Anizocitoză, poikilocitoză, anemie moderată	HbA = 20-40% HbF = 60-80%	Talasemia intermedia
Heterozigot β_o	β / β_o	Microcitoză, hipocromie, anemie uşoară - moderată	HbF crescută HbA_2 crescută	Talasemia intermedia (poate avea splenectomie şi icter)
Heterozigot β+	β / β+	Microcitoză, hipocromie, anemie uşoară	HbA_2 crescută	Normal
Heterozigot β, purtător silenţios	β / β+	Normal	Normală	Normal
Heterozigot δβ	$\delta\beta / (\delta\beta)_o$	Microcitoză, hipocromie, anemie uşoară	HbF = 5-20% HbA = normală sau scăzută	Obişnuit asimptomatică
Heterozigot γδβ	$\gamma\delta\beta / (\gamma\delta\beta)_o$	Nou-născut: anemie hemolitică microcitară, normoblaşti în sângele periferic Adult: similar heterozigotului δβ	Normală	Nou-născut: boală hemolitică cu splenomegalie Adult: similar heterozigotului δβ
α-talasemii Purtător α silenţios	$- \alpha / \alpha\alpha$	Microcitoză uşoară sau normală	Normală	Normal
Tara pentru α - talasemie	$- \alpha / - \alpha$ sau $-- / \alpha\alpha$	Microcitoză, hipocromie, anemie uşoară	Nou-născut: Hb Bart (γ4): 5-10% Copil, adult: normală	Obişnuit asimptomatică
Hemoglobinoza H	$-\alpha / --$	Microcitoză, incluzii evidenţiabile la coloraţia supravitală, anemie moderată	Nou-născut: Hb Bart (γ4): 20-30% Copil şi adult: HbH (β4): 4-20%	α-talasemia intermedia
Hydrops fetalis	$-- / --$	Anizocitoză, poikilocitoză, anemie severă	Hb Bart (γ4): 80-90% HbF şi HbA: absente	Obişnuit, deces in utero sau la naştere

[1] După Honig G.R., Adams J.G. III: Human Hemoglobin. Genetics. Springer Verlag, Viena, 1986.

Anomaliile genelor pentru lanţurile β responsabile de producerea β-talasemiilor sunt, cel mai frecvent, deleţii parţiale sau mutaţii punctuale afectând transcripţia genei, maturaţia sau traducerea mesajului la nivelul ARN mesager. Expresia clinică variază cu starea de homozigot/heterozigot a individului afectat, cu tipul mutaţiei, precum şi cu gradul de afectare a sintezei lanţurilor β în formele β+ de talasemie.

Beta-talàsemia majoră (anemia Cooley). Este realizată de formele homozigote β_0.

Clinic, nou-născutul nu prezintă manifestări din cauza protecţiei realizate de sinteza lanţurilor γ. La aproximativ 2 luni de viaţă se instalează o anemie hipocromă, microcitară, puţin regenerativă, care se intensifică progresiv. Treptat, dar rapid (13-18 luni de viaţă) se instalează tabloul clinic complet: paloare intensă, subicter, întârzierea creşterii, hepato- şi, în special, splenomegalie care devine importantă, determinând creşterea de volum a abdomenului, facies mongoloid şi alte anomalii scheletice. Hemosideroza progresivă determină o coloraţie brun-verzuie a tegumentelor.

Paraclinic, examenul sângelui periferic demonstrează prezenţa unei anemii severe, cu microcitoză şi hipocromie marcată, poikilocitoză extremă şi hematii „în semn de tras la ţintă". Reticulocitele au valori scăzute, uneori sub 1%, traducând eritropoieză ineficientă. Poate exista, uneori, un număr mare de eritrocite nucleate în sângele periferic, în special după splenectomie. Înainte de instalarea hipersplenismului, hiperleucocitoza şi hiperplachetoza sunt constante. Examenul măduvei osoase evidenţiază hiperplazia eritroblastică; sideroblaştii sunt prezenţi, iar depozitele de fier medulare sunt crescute. Bilirubina neconjugată are valori crescute în ser, fierul seric este crescut, CTLF este scăzută, iar feritina serică are valori crescute, în raport cu mărimea supraîncărcării cu fier. Valorile crescute ale LDH seric reflectă eritropoieza ineficientă. Se notează, de asemenea, hipercromia urinei, datorată excreţiei crescute de componenţi dipirolici, în special după splenectomie.

Electroforeza hemoglobinei este elementul esenţial pentru diagnosticul etiologic: HbF este mult crescută (20-98%, în raport şi cu gradul de sinteză reziduală a lanţurilor β), HbA este scăzută (80- 0%), iar HbA_2 are valori normale (<3%).

Complicaţiile sunt frecvente în forma majoră, constând în întârzierea creşterii somatice şi a dezvoltării psihomotorii, fracturi (pe os patologic), hipersplenism cu creşterea rapidă a necesarului transfuzional, supraîncărcare cu fier (hemocromatoza secundară). Hemocromatoza are localizări şi manifestări diverse – hepatice (fibroză hepatică, ciroză hepatică), endocrine (diabet zaharat, hipogonadism, hipotiroidism), cardiace (pericardită, insuficienţă cardiacă, aritmii severe), „mase" de ţesut hematopoietic extramedular, cu localizare în special paravertebrală, intratoracică, litiază pigmentară, ulcere de gambă, neuropatie periferică, complicaţii viscerale ale transfuziei sanguine.

În ceea ce priveşte evoluţia, în absenţa tratamentului adecvat, se face spre deces – de regulă în decada a 2-a de viaţă – ca urmare a complicaţiilor cardiace ale hemosiderozei şi, mai rar, ca urmare a complicaţiilor cirozei hepatice sau a infecţiilor intercurente.

Beta-talasemia intermediară. Este forma realizată la homozigoţii β+, cu persistenţa suficientă a sintezei lanţurilor β pentru a menţine valori ale Hb circulante între 6-9 g/dl şi de a determina un tablou clinic atenuat.

Manifestările clinice sunt atenuate, iar complicaţiile specifice apar – în general – mai tardiv (deformările scheletice, hepatosplenomegalia ş.a.). Hemosideroza este însă prezentă datorită absorbţiei crescute gastrointestinale a fierului, necesitând o dietă cu un aport mai redus de fier, monitorizarea concentraţiilor feritinei serice şi, eventual, instituirea tratamentului chelator.

Beta-talasemia minoră. Este realizată, în cele mai multe cazuri, la heterozigoţii $\beta_0/\beta+$. Un tip rar de deleţie a genelor pentru lanţurile γ-δ-β-globinice realizează un tablou similar întrucâtva[1].

Clinic, sunt absente manifestările caracteristice talasemiei.

Paraclinic, se observă pseudopoliglobulie, cu microcitoză (VEM = 65 fl) şi hipocromie (HEM < 26 pg/dl). Uneori, se poate nota o anemie uşoară, puţin regenerativă (valoarea hemoglobinei circulante fiind

[1] Se poate nota totuşi în perioada neonatală anemie hemolitică cu microcitoză, normoblastoză şi splenomegalie. Hemoliza este autolimitată, dar poate impune tratamentul substitutiv.

cu 2-3 g/dl mai mică decât valorile normale pentru vârstă). Fierul seric este normal sau crescut.

Diagnosticul se stabileşte prin electroforeza hemoglobinei, caracteristice fiind valorile crescute de HbA_2 (>3,5%); HbF are valori mai mari de 1% la aproximativ 50% din bolnavi (între 2 şi 6%). La un număr foarte redus de bolnavi, HbA_2 are valori normale, în timp ce HbF este crescută la 5-15% (δ/β talasemii).

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu carenţa de fier, β-talasemia minoră are însă poikilocitoză, ovalocitoză şi – deseori – punctaţii bazofile; pot fi prezente însă şi hematii „în semn de tras la ţintă", dar acestea sunt puţine şi nu sunt patognomonice.

Beta-talasemia silenţioasă. Este, clinic, asimptomatică, iar tabloul sângelui periferic şi electroforeza hemoglobinei sunt normale. Diagnosticul se stabileşte pornind de la ancheta familială – părinţii copilului sunt unul cu β-talasemie minoră, iar celălalt cu β-talasemie silenţioasă. Necesită analiza sintezei lanţurilor β în eritrocite.

Tratamentul sindroamelor talasemice:

A. *Profilaxia* are ca obiectiv reducerea numărului formelor majore (homozigote) şi se bazează pe *diagnosticul stării de purtător* şi sfatul genetic, în populaţiile la care frecvenţa mutaţiilor este crescută. În acelaşi sens, este util şi *diagnosticul prenatal* (fiabil şi eficace prin tehnici de biologie moleculară) în familiile în care ambii părinţi sunt heterozigoţi cunoscuţi.

B. *Tratamentul suportiv* este indicat în formele clinice manifeste şi are o intensitate variabilă, în raport cu gradul de expresie al defectului genetic. Ca *măsuri generale,* este contraindicat oricare aport suplimentar de fier, de asemenea, trebuie asigurat un aport suficient de folaţi pentru a evita apariţia unei carenţe secundare. Sunt de evitat agenţii oxidanţi (care accentuează hemoliza) şi este indicat tratamentul prompt al oricărei infecţii.

Tratamentul transfuzional cronic şi sistematic este indicat în β-talasemia majoră, pentru a menţine nivelul hemoglobinei circulante peste 10 g/dl în permanenţă, valori care suprimă retardul de creştere, apariţia manifestărilor scheletice şi a hepatosplenomegaliei şi minimalizează osteoporoza şi afectarea cardiacă. Un obiectiv important este şi prevenirea alloimunizării şi a transmiterii pe cale sanguină a unor infecţii. În tratamentul transfuzional, se utilizează masă eritrocitară 15-20 ml/kg la interval de aproximativ 4 săptămâni; eritrocitele administrate trebuie să fie cât mai proaspete. Sunt necesare filtre pentru deleucocitizare. Este indicată fenotiparea completă a hematiilor donatorului şi receptorului, ca şi crearea de cupluri donator – receptor; testarea sângelui recoltat este obligatorie pentru HIV, VHB, VHC şi – eventual – pentru virusul citomegalic. Trebuie administrate antipiretice înainte de transfuzii, iar în caz de reacţii febrile transfuzionale se utilizează hematii spălate.

Tratamentul de chelare a fierului utilizează desferoxamina (Desferal), care formează un complex cu fierul în exces şi este excretat prin urină. T/2 scăzut al preparatului face să fie necesară asigurarea unor concentraţii mari şi prelungite de medicament în sânge. Se administrează prin perfuzie subcutanată, cu pompă de perfuzie, 8-12 ore/zi timp de 5-6 nopţi pe săptămână. Dozele medii sunt de 45 mg/kg/zi. Este necesară, de asemenea, introducerea precoce a acestei terapii, înainte de instalarea hemosiderozei viscerale importante. Obiectivul terapiei chelatoare este menţinerea unui nivel al feritinei serice sub 1000 ng/µl, considerat netoxic.

Splenectomia este frecvent necesară în β-talasemii. Principala sa indicaţie este indicele transfuzional ridicat (niveluri anuale de peste 240 ml masă eritrocitară/kg) sau creşterea rapidă a necesarului transfuzional. Se practică, de regulă, la copilul în vârstă de peste 5 ani, cu toate precauţiile luate în cazul splenectomiei la copil (a se vedea „Sferocitoza ereditară").

C. *Tratamentul etiologic* se bazează pe:

- *inducţia medicamentoasă* a sintezei HbF, realizată prin administrarea de hidroxiuree 10-20 mg/kg/zi ± EPO şi care are drept scop ameliorarea eficacităţii eritropoiezei şi scăderea necesarului transfuzional, fiind indicată, în special, bolnavilor politransfuzaţi;
- *transplantul de măduvă osoasă* (TMO), care este indicat în β-talasemia majoră la copilul având un donator HLA identic, neafectat în fratrie, chiar la copiii care au primit tratament transfuzional cronic. Se efectuează înaintea apariţiei supraîncărcării masive cu fier, ca şi înaintea apariţiei unei afectări hepatice toxice semnificative.
- *terapia genică* (inserţia în genomul bolnavului a unei gene normale pentru sinteza hemoglobinei) este, în prezent, doar în stadiul de perspectivă şi de studii experimentale.

Persistența ereditară a hemoglobinei F (HPFH)[1]

Este datorită unei deleții întinse sau – mai frecvent – unor mutații punctuale la nivelul secvenței *promoter* a genelor care codifică pentru lanțul globinic γ; au fost identificate cel puțin 20 forme distincte de HPFH, afectând mai multe grupe etnice.

Homozigoții sunt normali clinic, iar hematologic, hemoglobina circulantă are valori normale, notându-se doar discretă microcitoză și hipocromie. HbF are valori crescute; în tipul heterocelular ea este repartizată aleator în eritrocite.

Heterozigoții sunt – atât clinic, cât și hematologic – normali, doar electroforeza hemoglobinei evidențiind valori crescute ale HbF (între 1 și 20%, după tipul mutației).

Formele africane sunt rezultatul unei deleții întinse, care interesează întreaga genă pentru lanțul β-globinic; comutarea fiziologică de la sinteza lanțului γ la sinteza lanțului β nu se poate produce la acești bolnavi. Pentru heterozigoți, nivelul HbF este de 15-30%; rarii homozigoți au valori ale HbF de 100%; exceptând ușoara microcitoză, celelalte valori hematologice sunt normale. Formele africane sunt caracterizate și prin distribuția uniformă a hemoglobinei F la nivelul tuturor eritrocitelor (tipul pancelular HPFH).

Există și *dubli heterozigoți* (HbS/tipul african HPFH) care au niveluri de HbS similare cu acelea din drepanocitoză; această combinație este, însă, clinic benignă, prezumtiv, deoarece nivelul crescut al HbF în toate eritrocitele inhibă procesul de sicklizare.

Anomalii structurale ale hemoglobinei

Au fost identificate cca 600 variante structurale ale hemoglobinei. Cele mai multe sunt rare, dar câteva – inclusiv unele cu manifestări clinice severe – apar cu frecvență crescută la unele populații. Cele mai multe hemoglobine anormale sunt identificate cu ușurință la electroforeza hemoglobinei; unele sunt însă electroforetic silențioase și necesită studii specializate de laborator pentru diagnosticare.

[1] Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin.

• *Drepanocitoza homozigotă (HbS/HbS)*

Definiție și epidemiologie. Este o boală familială, ereditară, transmisă autozomal dominant. Boala survine doar la homozigoți, falciformarea necesitând o cantitate crescută de HbS redusă (16 g/dl eritrocite). Este mai frecvent întâlnită la populațiile de culoare din Africa Centrală[2], Antile și S.U.A., la populațiile din Orientul apropiat și bazinul mediteranean, ca și în unele regiuni din India.

Patogenie. Hemoglobina anormală este rezultatul unei mutații punctuale la nivelul genei pentru sinteza lanțurilor β ($HbS=\alpha_2/\beta_2^{6\ glu\rightarrow val}$). În formă oxidată, HbS se comportă normal. Când se află însă în formă redusă, HbS polimerizează prin acțiunea dintre valina anormală din poziția 6 și regiunile complementare de pe lanțurile β ale unor molecule adiacente de HbS. Și alte molecule anormale de Hb în cadrul unei stări de dublu heterozigotism participă la polimerizarea dezoxi-HbS (HbC, HbD, Hb Los Angeles, Hb0 Arab); HbA participă într-un grad mai redus, în timp ce prezența HbF inhibă polimerizarea.

Prin precipitare, se formează mici agregate intraeritrocitare, apoi fibre elicoidale, care se grupează în fascicule rigide, asemănătoare cristalelor, impunând eritrocitelor o formă de seceră (*procesul de falciformare*).

Falciformarea este însoțită de scăderea deformabilității eritrocitelor, de limitarea capacității lor de pasaj la nivelul microcirculației și blocarea acesteia. Precipitatele intraeritrocitare determină și alterări ale membranei eritrocitare, cu hemoliză consecutivă.

Clinic, pe un fond de hemoliză cronică, se instalează trei tipuri de complicații („crize"): infarcte viscerale, infecții severe și accentuarea hemolizei. Tabloul clinic variază cu vârsta copilului:

– între 0-3 luni, este vorba de un sugar asimptomatic, protecția fiind asociată de nivelurile înalte încă de HbF;

– între 3 luni-5 ani, se notează o anemie hemolitică cronică moderată (Hb circulantă 6-9,5 g/dl), în general bine tolerată și splenomegalie cu asplenie moderată (obiectivată prin prezența corpilor Jolly pe frotiul de sânge periferic).

Sindromul „mână-picior" (dactilita acută drepanocitară) este, deseori, revelator pentru boală între

[2] Heterozigotismul asigură protecția față de paludism!

6-18 luni. Se manifestă prin tumefacţie acută simetrică, deseori şi dureroasă, a dorsului mâinii şi piciorului, cu impotenţă funcţională. Tegumentele sunt sub tensiune, lucioase şi sensibile; edemul se poate extinde la palme şi plante, la falange. Se însoţeşte de febră moderată (38-38,5°C), în absenţa infecţiei. Durerea marcată poate conduce la insomnie. Durata episodului este, obişnuit, de 3-5 zile. Examenul radiologic este – iniţial – normal, ulterior demonstrând leziuni osoase distructive şi reparatorii extensive.

Infecţiile frecvente şi grave sunt alte manifestări caracteristice. Infecţiile acute cu pneumococ[1] trebuie suspectate în timpul oricărei ascensiuni febrile şi sunt caracterizate prin evoluţia brutală şi severă (pneumonii, meningite şi septicemii). Reprezintă prima cauză de mortalitate la copilul sub 5 ani. Se notează infecţii severe şi cu alţi germeni: *Salmonella, H. influenzae, E. coli.*

Sechestraţia splenică[2] este a 2-a cauză de mortalitate la copil şi se manifestă prin anemie supraacută, splenomegalie enormă şi dureroasă şi – în cazurile cele mai severe – şoc mortal.

Între 5 şi 15 ani, tabloul este dominat de *crizele vasoocluzive hiperalgice.* Infarctele splenice repetate conduc la scăderea dimensiunilor splinei; splina se fibrozează şi se poate calcifica. Crizele osoase sunt cele mai frecvente, sediul maxim al durerilor fiind metastazele oaselor largi şi corpii vertebrali. Durerea atinge maximumul la 1 oră de la debutul crizei şi durează 3-5 zile. Semnele inflamatorii locale şi generale sunt discrete; în cazul prezenţei acestora se impune suspiciunea de osteomielită. Crizele osoase pot evolua spre necroză osoasă sau a măduvei osoase. Crizele abdominale mimează un abdomen acut[3]. Crizele pulmonare se manifestă prin dureri toracice, tuse, febră, hipoxie, hiperleucocitoză, radiologic notându-se infiltrate pulmonare. Hipoxia agravează falciformarea şi crizele pulmonare pot fi mortale. Se impune diferenţierea de infarctele pulmonare şi bronhopneumonii. Afectarea neurologică – legată de AVC (accidente vasculare cerebrale) trombotice – se manifestă prin hemiplegie, convulsii, afectarea nervilor cranieni şi tulburări vizuale, cu mare risc de sechelaritate (care afectează cca 10% din copii, în special de vârstă mai mare şi adolescenţi). Priapismul secundar trombozei corpilor cavernoşi conduce la impotenţă.

Alte *complicaţii* sunt: *eritroblastopenia acută* (datorată infecţiei cu parvovirus B19 şi care se manifestă prin agravarea rapidă a anemiei, reticulocitoză scăzută, paloare, absenţa durerilor splenice şi tablou caracteristic la examenul măduvei osoase); *hemosideroza viscerală şi litiaza biliară pigmentară* (deseori simptomatică şi mai frecventă la adolescenţii şi adulţii tineri). După vârsta de 15 ani, crizele se răresc, dar se dezvoltă *afecţiuni cronice degenerative* (retinopatie, ulcer de gambă, litiază, insuficienţă renală cronică, osteoartropatie, miocardopatie ischemică, insuficienţă respiratorie cronică şi cord pulmonar acut etc.). Retardul staturoponderal şi pubertar este frecvent, ca şi tulburările psihologice şi de comportament.

Examene complementare: *examenul sângelui periferic* demonstrează o anemie moderată (Hb = 6-10 g/dl), normocromă, normocitară şi regenerativă. Semnele de eritropoieză accentuată sunt reprezentate de policromatofilie, reticulocitoză (5-20%); punctaţiile bazofile în eritrocite şi eritroblastoza sângelui periferic. Se pot întâlni şi drepanocite[4] (eritrocite transformate ireversibil). Numărul de leucocite este crescut (10-20 000/µl), cu predominanţa polimorfonuclearelor, iar numărul trombocitelor este – obişnuit – crescut. *Măduva osoasă* este marcat hipercelulară, cu hiperplazia seriei eritroblastice.

Electroforeza hemoglobinei prezintă doar banda HbS (la electroforeza în mediu alcalin, aceasta migrează între benzile HbA şi HbA_2); se poate întâlni şi banda HbF, care diminuează mai puţin rapid postnatal decât la individul normal (valorile de la adult se ating abia la 5-7 ani; nivelul HbF variază de la bolnav la bolnav, între 2 şi 20%, valorile crescute având un efect protector pentru crizele vasoocluzive). De asemenea, HbA_2 poate fi prezentă în afara perioadei de sugar.

Confirmarea diagnosticului se face prin testul de falciformare, electroforeza hemoglobinei, prin testul de solubilitate al HbS (în tampon concentrat, conţi-

[1] În absenţa anticorpilor specifici faţă de polizaharidul capsular, apărarea depinde de funcţia fagocitară a sistemului reticuloendotelial. Funcţia fagocitară a splinei este scăzută la copilul SS. În plus nivelul opsoninelor serice este scăzut.

[2] Mai rar, se notează şi sechestraţie hepatică, mai puţin severă (ficatul este mai puţin distensibil decât splina).

[3] Diagnostic diferenţial cu peritonită pneumococică şi colecistită.

[1] Acestea sunt însă frecvente după supunerea eritrocitelor la condiţii de anaerobioză (testul de falciformare).

nând un agent reducător, se observă un precipitat turbid când nivelul HbS > 15%), ca şi prin identificarea HbS la părinţi.

Diagnosticul prenatal este posibil prin tehnici de biologie moleculară practicate pe amniocite şi vilozităţi coriale (detectarea substituţiei $\beta^{glu \rightarrow val}$); există şi teste care fac posibil diagnosticul în perioada neonatală.

• *Drepanocitoza heterozigotă (HbA/HbS)*

Bolnavul este, în general, asimptomatic. Examenul sângelui periferic este normal. Electroforeza hemoglobinei demonstrează valori ale HbS de 35-45%.

Pot fi prezente rare episoade de falciformare (cu episoade vasoocluzive, infarcte splenice ş.a.) în anumite condiţii (altitudine foarte crescută, zborul în avion fără cabină presurizată, pneumonii acute severe cu hipoxie, hipoxie în cursul anesteziei generale, eforturi fizice intense). Singura atingere cronică mai frecventă este cea renală (episoade de necroză papilară cu hematurie macroscopică, scăderea capacităţii de concentrare a urinei). Principalul risc este legat de transmiterea bolii şi impune sfatul genetic şi diagnosticul prenatal la copilul conceput de părinţi heterozigoţi.

Tratamentul drepanocitozelor:

A. *Măsuri de profilaxie şi generale.* Educaţia părinţilor şi copiilor vizează cunoaşterea riscului infecţios şi recunoaşterea sechestrării splenice, complicaţii severe şi care necesită instituirea imediată a terapiei.

Este indicată vaccinarea antipneumococică polivalentă, anti-HIb, antimeningococică A şi B.

Profilaxia antibiotică constă în administrarea de penicilină oral[1], în 2 prize zilnice, debutând la vârsta de sugar şi continuată până la 6 ani.

Se recomandă internarea de urgenţă în spital în caz de puseu febril (>39°C) şi introducerea promptă a unei antibioticoterapii empirice, cu intenţia de a acoperi etiologia pneumococică şi HIb (cefotaxim sau piperacilină, în asociere sau nu cu un aminoglicozid).

B. *Tratamentul episoadelor vasoocluzive.* În formele mai puţin severe, este indicat tratamentul la domiciliu: hidratare orală (2-3 $l/m^2/zi$), administrarea de antialgice (paracetamol în doze obişnuite ± codeină).

Formele severe necesită spitalizare, hiperhidratare pe cale intravenoasă, administrarea de antialgice majore[2] ± antispastice ± AINS ± anxiolitice, oxigenoterapie (în caz de hipoxie). Eficacitate discutabilă au alcalinizarea şi administrarea vasodilatatoarelor.

C. *Tratamentul transfuzional.* Anemia cronică necomplicată nu necesită transfuzii, ci doar administrarea de folaţi. Transfuziile de masă eritrocitară sunt indicate în caz de agravare a anemiei (criză aplastică, sechestrare splenică), având ca obiectiv corectarea hemoglobinei circulante până la valorile normale ale vârstei.

Exsanguinotransfuzia, utilizând masă eritrocitară[3] se practică în episoadele vasoocluzive prelungite, ca şi în pregătirea preoperatorie a bolnavilor. Exsanguinotransfuzia, având ca obiectiv scăderea HbS sub 20% şi a hematocritului sub 40% este indicată în crizele pulmonare, în AVC trombotic sau în priapism.

Tratamentul transfuzional cronic este indicat în episoadele vasoocluzive severe (AVC în special), pentru prevenirea recidivelor, obiectivul fiind menţinerea HbS la concentraţii sub 30-40%, cu toate măsurile asociate indicate în aceste situaţii.

D. *Splenectomia.* Intră în discuţie doar în cazul episoadelor de sechestrare splenică severă sau recidivante.

E. *Tratamentul cu viză etiologică.* Cuprinde – în prezent – administrarea de hidroxiuree (care creşte valoarea HbF peste 20%, scăzând incidenţa episoadelor vasoocluzive, dar experienţa este limitată la copil) şi TMO allogenic (care realizează vindecarea bolii, dar este indicat doar cazurilor severe şi care dispun de un donator familial HLA compatibil).

• *Alte hemoglobinoze secundare unor mutaţii punctuale la nivelul genelor pentru lanţurile beta sau alfa*

Hemoglobinoza C ($a_2\beta_2^{6lys}$). Epidemiologic, este frecventă în Africa de Vest. Homozigoţii (HbC/HbC) manifestă anemie hemolitică moderată (Hb = 8-

[1] Poate fi înlocuită cu amoxicilină, care asigură şi protecţia faţă de Haemophilus influenzae b.

[2] De evitat hipoxia, care poate avea consecinţe dramatice!

[3] Este de evitat creşterea vâscozităţii sângelui, prin menţinerea hematocritului la valori sub 60%.

10 g/dl), cu reticulocitoză (5-10%) şi splenomegalie. Examenul frotiului din sângele periferic evidenţiază celule „în semn de tras la ţintă" în aproximativ 100% din cazuri. Diagnosticul se face prin electroforeza hemoglobinei. Cel mai frecvent, nu necesită transfuzii. Heterozigoţii (HbA/HbC) sunt clinic normali şi asimptomatici. Doar examenul sângelui periferic evidenţiază eritrocite „în semn de tras la ţintă". Dublul heterozigotism HbS/HbC se manifestă printr-un tablou de drepanocitoză homozigotă atenuat.

Hemoglobinoza D. Este întâlnită în India, Turcia şi Africa. Are expresie clinică numai în caz de dublu heterozigotism HbS/HbD (foarte rar). Tabloul clinic este mai sever decât acela al HbS/HbC şi apropiat de cel din HbSS.

Hemoglobinoza E ($\alpha_2\beta_2^{26lys}$). Este frecventă în Asia de Sud-Est, în special în Thailanda şi în Cambodgia. Clinic, în formele homozigote, tabloul este de β-talasemie minoră. Formele heterozigote sunt asimptomatice, doar frotiul de sânge periferic prezentând uşoară microcitoză şi hipocromie. Asocierea cu β-talasemia HbE/β_0) nu este excepţională; tabloul clinic este acela al unei β-talasemii majore. Electroforeza proteinei evidenţiază prezenţa doar a HbE şi HbF.

Hemoglobinele instabile. Sunt produse prin mutaţii punctuale la nivelul lanţurilor β- (75%) sau α-globinice (25%), prin înlocuirea unui aminoacid la nivelul regiunii heminice. Au fost descrise până în prezent peste 100 variante, majoritatea rare şi transmise autozomal dominant. Se caracterizează prin instabilitate moleculară, care conduce la denaturarea şi precipitarea intraeritrocitară a hemoglobinei. În formele cele mai severe, mase amorfe de hemoglobină denaturată (corpii Heinz) se ataşează membranei eritrocitare, lezând-o şi determinând hemoliza.

Clinic, se realizează anemii hemolitice congenitale cu corpi Heinz. Hemoliza devine evidentă la 3-6 luni postnatal, când HbF este înlocuită de HbA. Se manifestă cu anemie hemolitică cronică, de intensitate variabilă, cu icter şi splenomegalie. Se pot produce şi crize de hemoliză, care pot fi declanşate de un agent oxidant sau de infecţii. Anemia este – uneori – suficient de severă încât să necesite tratament transfuzional cronic. Unii bolnavi prezintă o coloraţie brun închisă a urinei, datorită excreţiei de mezobilifuscină (compus dipirolic, rezultat al unui metabolism anormal al hemului).

Paraclinic, în sângele periferic se notează anemie, reticulocitoză, uneori punctaţii bazofile.

Diagnosticul se stabileşte prin: anamneza familială, evidenţierea corpilor Heinz după o prealabilă incubare a eritrocitelor şi coloraţia supravitală a frotiului cu albastru briliant crezil, demonstrarea termolabilităţii hemoglobinelor[1], prin curba de disociere frecvent anormală (afinitate crescută sau scăzută pentru O_2) şi – în final – prin evidenţierea cu metodele biologiei moleculare a mutaţiei cauzale.

Tratamentul constă în evitarea agenţilor oxidanţi şi terapie transfuzională cronică. Splenectomia nu este curativă, dar ameliorează tabloul clinic şi evoluţia bolii.

Hemoglobinele anormale cu afinitate crescută pentru oxigen. Au fost descrise aproximativ 100 anomalii rare ale hemoglobinei, care se caracterizează prin devierea la stânga a curbei de disociere a oxigenului; ele eliberează deficitar oxigenul la ţesuturi, determinând hipoxie tisulară. Stimulul hipoxic conduce la creşterea producţiei de eritropoietină şi poliglobulie secundară. Hemoglobina circulantă are, tipic, valori de 16-19 g/dl. Unele din aceste hemoglobine anormale pot fi demonstrate prin electroforeza hemoglobinei; altele (Hb Chesapeake, Hb Malmö, Hb Kempsey) au motilitate electroforetică normală, putând fi diferenţiate numai prin studii de biologie moleculară.

Hemoglobinele anormale care determină cianoză. Sunt, de asemenea, rare. Trăsătura lor definitorie este afinitatea marcat scăzută pentru oxigen. Sunt realizate prin substituţii de aminoacizi în poziţii ale moleculei de hemoglobină situate în apropiere de grupa hem, afectând atomii de fier ai hemului, stabilizându-i în poziţia[2] Fe^{3+} şi determinând incapacitatea hemoglobinei de a lega oxigenul.

Sindromul hemoglobinelor M este transmis autozomal dominant. Sângele are o coloraţie brună, chiar

---

[1] Testul de precipitare la cald. Unele din hemoglobinele instabile migrează electroforetic cu HbA, de care nu pot fi distinse. Încălzirea hemolizatului la 50°C sau tratarea cu soluţie tamponată de izopropanol 17% produc precipitarea hemoglobinelor instabile (Hb Köln, Hb Hammersmith, Hb Abraham Lincoln).

[2] Poziţia Fe^{3+} conferă stabilitatea la enzime şi agenţi reducători ai methemoglobinei.

10 g/dl), cu reticulocitoză (5-10%) şi splenomegalie. Examenul frotiului din sângele periferic evidenţiază celule „în semn de tras la ţintă" în aproximativ 100% din cazuri. Diagnosticul se face prin electroforeza hemoglobinei. Cel mai frecvent, nu necesită transfuzii. Heterozigoţii (HbA/HbC) sunt clinic normali şi asimptomatici. Doar examenul sângelui periferic evidenţiază eritrocite „în semn de tras la ţintă". Dublul heterozigotism HbS/HbC se manifestă printr-un tablou de drepanocitoză homozigotă atenuat.

Hemoglobinoza D. Este întâlnită în India, Turcia şi Africa. Are expresie clinică numai în caz de dublu heterozigotism HbS/HbD (foarte rar). Tabloul clinic este mai sever decât acela al HbS/HbC şi apropiat de cel din HbSS.

Hemoglobinoza E ($\alpha_2\beta_2^{26lys}$). Este frecventă în Asia de Sud-Est, în special în Thailanda şi în Cambodgia. Clinic, în formele homozigote, tabloul este de β-talasemie minoră. Formele heterozigote sunt asimptomatice, doar frotiul de sânge periferic prezentând uşoară microcitoză şi hipocromie. Asocierea cu β-talasemia HbE/β_0) nu este excepţională; tabloul clinic este acela al unei β-talasemii majore. Electroforeza proteinei evidenţiază prezenţa doar a HbE şi HbF.

Hemoglobinele instabile. Sunt produse prin mutaţii punctuale la nivelul lanţurilor β- (75%) sau α-globinice (25%), prin înlocuirea unui aminoacid la nivelul regiunii heminice. Au fost descrise până în prezent peste 100 variante, majoritatea rare şi transmise autozomal dominant. Se caracterizează prin instabilitate moleculară, care conduce la denaturarea şi precipitarea intraeritrocitară a hemoglobinei. În formele cele mai severe, mase amorfe de hemoglobină denaturată (corpii Heinz) se ataşează membranei eritrocitare, lezând-o şi determinând hemoliza.

Clinic, se realizează anemii hemolitice congenitale cu corpi Heinz. Hemoliza devine evidentă la 3-6 luni postnatal, când HbF este înlocuită de HbA. Se manifestă cu anemie hemolitică cronică, de intensitate variabilă, cu icter şi splenomegalie. Se pot produce şi crize de hemoliză, care pot fi declanşate de un agent oxidant sau de infecţii. Anemia este – uneori – suficient de severă încât să necesite tratament transfuzional cronic. Unii bolnavi prezintă o coloraţie brun închisă a urinei, datorită excreţiei de mezobilifuscină (compus dipirolic, rezultat al unui metabolism anormal al hemului).

Paraclinic, în sângele periferic se notează anemie, reticulocitoză, uneori punctaţii bazofile.

Diagnosticul se stabileşte prin: anamneza familială, evidenţierea corpilor Heinz după o prealabilă incubare a eritrocitelor şi coloraţia supravitală a frotiului cu albastru briliant crezil, demonstrarea termolabilităţii hemoglobinelor[1], prin curba de disociere frecvent anormală (afinitate crescută sau scăzută pentru O_2) şi – în final – prin evidenţierea cu metodele biologiei moleculare a mutaţiei cauzale.

Tratamentul constă în evitarea agenţilor oxidanţi şi terapie transfuzională cronică. Splenectomia nu este curativă, dar ameliorează tabloul clinic şi evoluţia bolii.

Hemoglobinele anormale cu afinitate crescută pentru oxigen. Au fost descrise aproximativ 100 anomalii rare ale hemoglobinei, care se caracterizează prin devierea la stânga a curbei de disociere a oxigenului; ele eliberează deficitar oxigenul la ţesuturi, determinând hipoxie tisulară. Stimulul hipoxic conduce la creşterea producţiei de eritropoietină şi poliglobulie secundară. Hemoglobina circulantă are, tipic, valori de 16-19 g/dl. Unele din aceste hemoglobine anormale pot fi demonstrate prin electroforeza hemoglobinei; altele (Hb Chesapeake, Hb Malmö, Hb Kempsey) au motilitate electroforetică normală, putând fi diferenţiate numai prin studii de biologie moleculară.

Hemoglobinele anormale care determină cianoză. Sunt, de asemenea, rare. Trăsătura lor definitorie este afinitatea marcat scăzută pentru oxigen. Sunt realizate prin substituţii de aminoacizi în poziţii ale moleculei de hemoglobină situate în apropiere de grupa hem, afectând atomii de fier ai hemului, stabilizându-i în poziţia[2] Fe^{3+} şi determinând incapacitatea hemoglobinei de a lega oxigenul.

Sindromul hemoglobinelor M este transmis autozomal dominant. Sângele are o coloraţie brună, chiar

[1] Testul de precipitare la cald. Unele din hemoglobinele instabile migrează electroforetic cu HbA, de care nu pot fi distinse. Încălzirea hemolizatului la 50°C sau tratarea cu soluţie tamponată de izopropanol 17% produc precipitarea hemoglobinelor instabile (Hb Köln, Hb Hammersmith, Hb Abraham Lincoln).

[2] Poziţia Fe^{3+} conferă stabilitatea la enzime şi agenţi reducători ai methemoglobinei.

când este complet oxigenat. Semnul caracteristic al bolii este cianoza, care este prezentă de la naştere, dacă substituţia intersează lanţurile α (ex: HbM Iwate), sau debutează la 4-6 luni postnatal, dacă substituţia se produce la nivelul lanţurilor β (ex: HbM Saskatoon). Diagnosticul diferenţial se face cu alte cauze de cianoză congenitală. Cianoza nu răspunde la acid ascorbic şi albastru de metilen i.v.

În general, sunt anomalii clinic benigne şi nu necesită tratament; poate exista şi poliglobulie compensatorie. Methemoglobina nu depăşeşte 25% din totalul Hb circulante. Două din variantele de HbM – HbM Saskatoon şi HbM Hyde Park – sunt şi instabile şi pot determina anemie hemolitică cronică.

Electroforeza hemoglobinei poate identifica unele din aceste hemoglobine.

Methemoglobinemiile rezultate ca urmare a prezenţei HbM trebuie diferenţiate de alte cauze prin modificările caracteristice ale tipului de absorbţie spectrală a soluţiilor de hemoglobină (de exemplu, pentru HbM absenţa benzii spectrale pentru 632 nm), ca şi prin prezenţa unor niveluri normale de methemoglobin reductază (diaforaza).

Anemii hemolitice dobândite

Anemii hemolitice corpusculare dobândite

• *Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) (Boala Marchiafava-Micheli)*

Este o boală rară, care nu are caracter familial.

Patogenic, se datoreşte unor anomalii prost definite ale membranei eritrocitare, care fac eritrocitul susceptibil la hemoliza mediată de complement. Conform unor studii, mutaţia genei Piga de pe cromozomul X ar determina deficitul unei proteine specifice – *decay accelerating factor (DAF)* – într-o subpopulaţie de eritrocite şi leucocite. În absenţa acestei proteine de membrană[1], C3 din ser este depozitat pe eritrocite într-un ritm continuu, lent, nefiind clivat eficient de C1. Aceasta permite convertazei căii alternative (C3 bBb) să se dezvolte pe suprafaţa membranei eritrocitare, cu formarea complexului de atac al membranei (C5-9) şi liza celulelor (hemoliză).

Clinic, boala este rară sub 10 ani. Se manifestă prin anemie cronică, cu hemoliză predominant intravasculară (hemoliza fiind accentuată nocturn şi în cursul somnului) şi hemoglobinurie matinală. Şi unele medicamente (aspirina, penicilina) sau infecţiile pot precipita hemoliza.

Durerile abdominale, lombare şi cefaleea pot domina, uneori, tabloul clinic. Obişnuit, se notează splenomegalie moderată.

Examenul sângelui periferic demonstrează prezenţa unei anemii hemolitice normocrome, normocitară, hiperregenerativă sau macrocitară. Uneori, aspectul este de anemie hipocromă microcitară (prin pierderi cronice de Fe). Se poate asocia cu trombocitopenie (50%) sau leucopenie (50%), ceea ce susţine unele păreri conform cărora HPN ar fi o boală clonală a celulelor hematopoietice.

Diagnosticul se stabileşte prin testul hemolizei în mediu acid (HAM); defectul de ancorare al proteinei DAF poate fi evidenţiat şi prin studii de flow-cytometry.

Complicaţiile sunt reprezentate de infecţii bacteriene, tromboze (sindrom Budd-Chiari în special) şi complicaţii tromboembolice; în aceste ultime două situaţii, terapia anticoagulantă este indicată.

Tratamentul constă în înlocuirea pierderilor cronice de fier şi corticoterapie (care controlează hemoliza la unii bolnavi). Splenectomia este ineficace. Transplantul allogenic de măduvă osoasă a fost practicat cu succes în unele cazuri.

În evoluţie, după faza de anemie hemolitică, se notează trecerea în stadiul de aplazie medulară (pancitopenie) şi – în final – la dezvoltarea unei leucemii acute mieloblastice, ceea ce întăreşte ipoteza unei anomalii a celulelor stem hematopoietice (HPN este o stare preleucemică).

Anemii hemolitice extracorpusculare dobândite

Sunt clasificate etiopatogenic în anemii hemolitice extracorpusculare de cauze nonimunologice (prin acţiunea factorilor mecanici, fizici, chimici, infecţioşi, în cadrul microangiopatiei trombotice – a se vedea tabelul 13.V) şi anemii hemolitice extracorpusculare de cauze imunologice.

[1] După alte date, proteina este sintetizată normal, dar legarea sa la glucofosfatidil inozitolul membranei eritrocitare este deficitară.

Anemiile hemolitice dobândite, produse prin mecanisme imunologice. În funcţie de tipul reacţiilor imune, care stau la baza acestora, se clasifică în:

– anemii hemolitice prin izoimunizare fetomaternă în sistemul Rh (D) sau AB0 (a se vedea capitolul 7, „Bolile nou-născutului");

– anemii hemolitice prin alloimunizare (post-transfuzional);

– anemii hemolitice autoimune.

• *Anemii hemolitice autoimune (AHAI)*

Definiţie. Sunt un grup de anemii caracterizate prin sinteza de autoanticorpi care reacţionează specific cu anumite antigene eritrocitare (reacţie însoţită sau nu de fixarea complementului seric) şi care provoacă aglutinarea şi/sau liza eritrocitelor.

Epidemiologie. Sunt rare la copil (frecvenţa fiind de 1/75 000-1/80 000), deşi probabil sunt subdiagnosticate din cauza dificultăţilor tehnice. Nu există predispoziţie genetică, rasială, etnică sau de sex.

Etiopatogenie. La copil, majoritatea AHAI sunt secundare. După cauzele cele mai frecvente, se disting:

A. AHAI postinfecţioase – care sunt cele mai frecvente la copil şi cu evoluţie – obişnuit – benignă. Cel mai des, sunt implicate infecţiile virale (virusul Epstein-Barr, virusul citomegalic, infecţii virale ale căilor respiratorii – gripă, rujeolă, infecţii nediferenţiate ale căilor aeriene superioare, varicelă, parotidită epidemică, hepatită acută virală, infecţiile cu herpes virus hominis ş.a.), dar şi bacteriene (Mycoplasma hominis).

B. AHAI din alte boli autoimune sistemice sau cu specificitate de organ (LES, AJ[1], hepatite autoimune, tiroidita autoimună ş.a.).

C. AHAI secundare din bolile neoplazice (boala Hodgkin, LMNH[2], leucemii, tumori solide).

D. AHAI din deficitele imune congenitale şi dobândite (agamaglobulinemia Bruton, disgamaglobulinemiile, defictul de IgA, sindromul Wiskott-Aldrich, SCID, infecţia HIV/SIDA).

E. AHAI de cauză medicamentoasă – medicamentele putând fi implicate într-o frecvenţă de până la 20% din AHAI. Se disting mai multe tipuri patogenice prin care medicamentele pot declanşa reacţii autoimune:

a) Tipul haptenă (Ackroyd) realizat de penicilină şi cefalosporine, care se ataşează la membranele eritrocitare, modificându-le antigenicitatea şi declanşând producerea de autoanticorpi faţă de complexul medicament/antigen al membranei eritrocitare.

b) Tipul „martor inocent" (innocent bystander, Miesher-Schulmann), produs de fenacetină şi chinidină şi în care liza eritrocitelor este consecinţa fixării de complexe imune preformate, prezente în ser.

c) Tipul realizat prin mecanism autoimun veritabil şi produs ca urmare a administrării de α-metil DOPA.

Patogenic, elementul definitoriu al AHAI îl constituie prezenţa – în plasma şi/sau pe suprafaţa eritrocitelor – a autoanticorpilor antieritrocitari, care pot aparţine următoarelor categorii:

– Autoanticorpi din clasa IgG (cel mai frecvent), dirijaţi faţă de antigenele sistemului Rh (anti-e, anticorpi faţă de antigenul ubicuitar LW). Activitatea lor hemolitică este maximă la 37°C (anticorpi „calzi").

– Autoanticorpi din clasa IgM, faţă de antigenele sistemului I/i eritrocitar, cu activitate maximă între 0°-30° (anticorpi „reci") şi care sunt observaţi, tipic, în infecţia cu Mycoplasma.

– Hemolizinele bifazice (Donath-Landsteiner), care constituie autoanticorpi din clasa IgG, cu specificitate anti-P. Aceştia se fixează la rece pe eritrocite, hemoliza maximă producându-se însă la + 37°C.

Clasificarea patogenică a AHAI este sintetizată în tabelul 13.XXV.

Distrugerea eritrocitelor lezate se produce, cel mai frecvent, în sistemul reticuloendotelial din splină şi ficat; în formele cele mai severe, hemoliza este intravasculară.

Mecanismele producerii autoanticorpilor antieritrocitari nu sunt deplin precizate: în unele cazuri poate fi vorba de modificări ale membranei eritrocitare induse de medicamente sau agenţi infecţioşi, aceasta căpătând proprietăţi autoantigenice; în altele poate fi vorba de proliferarea autonomă a unei clone „interzise" de celule imune competente, cu autoreactivitate la self.

Tablou clinic. Debutul hemolizei este, cel mai frecvent, brutal. În formele cele mai severe, se produce o anemie supraacută, cu risc vital (hemoliza supraacută intravasculară). Obişnuit, este vorba însă de o anemie hemolitică moderată, cu icter, hemoglobinurie şi splenomegalie. Absenţa hipertensiunii arteriale şi a afectării renale o diferenţiază de SHU.

---

[1] AJ – artrită juvenilă.

[2] LMNH – limfom non-hodgkinian.

TABELUL 13.XXV

CLASIFICAREA PATOGENICĂ A ANEMIILOR HEMOLITICE AUTOIMUNE

Tipul AHAI	*Clasificarea în funcţie de optimul termal*	*Specificitatea autoanticorpilor*	*Testul Coombs cu anticorpi monospecifici*	*Expresia clinică*
Tipul IgG „pur"	Anticorpi „calzi"	Anti - Rh	IgG	Boală hemolitică autoimună prin anticorpi „calzi", tipul acut, autolimitat sau forma cronică/prelungită
Tipul IgG „mixt" (Ig G + C)	Idem	Anti - Rh	IgG + C3	Idem
Tipul IgM	Anticorpi „reci"	Anti - I, Anti - i, Anti - Pr	IgM + C3	Boala aglutininelor „reci"
Tipul IgG anti - P	Hemolizine bifazice (Donath - Landsteiner)	Anti - P (anti-Tja)	IgG + C3	Hemoglobinuria paroxistică „a frigore"
Tipul C_3	Anticorpi „calzi"	?	C3	80% din cazurile de AHAI acută tranzitorie
Alte tipuri (rare)	Anticorpi „calzi"	Anti - Rh Anti - Rh + Anti - I, Anti - Pr1	IgA IgG + IgM IgM + C3	Diversă

Variante clinice de AHAI:

Boala aglutininelor „reci". Cel mai frecvent, apare după infecţii virale sau consecutiv pneumoniei cu Mycoplasma pneumoniae.

Este produsă prin anticorpi din clasa IgM faţă de antigenul I al eritrocitelor; sunt notate titruri considerabile[1], uneori enorme de autoanticorpi (≥ 1/10 000). Uneori, în mononucleoza infecţioasă, se produc AHAI acute cu anticorpi anti-i.

Clinic, în cazul prezenţei de titruri foarte mari de autoanticorpi „reci" se produc episoade severe de hemoliză intravasculară, cu hemoglobinemie şi hemoglobinurie după expunere la rece.

Examenul sângelui periferic are ca notă specifică existenţa aglutinării spontane a eritrocitelor (prezenţa de „fişicuri" eritrocitare).

Bolile hemolitice autoimune prin anticorpi „calzi":

a) *Tipul acut, tranzitoriu* – este întâlnit, predominant, la sugar şi la copilul mic. Frecvent este determinat de infecţii (mai ales ale căilor aeriene superioare). Debutul este acut, cu febră, paloare, icter, hemoglobinurie, splenomegalie şi prostraţie. Evolutiv, se notează răspuns prompt la corticoterapie, mortalitate redusă şi vindecare deplină în circa 3 luni.

b) *Tipul cu evoluţie prelungită sau cronică* este caracterizat prin:

– durata evoluţiei de luni sau ani;

– asocierea cu alte afecţiuni hematologice autoimune – PTI (purpură trombocitopenică imunologică)[2], leucopenie sau neutropenie imună;

– apariţia deseori secundară unei boli autoimune sistemice sau cu specificitate de organ, sau a unei neoplazii limforeticulare; 50% sunt însă idiopatice;

– prezenţa asociată a unei multitudini de autoanticorpi „sateliţi" (AAN, anticorpi antimitocondriali, autoanticorpi cu specificitate de organ);

– răspunsul variabil şi – în general – modest la corticoterapie;

– mortalitatea de 10%, deseori datorată bolii de bază.

Hemoglobinuria paroxistică „a frigore". Este asociată cu prezenţa hemolizinelor bifazice (Donath-Landsteiner). Aproximativ 1/3 din cazuri au fost asociate, anterior, cu sifilisul congenital sau câştigat şi aveau o evoluţie nefavorabilă. În prezent, predomină formele acute, pasagere, secundare infecţiilor virale (mononucleoza infecţioasă, parotidita epidemică, rujeola). Există şi o formă idiopatică cronică.

Hemoliza este declanşată de expunerea la frig şi poate fi brutală, cu hemoliză intravasculară, hemoglobinemie, hemoglobinurie şi insuficienţă renală.

[1] Anticorpii „reci" pot fi prezenţi în titru scăzut în mod normal.

[2] Sindromul Evans care are evoluţie cronică şi, în general, prognostic nefavorabil.

Caracteristică este şi asocierea cu acrocianoză şi sindrom Raynaud, afectând predominant părţile expuse la frig (urechile, nasul, extremităţile degetelor). Hepatosplenomegalia este notată constant.

Tratamentul constă în evitarea expunerii la frig şi transfuzie în caz de anemie severă.

Diagnostic de laborator în AHAI. Examenul sângelui periferic demonstrează prezenţa unei anemii normocrome, normocitară, uneori severă (Hb sub 6 g/dl). Frecvent, pot fi observate sferocite pe frotiu (sferocitoză secundară). Reticulocitoza este marcată (peste 50%), dar poate lipsi iniţial, în formele foarte severe. Pot fi prezente şi eritrocite nucleare în frotiul de sânge periferic. Obişnuit, anemia este asociată cu leucocitoză şi trombocitoză (exceptând sindromul Evans).

Biochimic, bilirubina serică este crescută, haptoglobina serică este scăzută, hemoglobina plasmatică liberă are valori crescute, există hemoglobinurie.

Testul Coombs direct relevă prezenţa autoanticorpilor antieritrocitari şi a fracţiunilor complementului seric (C3) pe suprafaţa eritrocitelor. Autoanticorpii pot fi din clasa IgG sau din clasa IgG asociaţi cu C3, în 80%-90% din AHAI cronice şi 1/3 din AHAI acute[1]. Autoanticorpii din clasa IgM asociaţi cu C3[2] sau numai C3 sunt demonstraţi în majoritate în AHAI acute (C3 în 80% din AHAI acute tranzitorii).

Testul Coombs indirect realizează evidenţierea autoanticorpilor de pe ertrocite şi studierea serului; permite titrarea autoanticorpilor.

Tratament:

A. *Tratamentul suportiv* constă în transfuzii de masă eritrocitară. Acestea sunt indicate de urgenţă în anemiile hemolitice supraacute; pot fi necesare şi în alte anemii severe. De notat că determinarea grupei sanguine poate fi dificilă, din cauza prezenţei autoaglutininelor[3]. Este necesară fenotiparea completă a eritrocitelor şi alegerea sângelui ale cărui eritrocite dau cel mai mic titru de pozitivitate in vitro la reacţia Coombs. Testul de compatibilitate directă pe lamă este dificil de interpretat! Beneficiul este – obişnuit – tranzitoriu.

B. *Tratamentul patogenic* se bazează, la copil, în special, pe corticoterapie. Se utilizează prednisonul, în doze de 2-3 mg/kg/zi (chiar până la 6 mg/kg/zi în formele foarte severe!). Durata tratamentului este de circa 3 săptămâni, pentru tratamentul de atac. Urmează reducerea progresivă a dozelor, durata totală a tratamentului fiind, în formele acute, de 2-3 luni. Criteriul de eficienţă este reprezentat de menţinerea valorilor Hb circulante mai mari de 12 g/dl şi a reticulocitelor sub 10%. Testul Coombs poate rămâne pozitiv, chiar dacă hemoliza a încetat!

În caz de recădere, tratamentul se reia cu doza de atac.

În formele cronice, este necesară stabilirea dozei minime eficace şi corticoterapie de lungă durată.

C. Tratamentul formelor cronice:

Plasmafareza este dificil de realizat la copil, iar efectul ei este tranzitoriu. Poate fi utilă în formele foarte severe (episoadele de hiperhemoliză).

Imunoglobulinele i.v. au, de asemenea, frecvent, efecte tranzitorii.

Imunosupresivele (ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A) au indicaţii excepţionale la copil – formele corticorezistente sau corticodependente (în general, forme cronice).

Splenectomia este, de asemenea, rezervată formelor severe şi rezistente la tratament. Eficacitatea ei este de 50-70%. Înainte de splenectomie trebuie încercată terapia cu imunoglobuline i.v. şi Danazol.

Timectomia poate fi şi ea practicată în formele severe.

[1] Uneori, testul Coombs este fals negativ, din cauza sensibilităţii sale limitate. Sunt necesare minimum 250-500 molecule IgG pe membrana eritrocitului pentru a produce o reacţie pozitivă. Sunt necesare teste speciale de evidenţiere.

[2] IgM sunt dificil de evidenţiat deoarece se detaşează uşor de pe suprafaţa eritrocitelor; testul poate fi pozitiv numai pentru C3.

[3] De exemplu, în cazul autoanticorpilor „calzi", aglutinarea spontană poate duce la un rezultat fals de grup AB (IV) Rh (D) pozitiv!

Bibliografie selectivă

ALTER B.P., YOUNG N.S.: The bone marrow failure syndromes. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 237-372.

ANDREWS N.C., BRIDGES K.R.: Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 432-462.

BACIGALUPO A., PODESTA M. şi colab.: Immunosuppression of hematopoiesis in aplastic anemia: activity of T lymphocytes. Immunol. 1980; 125:1449.

BARR R.D., J. WANG PENG şi colab.: Hematopoietic stem cells in human peripheral blood. Science 1975; 109-284.
BERARDI A.C., J. WANG şi colab.: Functional isolation and characterization of human hematopoietic stem cells. Science 1995; 267:104.
BRUGUARA C., PLATT O.S.: The neonatal erythrocyte and its desorders. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 19-52.
BUNN H.F.: Human hemoglobines: normal and abnormal. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 729-761.
DOVER G.J., PLATT O.S.: Sickle cell disease. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 762-810.
GALLAGHER F.G., FORGET B.G., LUX S.E.: Disorders of the erythrocite membrane. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 544-64.
GILLIO A.P., GUINAN B.C.: Cytokine treatment of inherited bone marrow syndromes. Int. J. Pediatr. Hematol./Oncol. 1992; 2:123.
GILLIO A.P., FAULKNER L.B. şi colab.: Treatment of Diamond-Blackfan anemia with recombinant human interleukin 3 . Blood 1993; 82:744.
GOLDWASSER E., BERU N. şi colab.: Erythropoietin Immunol. Ser. 1990: 49:257.
LANZKOWSKY PH.: Pediatric Hematology-Oncology. Mc Graw-Hill Book Co., New York, 1980.
LORD B.I.: Kinetics of the recognizible erythrocyte precursor cells. Clin. Hematol. 1979: 9:355.
LUZZATO L.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hemolytic anemia. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 704-726.
MENTZER W.C.: Pyruvate kinase deficiency and disorders of glycolisis. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 667-703.
METCALF D.: The colony stimulating factors. Cancer 1990; 65:2185.
NICOLA N.A.: Hematopoietic cell growth factor and their receptors. Rev. Biochem. 1989; 58-45.
OGAWA M.: Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. Blood 1993; 81-2844.
ORKIN S.H., NATHAN D.G.: The thalassemias. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co.,. Philadelphia, 1998, p. 811-886.
OSKI F.A., BRUGUARA C., NATHAN D.G.: A diagnostic approach to the anemic patient. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 375-384.
PIONELLI S.: Lead poisoning. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 480-496.
POPESCU V. (sub red.): Anemiile hipocrome la sugar şi copil. Edit. Medicală, Bucureşti, 1985.
POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D.: Icterele nou-născutului, sugarului şi copilului. Ictero-anemiile hemolitice. Edit. Medicală, Bucureşti, 1986.
SHIVDASANI R.A., ORKIN S.H.: The transcriptional control of hematopoiesis. Blood 1996; 87-4025.
SIEFF C.A., NATHAN D.G., CLARK S.C.: The anatomy and physiology of hematopoiesis. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 162-236.
STROBER W., JAMES S.P.: The interleukines. Pediatr. Res. 1988; 24:549.
ŢURCANU L., ŞERBAN M.: Hematologie pediatrică. CIMC, Bucureşti, 1986.
WHITEHED V.M., ROSENBLATT D.S., COOPER B.A.: Megaloblastic anemia. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 385-422.
WARE R.E., ROSSE W.F.: Autoimmune hemolytic anemia. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 499-522.

B. Patologia leucocitelor

Constantin Arion, Bogdan Dinu

DATE GENERALE

Leucocitele sunt reprezentate de polimorfonucleare (granulocite neutrofile, eozinofile şi bazofile) şi de mononucleare (limfocite şi monocite). Cele mai importante funcţii ale leucocitelor sunt rezistenţa faţă de infecţii şi îndepărtarea şi prelucrarea produşilor de catabolism celular.

Neutrofilele

Constituie tipul predominant de granulocite; nucleul lor are între 1 şi 5 segmente. Ele sunt cele mai importante celule fagocitare implicate în apărarea faţă de infecţiile bacteriene acute; funcţiile lor sunt reprezentate de orientarea şi deplasarea către situsurile de infecţie şi inflamaţie, identificarea, înglobarea şi distrugerea germenilor patogeni.

Funcţii specifice:

Motilitatea şi chemotactismul sunt primele implicate din funcţiile specifice ale granulocitelor. Agentul patogen (antigenul) interacţionează cu proteinele din ser (imunoglobulinele, componenţii sistemului complementului) generând factori chemotactici. *Factorii chemotactici* (C5a, produşi ai plachetelor – PAF, trombina generată de coagulare, lymphocyte derived chemotactic factor produs de limfocitele T activate, produşi eliberaţi de neutrofilele însele – leucotriena B_4) difuzează, creând un gradient care atrage neutrofilele la nivelul sediului afectării. Neutrofilele răspund la aceste substanţe prin prezenţa de receptori specifici pe suprafaţa lor. Ataşarea substanţelor chemotactice la receptori conduce la schimbarea potenţialului de suprafaţă al leucocitelor şi la activarea acestora, precedată de eliberarea de Ca^{++} intracelular. După activare, neutrofilul îşi schimbă forma şi numărul de receptori de suprafaţă, creşte, amplificând procesul.

Stimularea receptorilor este tradusă în răspunsuri funcţionale de către proteinele care leagă nucleotidele guanidinice (sistemul de mesageri secunzi); acestea modulează activitatea fosfolipazei C. Fosfolipaza C, la rândul ei, clivează 1-fosfatidil-D-mio-inozitol 4,5-trifosfatul (PIP_3) în mesagerii secunzi: inozitol trifosfatul (IP_3) şi diacilglicerolul. Aceştia produc activarea protein kinazei C[1] şi cresc nivelul Ca^{++} intracelular. O altă consecinţă a hidrolizei PIP_3 este eliberarea acidului arahidonic, generarea leucotrienelor (LTB_4 – care funcţionează ca o chemotaxină) şi creşterea fluxului de calciu intracelular.

Evenimentele moleculare anterior descrise duc la modificarea formei granulocitelor neutrofile, la adezivitatea lor la nivelul suprafeţelor endoteliale, la mobilitatea ameboidă a acestora, la activarea metabolismului respirator (respiratory burst) şi la degranularea neutrofilelor.

Mişcarea granulocitelor implică modificarea configuraţiei actinei, miozinei şi a microtubulilor din citoplasmă. Acestea sunt importante şi pentru *degranularea neutrofilelor,* proces prin care conţinutul granulelor azurofile (primare) şi al granulelor specifice (secundare) este eliberat în fagozomi şi la suprafaţa celulei. Granulele primare conţin substanţe importante pentru activitatea bactericidă a neutrofilelor (elastaza, mieloperoxidaza, defensinele). În granulele secundare se găsesc receptori care sunt transferaţi la suprafaţa leucocitelor (exemplu, C3bi) şi substanţe cu rol crucial în inflamaţie (colagenaza, activatorul plasminogenului) sau în bactericidie (lizozimul, lactoferina, citocromul b).

Membranele granulelor specifice conţin receptori glicoproteici implicaţi în adeziunea neutrofilelor, ca şi în ingestia microbilor opsonizaţi de complement (exemplu, C3bi). Pe lângă degranulare, care se produce în interval de secunde de la stimulare, neutrofilele îşi cresc consumul de O_2 (activarea respiratorie, „respiratory burst") şi generează metaboliţi toxici ai oxigenului.

În ceea ce priveşte *fagocitoza,* microorganismele sunt opsonizate (preparate pentru fagocitoză) de factori termostabili şi termolabili (IgG şi C3). Leucocitele umane au 3 receptori distincţi pentru fiecare din cele 4 subclase de IgG (IgG1-4) şi 4 receptori pentru C3 (CR1-4). CR1 şi CR3 sunt receptori distincţi pentru opsonine, situaţi pe suprafaţa neutrofilelor, monocitelor şi macrofagelor, legând C3b şi C3bi, respectiv.

Trigger-ul pentru ingestia de către fagocite a microbilor sau celulelor opsonizate şi legate de CR1 şi CR3 implică fosforilarea receptorilor de către protein kinaze. Proteinele de adeziune prezente în plasmă şi matricele tisulare (fibronectina, laminina) şi mirbol fosfatul (stimulant al protein kinazei C) activează fagocitoza.

Fagocitoza este un proces activ însoţit de asamblarea şi dezasamblarea proteinelor contractile; se realizează emiterea unor pseudopode care învăluie microorganismul şi îl includ în citoplasma neutrofilului, în interiorul unei vezicule (fagozomul). Granulele fuzionează cu membrana fagocitelor (fagolizozomul) şi îşi descarcă conţinutul în interiorul acestora. În neutrofile, granulele specifice interacţionează cu fagozomul mai precoce decât granulele azurofile.

Degranularea promovează *omorârea intracelulară a germenilor* (killing-ul) şi *digestia microbilor.*

Cinetica neutrofilelor. Neutrofilele sunt eliberate în sângele periferic ca urmare a unui proces cinetic complex reglat.

Pool-ul total al polimorfonuclearelor neutrofile include *compartimentul medular* (celule stem orien-

[1] Fosforilează mai multe proteine intracelulare importante, necesare pentru activarea celulară şi asamblarea actinei şi proteinelor contractile asociate.

tate spre linia mieloidă şi seria mieloidă, pool-ul medular de rezervă[1] şi *compartimentul sanguin* (compartimentul circulant şi compartimentul marginal[2] de mărime aproximativ egală). S-a estimat la 6-11 zile durata de timp necesară parcurgerii diferitelor stadii de diferenţiere de la mieloblast la neutrofilele mature din sângele periferic.

Leucocitoza apare rapid în cursul infecţiilor acute şi persistă ca rezultat al modificării cineticii mielopoiezei:

– eliberarea de neutrofile din pool-ul de rezervă medular în sângele periferic;

– creşterea producţiei de neutrofile mature la nivelul măduvei osoase prin creşterea numărului celulelor stem orientate spre mielopoieză şi spre lineajul granulomacrofagic, ca şi prin creşterea mitozelor la nivelul pool-ului de celule proliferante al seriei mieloide (mieloblast, promielocit, mielocit);

– scurtarea timpului de tranzit prin pool-ul maturaţional (mielocit, metamielocit, nesegmentat, neutrofil matur) din măduva osoasă de la 6 zile la 2 zile.

Mecanismele prin care polimorfonuclearele migrează din sângele periferic în ţesuturi, la nivelul sediilor de inflamaţie au fost, de asemenea, elucidate. În intervalul a câteva minute de la producerea unei leziuni tisulare sau de la invazia ţesuturilor de către germeni patogeni, neutrofilele aderă la endoteliul vascular şi migrează consecutiv în ţesuturi. Neutrofilele trec prin peretele vascular prin proiectarea de pseudopode printre celulele endoteliale.

Migrarea neutrofilelor din circulaţie în ţesuturi este considerată stadiul final al cineticii acestora (nu există reîntoarcere substanţială în sângele periferic). Neutrofilele marcate radioactiv sunt evidenţiate în ficat, splină, plămân, tractul gastrointestinal şi tractul urinar, care reprezintă situsurile unde acestea sunt pierdute din circulaţie în mod normal.

Cinetica neutrofilelor este modulată de acţiunea citokinelor şi a factorilor de creştere hematopoietici, după cum o demonstrează culturile de celule din măduva osoasă:

– IL-3 stimulează coloniile de celule stem, BFU-E şi coloniile de megacariocite;

– GM-CSF stimulează creşterea coloniilor mixte (neutrofile, monocite, eozinofile) ca şi a coloniilor discrete de neutrofile, monocite, eozinofile;

– G-CSF stimulează coloniile de neutrofile, diferenţierea terminală şi funcţiile specifice ale neutrofilelor;

– M-CSF exercită influenţe similare cu acelea ale G-CSF la nivelul monocitelor.

Investigarea diferenţiată a cineticii leucocitare este posibilă prin tehnici specifice:

– formarea neutrofilelor la nivelul măduvei osoase şi a reglării acestei funcţii prin cultura de celule din măduva osoasă pe gel semisolid de agar, în prezenţa factorilor de creştere specifici menţionaţi (CFU-GM, CFU-G ş.a.);

– compartimentul de rezervă al măduvei osoase este estimat prin injectarea i.v. de 4 ng/kg endotoxină; după o scădere iniţială a neutrofilelor în sângele periferic, numărul acestora creşte de 3 ori în 6-8 ore, cu o predominanţă a nesegmentatelor;

– modificarea numărului de leucocite circulante (creştere de 2-4 ori) după administrarea i.v. de corticoizi sau de adrenalină se datoreşte demarginalizării leucocitelor.

Eozinofilele

Sunt caracterizate prin prezenţa în citoplasmă de granule mari, roşietice la coloraţiile uzuale şi prin nucleul format de 1-2 segmente. Ele reprezintă < 5% din numărul neutrofilelor circulante şi joacă roluri în apărarea faţă de infiltraţiile parazitare, ca şi în reacţiile alergice.

Bazofilele

Se disting prin prezenţa de granulaţii grosolane, albastru închis, împrăştiate în citoplasmă şi estompând nucleul. Rolul lor fiziologic nu este bine precizat, dar conţin niveluri mari de heparină şi histamină. În mod normal, reprezintă aproximativ 0,5% din leucocitele circulante totale.

---

[1] Mărimea sa este de 10 ori aceea a pool-ului circulant; existenţa pool-ului medular de rezervă este importantă datorită timpului de înjumătăţire scurt al neutrofilelor în sângele periferic (6-7 ore) şi turnover-ului rapid al acestora. Mobilizarea celulelor din pool-ul de rezervă se produce sub acţiunea endotoxinei, TNF, IL-1 şi a substanţelor derivate din activarea complementului (C3c).

[2] Celulele care aderă la nivelul endoteliului venulelor postcapilare.

Limfocitele

Limfocitele din sângele periferic sunt celule de talie mică (cele mai multe măsoară 9 µm în diametru), au nucleul rotund, colorat albastru intens şi citoplasma slab bazofilă. Posedă mobilitate activă, dar sunt lipsite de capacitate fagocitară. Principalele subclase funcţionale sunt reprezentate de limfocitele T, limfocitele B şi limfocitele mari, granulare (celulele NK). Joacă un rol important în medierea răspunsurilor imune (a se vedea capitolul 12, „Sistemul imunitar şi sindroame imunodeficitare"). În mod normal, reprezintă 30-60% din totalul leucocitelor circulante.

Monocitele şi sistemul macrofagelor tisulare fixe

Monocitele reprezintă celule fagocitare de dimensiuni mai mari, cu nucleu mare şi lobulat, citoplasmă abundentă gri-albăstruie şi conţinând granule azurofile fine. Constituie un component important al sistemului fagocitelor. Durata medie de viaţă a monocitelor în sângele periferic este de 6-8 ore.

La nivelul situsurilor inflamatorii, monocitele participă la răspunsul fagocitar, ca urmare a recrutării prin acţiunea produselor bacteriene, în special a lipopolizaharidului (endotoxină). Mobilitatea monocitelor este mai lentă şi ele nu pot înlocui neutrofilele ca celule fagocitare de primă linie. Monocitele reprezintă 1-5% din leucocitele circulante.

După părăsirea sângelui periferic, monocitele intră în ţesuturi unde se diferenţiază în *macrofage tisulare*. Acestea sunt celule cu viaţă lungă (aproximativ 2 ani) şi exercită funcţii fagocitare – înglobează resturi celulare, bacterii ş.a. Sunt implicate în apărarea faţă de microorganisme ca Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Toxoplasma gondii şi – în special – în infecţiile cronice.

Sistemul macrofagelor tisulare fixe reprezintă celulele fagocitare cu localizare „strategică", în locurile bogat vascularizate: ficat, splină, plămân, măduvă osoasă. Activarea lor este iniţiată de citokinele secretate de limfocitele T. Funcţiile lor sunt: îndepărtarea din circulaţie a CIC (complexe imune circulante), a celulelor sanguine acoperite de anticorpi şi complement, a microbilor opsonizaţi, precum şi a altor resturi de particule.

ANOMALII CANTITATIVE ALE LEUCOCITELOR

Evoluţia normală a numărului de leucocite şi a formulei leucocitare la diverse perioade de vârstă. Neutrofilele predomină la naştere, dar scad rapid în primele zile postnatal. La sugar, ele reprezintă 20-30% din leucocitele circulante. Proporţii egale de neutrofile şi limfocite apar la vârsta de 5 ani. Predominanţa neutrofilelor de aproximativ 70% în formula sanguină, caracteristică adultului, nu se înregistrează decât la pubertate. Numărul absolut al neutrofilelor la copil este de 1 500-2 500 /µl.

Numărul de leucocite şi variaţiile normale ale formulei leucocitare sunt prezentate în tabelul 13.XXVI.

TABELUL 13.XXVI

VALORILE NUMĂRULUI DE LEUCOCITE ŞI FORMULA LEUCOCITARĂ LA DIVERSE VÂRSTE ALE COPILĂRIEI

Vârsta	*Numărul leucocitelor (/µl)*		*Formula leucocitară (%)*				
			Neutrofile		*Limfocite*	*Eozinofile*	*Monocite*
	Mediu	*Interval*	*Mediu*	*Interval*	*Mediu*	*Mediu*	*Mediu*
Nou-născut (sânge din cordonul ombilical)	18 000	9 000-30 000	61	40-80	31	2	6
2 săptămâni	12 000	5 000-21 000	40	–	48	3	9
3 luni	12 000	6 000-18 000	30	–	63	2	5
6 luni-6 ani	10 000	6 000-15 000	45	–	48	2	5
7-12 ani	8 000	4 500-13 500	55	–	38	2	5
Adult (F, M)	7 500	5 000-10 000	55	35-70	35	3	7

Anomalii cantitative ale neutrofilelor

Neutrofilii

Sunt definite prin creşterea numărului absolut al neutrofilelor peste valorile normale vârstei. Mecanismul lor de producere este complex:

– creşterea numărului de neutrofile mobilizate în circulaţie din pool-ul marginal sau din compartimentul de rezervă din măduva osoasă;

– creşterea duratei de viaţă (T/2) a neutrofilelor din sângele periferic, datorită limitării accesului în ţesuturi;

– creşterea proliferării celulelor precursoare în măduva osoasă şi a diferenţierii terminale în seria granulocitară.

Tabelul 13.XXVII înfăţişează principalele cauze de neutrofilie la copil.

TABELUL 13.XXVII

CAUZE DE NEUTROFILIE LA COPIL

Neutrofilii acute
- Neutrofilia indusă de efort
- Neutrofilia indusă de adrenalină
- Neutrofilia indusă de administrarea de glucocorticoizi
- Neutrofilia ca răspuns la inflamaţiile acute (ex. RAA)
- Neutrofilia ca răspuns la infecţiile acute care generează endotoxine

Neutrofilii cronice
- Corticoterapia prelungită
- Inflamaţii cronice (ex. AJ)
- Infecţii cronice (abcese profunde, viscerale)

Neutrofilia din bolile hematologice
- Posthemoragii
- Anemii hemolitice cronice
- Reacţii transfuzionale
- Postsplenectomie
- Sindroame mieloproliferative
- Deficite funcţionale leucocitare (deficitul de adeziune, deficitul de glicoproteină, receptor C3bi)

Reacţii leucemoide[1]
- Septicemii
- Infecţii micotice şi cu protozoare sistemice
- Insuficienţă hepatică
- Acidoză diabetică
- Azotemie
- Metastaze neoplazice în măduva osoasă

[1] Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu leucemia mieloidă cronică (fosfatazele alcaline leucocitare, FAL, sunt crescute).

Neutropenii

Sunt definite prin scăderea numărului absolut al neutrofilelor circulante la valori ≤ 1 500 /µl. În raport cu gravitatea, se împart în neutropenii uşoare (1 500-1 000 /µl), moderate (1 000-500 /µl) şi severe (sub 500 /µl). Îndeosebi acestea din urmă prezintă riscul infecţiilor ameninţătoare de viaţă ce este mai crescut la bolnavii care primesc chimioterapie antineoplazică.

Cele mai frecvente localizări ale infecţiilor realizate în condiţii de neutropenie sunt: cheilita, stomatita şi gingivita; celulita şi flegmonul perirectal; abcesele cutanate superficiale sau profunde; pneumoniile, sinuzita şi otita medie; septicemiile.

Principalii agenţi patogeni provin fie din rândul bacteriilor endogene, fie prin colonizarea cu microorganisme nozocomiale şi sunt reprezentate de Staphylococcus aureus şi bacteriile gramnegative enterice. De notat că, în caz de neutropenie avansată, fenomenele locale de inflamaţie sunt mai estompate, ceea ce impune un grad ridicat de suspiciune din partea medicului!

În raport cu principalele mecanisme de producere a neutropeniei, distingem:

A. **Neutropenii datorate anomaliilor proliferative ale celulelor stem orientate spre seria granulocitomacrofagică.** Caracteristicile acestui tip patogenic de neutropenii sunt:

– prezenţa neutropeniei în sângele periferic, frecvent asociată cu monocitoză şi eozinofilie;

– scăderea precursorilor mieloizi în măduva osoasă, în condiţiile în care seriile eritrocitară şi megacariocitară sunt normal reprezentate;

– scăderea producţiei de neutrofile sau o producere ineficientă a acestora.

Mecanismele prezumtive de realizare sunt reprezentate de expresia anormală a receptorilor pentru factorii de creştere hematopoietici şi/sau micromediul medular nefavorabil.

• **Neutropenia benignă.** Se descriu forme congenitale (autozomal dominante) şi forme câştigate. Examenul măduvei osoase demonstrează prezenţa unui număr adecvat de precursori mieloizi, dar se observă oprirea în maturaţie într-un anume stadiu (de obicei în stadiile promielocit – mielocit – metamielocit).

Riscul infecţios este redus şi prezent numai pentru neutropeniile severe. Răspunsul la corticoizi este variabil şi – în general – corelat cu evoluţia (benignă sau gravă). Infecţiile pot fi controlate cu tratament adecvat (antibiotice, drenaj chirurgical).

Din punct de vedere evolutiv, este de notat că la unii copii se poate produce remisiunea spontană, obişnuit tardiv în copilărie.

• **Neutropenia congenitală severă.** Se poate prezenta ca forme familiale (transmisie autozomal re-

cesivă, boala Kostmann) şi ca forme sporadice. Examenul sângelui periferic notează un număr de neutrofile persistent sub 200/µl, numărul de trombocite fiind normal; deseori se asociază o anemie de tip inflamator cronic. La nivelul măduvei osoase, dezvoltarea în seria mieloidă ete normală până în stadiul promielocitar/mielocitar, cu o depleţie marcată a stadiilor ulterioare de maturare şi a neutrofilelor mature.

Copiii afectaţi prezintă infecţii piogenice recurente, cu localizări în special bucale, cutanate şi rectale. Este de subliniat faptul că infecţiile pot evolua fatal. Tratamentul constă în administrarea s.c. de G-CSF, precum şi în terapia promptă şi energică a infecţiilor.

• **Neutropeniile ciclice.** Se manifestă prin episoade febrile, asociate cu ulceraţii bucale şi neutropenie profundă, survenind cu o periodicitate de aproximativ 21 zile. Neutropenia persistă 3-6 zile, după care numărul neutrofilelor revine la normal; numărul monocitelor în sângele periferic este tipic crescut în perioada de nadir a neutropeniei. Se descriu forme cu caracter familial (în 25-30% transmiterea fiind autozomal dominantă) şi forme sporadice. Debutul manifestărilor este, obişnuit, în jurul vârstei de 10 ani. Tratamentul constă în administrarea de antibiotice în cazul complicării cu infecţii severe; G-CSF scurtează durata neutropeniei la 24 ore.

• **Neutropeniile asociate cu anomalii fenotipice.** *Sindromul Shwachman* constă în asocierea: neutropenie moderată şi insuficienţă pancreatică exocrină, comparabilă cu cea din fibroza chistică (diaree cronică, malabsorbţie, falimentul creşterii) ca urmare a atrofiei şi infiltraţiei grăsoase a pancreasului. Boala este rară, familială, cu transmiterea probabil autozomal recesivă. În sângele periferic se notează neutropenie, adesea asociată cu anemie şi trombocitopenie. Măduva osoasă este marcat hipocelulară. Radiografia de schelet evidenţiază displazia metafizară caracteristică. Tratamentul constă în măsurile de terapie ale insuficienţei pancreatice; s-a încercat ameliorarea neutropeniei prin administrarea de G-CSF s.c.

Sindromul hipoplaziei cartilajului şi părului este familial, cu transmitere autozomal recesivă. Se caracterizează prin asocierea: nanism achondroplazic, păr fin, friabil, anomalii ale cartilajelor, neutropenie moderată şi creşterea susceptibilităţii la infecţii[1]. Tratamentul este reprezentat de îngrijirea adecvată a infecţiilor.

Diskeratoza congenitală se transmite X-linkat şi constă în asocierea de distrofii ungheale, leucoplazii şi hiperpigmentare reticulară a pielii. Neutropenia se întâlneşte la 1/3 din cazuri; măduva osoasă este hipoplazică. Riscul infecţios nu este, în general, sever.

• **Neutropeniile câştigate (din malignităţi şi alte afectări ale măduvei osoase).** Neutropenia poate fi o manifestare a leucemiilor şi limfoamelor, caz în care se produce prin infiltrarea cu celule neoplazice a măduvei osoase şi/sau prin mielofibroza secundară. Infiltraţiile granulomatoase ale măduvei osoase (boala Gaucher, boala Niemann-Pick) şi osteopetroza se pot însoţi, de asemenea, de neutropenie. Radiaţiile ionizante, intoxicaţiile cu substanţe având în structură nucleu benzenic sau cu fluor pot produce neutropenie prin afectarea seriei mieloide.

B. Neutropenii realizate prin scurtarea duratei de viaţă a neutrofilelor:

• **Neutropeniile intrainfecţioase.** *Infecţiile virale* constituie cea mai frecventă cauză de neutropenie tranzitorie la copil. Sunt implicate: virusurile hepatitice A şi B, virusul sinciţial respirator, virusurile gripale, virusul rujeolos, virusul rubeolei, virusurile varicelo-zosteriene ş.a. Neutropenia se observă în primele 24-48 ore de evoluţie a infecţiei şi durează 3-6 zile (corespunde, în general, perioadei de viremie).

În *septicemiile bacteriene,* neutropenia este datorată consumului/distrugerii crescute de neutrofile şi constituie un semn de prost augur (epuizarea rezervelor medulare).

• **Neutropeniile prin sechestrare splenică crescută.** Se observă în hipersplenism şi sunt deseori asociate cu trombocitopenie şi anemie.

• **Neutropeniile autoimune.** Se observă, mai frecvent, la copilul în vârstă de 5-24 luni. Se manifestă prin neutropenie severă (< 200 /µl), descoperită, deseori, incidental şi care persistă 6-24 luni. Anticorpii antineutrofile pot fi evidenţiaţi prin tehnici specifice (imunofluorescenţă, tehnici care detectează IgG legate de suprafaţa neutrofilelor).

Terapia constă în administrarea de corticoizi (4-8 săptămâni) şi tratamentul adecvat al complicaţiilor infecţioase (antibioticoterapie, drenaj chirurgical). Administrarea de imunoglobuline i.v. în doze mari produce o creştere tranzitorie a numărului neutrofilelor.

[1] Mulţi bolnavi au şi anomalii asociate ale imunităţii celulare!

De notat că neutropeniile autoimune pot fi întâlnite şi în bolile inflamatorii ale ţesutului conjunctiv (ca lupusul eritematos sistemic).

• **Neutropeniile medicamentoase.** Se pot produce prin *mecanism idiosincrazic* (îndeosebi la fenotiazine, clorotiazidă ş.a., cu o perioadă de latenţă de 20-40 zile de la iniţierea administrării) sau prin *hipersensibilizare.*

Neutropeniile prin hipersensibilizare sunt mai rare şi sunt datorate fenitoinei, fenobarbitalului şi metaboliţilor acestora sau unor medicamente care acţionează tip haptenă (aminopirină, penicilină, D-penicillamină, săruri de aur). În primul caz, neutropenia se asociază cu febră, rash cutanat, adenopatii, hepatită, nefrită, pneumonie, anemie aplastică. Tipul haptenă se caracterizează prin neutropenie cu debut brusc, la 7-14 zile după prima expunere la medicament sau imediat după reluarea administrării. Poate fi însoţit de febră, frison, prostraţie.

Aspectul măduvei osoase în neutropeniile medicamentoase este variabil (hipo- sau hipercelularitate, precursorii mieloizi putând fi scăzuţi, normali sau crescuţi). Durata neutropeniilor medicamentoase este, de asemenea, variabilă, în reacţiile acute de hipersensibilizare de câteva zile, în cele prin mecanism imunoalergic de 6-8 zile, iar în cele idiosincrazice de luni sau ani.

Tratamentul constă în întreruperea administrării medicamentelor incriminate şi terapia infecţiilor. Corticoizii au o eficienţă variabilă.

Anomalii cantitative ale eozinofilelor

Principalele cauze de eozinopenie şi eozinofilie sunt prezentate în tabelul 13.XXVIII.

Anomalii cantitative ale bazofilelor

Creşterea numărului bazofilelor circulante (**bazofilia**) poate fi întâlnită în situaţiile patologice sintetizate în tabelul 13.XXIX.

Anomalii cantitative ale limfocitelor

Creşterea numărului limfocitelor în sângele periferic (**limfocitoza**) este prezentată în tabelul 13.XXX.

TABELUL 13.XXVIII

CAUZE DE EOZINOFILIE ŞI EOZINOPENIE LA COPIL

Cauze de eozinofilie
- Infestaţii parazitare (parazitoze cu ciclu tisular: ascaridioză, larva migrans visceralis, trichineloză)
- Reacţii alergice
- Boli dermatologice (dermatită atopică)
- Afecţiuni gastrointestinale
- Boală Hodgkin
- Imunodeficienţe
- Convalescenţa infecţiilor virale
- Malignităţi (leucemie cu eozinofile)

Cauze de eozinopenie
- Stresul acut (eliberarea crescută de adrenalină şi/sau glucocorticoizi)
- Stările acute inflamatorii

TABELUL 13.XXIX

CAUZE DE BAZOFILIE LA COPIL

- Leucemia mieloidă cronică
- Colita ulceroasă
- Artritele juvenile
- Deficitul de fier
- Uremia
- Postradioterapie

TABELUL 13.XXX

CAUZE DE LIMFOCITOZĂ ŞI LIMFOPENIE LA COPIL

Limfocitoză absolută

Boli infecţioase (limfocitoza acută infecţioasă, tusea convulsivă, mononucleoza infecţioasă)

Limfocitoză moderată, relativă
- Bolile eruptive ale copilăriei şi alte infecţii virale
- Bruceloza
- Febra tifoidă, paratifoidă

Alte cauze de limfocitoză
- Infecţiile cronice
- Reacţiile alergice/medicamentoase
- Tireotoxicoza
- Boala Addison
- Leucemiile acute limfoblastice

Limfopenie
- Sindromul Di George
- Agamaglobulinemia X-linkată cu limfopenie (tipul „elveţian")
- SCID
- Infecţia HIV/boala SIDA

Limfopenia relativă este frecvent întâlnită în infecţiile bacteriene, în timp ce **limfopenia absolută** (< 500/μl) se întâlneşte în unele sindroame de imunodeficienţă congenitală (sindromul Di George, agamaglobulinemia congenitală cu limfopenie, SCID)

şi în infecţia HIV (vezi capitolul 12, „Sistemul imunitar şi sindroame imunodeficitare").

Anomalii cantitative ale monocitelor

Principalele cauze de **monocitoză** sunt prezentate în tabelul 13.XXXI.

TABELUL 13.XXXI

CAUZE DE MONOCITOZĂ LA COPIL

- Tuberculoza
- Micozele sistemice
- Endocardita bacteriană
- Bolile inflamatorii intestinale cronice
- Infestaţiile cu protozoare
- Neutropeniile izolate (monocitoză relativă)

ANOMALII MORFOLOGICE LEUCOCITARE EREDITARE

Hipersegmentarea ereditară a neutrofilelor. În mod normal, 90% din neutrofile au un nucleu cu 2-4 segmente, 5% sunt nesegmentate şi sub 5% din neutrofilele circulante au un nucleu cu 5 şi mai multe segmente. În infecţii şi inflamaţii acute, se observă o deviere la stânga (predominanţa nesegmentatelor) a formulei, în timp ce hipersegmentarea nucleului neutrofilelor (devierea la dreapta) este notată în anemiile megaloblastice.

Hipersegmentarea ereditară a neutrofilelor se transmite autozomal dominant şi nu se asociază cu alte manifestări.

Hiposegmentarea ereditară a neutrofilelor (anomalia Pelger-Huet). Se transmite autozomal dominant şi este în general neasociată cu alte anomalii congenitale sau cu afectarea funcţiei leucocitelor; la examenul sângelui periferic se constată un procentaj crescut de nesegmentate.

Neutrofilele gigante. Neutrofilele din sângele periferic au volumul de 2 ori mai mare decât normalul şi demonstrează – în general – şi hipersegmentarea nucleului (6-10 lobi nucleari). Trăsătura se transmite autozomal dominant şi nu se însoţeşte de anomalii funcţionale ale neutrofilelor.

Anomalii ale granulelor leucocitare. Se întâlnesc deficite ale granulelor specifice (a se vedea mai jos), granulaţii mai pronunţate sau mai proeminent colorate etc.

• **Anomalia May-Hegglin,** transmisă autozomal dominant constă în modificarea morfologică a neutrofilelor (cele mai multe conţinând incluzii citoplasmatice proeminente, de culoare albastră, neregulate, sub forma incluziilor Döhle şi constând în precipitate de ARNm) şi modificări de formă a trombocitelor (plachete gigante, bizare). Efectul funcţional este nesemnificativ, purtătorii anomaliei fiind asimptomatici.

ANOMALII CALITATIVE ALE LEUCOCITELOR

Deficitul de adeziune al leucocitelor (DAL)

Este o afecţiune foarte rară, ereditară, cu transmitere autozomal recesivă[1].

Etiopatogenie. Boala se datorează expresiei deficitare a 3 glicoproteine heterodimerice (α, β) specifice leucocitelor:

– *MAC-1* (MO-1, CD11a), care este un receptor fiziologic important al complementului (CR3). Leagă fracţiunea C3bi a complementului activat de granulocite şi monocite. Un alt situs al MAC-1 este responsabil de aderenţa leucocitelor de suprafeţe şi promovează, de asemenea, motilitatea, chemotaxisul şi fagocitoza bacteriilor opsonizate de către complement;

– *LFA-1* (CD11b), localizat pe toate subclasele de limfocite, având ca ligand molecula de adeziune *ILAM-1* şi promovând activitatea limfocitelor T citotoxice şi alte interacţiuni interlimfocitare;

– *p150,95* (CD11c), prezentă pe celulele fagocitare şi pe limfocitele T citotoxice şi pe limfocitele mari granulare (NK), semnificaţia sa fiziologică fiind încă neclară.

Aceste glicoproteine au în comun subunitatea β(*CD18*, 95 kd); ele se disting prin subunităţile α, diferite între ele ca structură de aminoacizi şi conferind moleculei proprietăţi fizico-chimice şi distribuţie celulară diferite.

Gena pentru sinteza lanţului β este situată în porţiunea distală a braţului lung al cromozomului 21 (21, q22-3). Defectul său afectează subunitatea comună β, conducând la o procesare posttranslaţională anormală a moleculelor din care face parte.

[1] Purtătorii asimptomatici şi părinţii bolnavilor au niveluri de aproximativ 50% din cele normale pentru subunitatea β.

Manifestările bolii sunt datorate absenţei sau expresiei diminuate a receptorilor glicoproteinici de adeziune de pe suprafaţa leucocitelor, determinând şi un deficit de migrare al acestora spre situsurile extravasculare. *Testul ferestrei cutanate Rebuck* demonstrează, in vitro, capacitatea diminuată de deplasare a granulocitelor şi monocitelor, corectată de transfuziile de leucocite normale. Celulele fagocitare nu aderă la straturile unicelulare de celule endoteliale sau de suprafeţele de sticlă sau de plastic, iar stimulii chemotactici nu promovează creşterea ataşării de suprafeţe. Microbii şi alte antigene particulate opsonizate nu sunt fagocitate normal. Leucocitele deficitare sunt însă capabile de a declanşa un răspuns oxidativ normal, care promovează eliberarea constituenţilor granulelor leucocitare şi killing-ul microbian, sub acţiunea mediatorilor care şuntează sau nu necesită MO-1 sau CR3.

Au fost observate şi o varietate de anomalii ale limfocitelor, dependente de expresia deficitară a LFA-1 (deficite ale funcţiei limfocitelor T citotoxice, deficite ale funcţiei limfocitelor NK, deficite ale citotoxicităţii mediate de anticorpi – ADCC). Nivelul total al imunoglobulinelor serice este normal, dar răspunsul faţă de antigenele proteice (exemplu, antigenele virusurilor gripale) este afectat, în timp ce răspunsul la antigenele polizaharidice este normal.

Manifestări clinice. Sunt variabile ca intensitate. Primele semne sunt prezente în perioada neonatală: separarea tardivă şi infecţii ale cordonului ombilical. Întârzierea vindecării plăgilor este o altă manifestare caracteristică. Infecţiile cutanate şi subcutanate apar precoce, sub forma unor abcese mici (sub 1 cm), indolore, cu evoluţie necrotică sau spre celulită. Abcesele perirectale sunt, de asemenea, frecvente.

Caracteristice sunt şi leziunile extremităţilor: ulceraţii largi sau arii gangrenoase buloase (în diametru de 1 până la 10 cm), necesitând debridare chirurgicală şi grefe de piele. Puncţiile, traumatismele superficiale ale pielii precipită celulita şi formarea de abcese şi ulceraţii.

Se notează gingivită cronică, parodontită debutând în adolescenţă şi conducând la pierdere progresivă a dentiţiei definitive. Alte infecţii descrise în această boală sunt bronhopneumoniile recurente şi meningita aseptică.

Infecţiile sistemice pot constitui complicaţii ale abceselor perirectale sau ale altor infecţii necrotice cu localizare bucală, faringiană sau la nivelul tractului gastrointestinal.

Evoluţia se face spre deces la peste 75% din bolnavi înainte de vârsta de 2 ani în formele severe. În formele mai puţin severe, peste 50% din bolnavi supravieţuiesc până în decada a 2-a–a 3-a de viaţă, având ca manifestări infecţii recurente (otită, esofagită, sinuzită, necroze localizate ale ţesuturilor moi).

Examene paraclinice şi de laborator. *Examenul sângelui periferic* demonstrează hiperleucocitoză cu neutrofilie persistentă (15 000-160 000/μl, 50-90% fiind polimorfonucleare neutrofile) şi o anemie uşoară/moderată de tip inflamator cronic.

Biopsia de piele evidenţiază necroza cutanată şi sărăcia – caracteristică! – a infiltratului inflamator.

Prin *tehnica ferestrei cutanate,* cum s-a menţionat deja, se demonstrează deficitul de migrare al leucocitelor.

Teste specializate obiectivează o largă gamă de anomalii ale neutrofilelor (deficit chemotactic, adezivitate scăzută la monostratul de celule endoteliale, agregare anormală, deficit de fagocitare al particulelor opsonizate cu C). De asemenea, există anomalii ale răspunsurilor citotoxice ale limfocitelor şi un deficit de sinteză al anticorpilor faţă de antigenele proteinice.

Studiul în flow-citometrie al leucocitelor, utilizând anticorpi monoclonali (pentru antigenele MO-1, MAC-1, LFA-1) demonstrează absenţa sau reducerea legării anticorpilor monoclonali cuplaţi cu fluoresceină.

Culturile de la nivelul focarelor de infecţie evidenţiază ca agenţi patogeni: cocii grampozitivi (Staph. aureus), germenii gramnegativi (E. coli, Pseudomonas spp., Klebsiella spp.) şi fungi (Candida albicans, Aspergillus fumigatus).

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv* se face pe baza datelor clinice şi paraclinice descrise anterior.

Diagnosticul diferenţial impune discriminarea de defectele imunităţii . umorale (agamaglobulinemii, hipogamaglobulinemii, disgamaglobulinemii), de alte defecte ale macrofagelor (boala granulomatoasă cronică, deficitele granulelor neutrofile, sindromul Job), de reacţiile leucemoide, ca şi de sindroamele mieloproliferative cronice.

Tratament. Infecţiile trebuie tratate prin antibioticoterapie agresivă (răspunsul terapeutic este mult mai lent) şi tratament chirurgical adecvat (debridare,

drenaj). Importante sunt şi măsurile de igienă şi profilaxie, vizând cavitatea bucală, pielea şi zona perianală în special.

Transplantul de măduvă osoasă este indicat în formele severe, cât mai precoce, la bolnavul fără o infecţie evolutivă şi în stare de nutriţie cât mai bună; de notat că există o acceptare bună a grefelor, chiar parţial compatibilă!

Diagnosticul prenatal este posibil prin tehnici moleculare pe probe de sânge fetal de la vârsta de 20 săptămâni; de asemenea este posibil *diagnosticul stării de purtător,* ceea ce permite *sfatul genetic.*

Anomaliile motilităţii şi ale funcţiei chemotactice a leucocitelor

Condiţiile pentru o funcţie chemotactică normală sunt: generarea normală a factorilor chemotactici şi stabilirea unui gradient; expresia de către leucocite a receptorilor pentru diverşi factori chemotactici şi a mecanismelor de discernere a gradienţilor chemotactici; mecanismele normale pentru motilitatea leucocitelor.

Manifestările deficitelor chemotactice ale leucocitelor sunt:

– afectarea tipică (sub forma infecţiilor piogenice recurente) a pielii, gingiilor, mucoaselor şi limfoganglionilor regionali; deşi leucocitele demonstrează o motilitate scăzută în camerele de chemotactism, ele se acumulează în cantităţi suficiente la nivelul situsurilor de inflamaţie pentru a produce puroi;

– infecţii respiratorii frecvente; septicemiile sunt însă neobişnuite.

Agenţii etiologici cei mai frecvenţi sunt: cocii grampozitivi (şi în special Staph. aureus), germenii gramnegativi şi fungii.

Infecţiile trebuie tratate prompt, energic şi cu agenţii antiinfecţioşi cei mai adecvaţi.

Tabelul 13.XXXII prezintă cauzele anomaliilor funcţiilor chemotactice ale leucocitelor.

Defecte de ingestie (de fagocitoză) ale leucocitelor

Sunt întâlnite în anomaliile de aderenţă ale leucocitelor şi în **sindromul de disfuncţie al actinei leucocitare.** Acesta din urmă se manifestă începând de la vârsta de nou-născut–sugar mic prin infecţii piogene recurente cu localizare cutaneomucoasă; sunt afectaţi şi limfoganglionii regionali. La testele specifice de laborator, neutrofilele acestor bolnavi demonstrează defecte ale chemotactismului şi un deficit al fagocitozei, datorate asamblării defectuoase a actinei leucocitare. Infecţiile trebuie tratate prompt şi adecvat.

TABELUL 13.XXXII

ANOMALIILE FUNCŢIEI CHEMOTACTICE A LEUCOCITELOR

I. **Deficitul de generare al factorilor chemotactici**
- Deficitul familial de C1r, C2, C4 (calea clasică de activare a complementului)
- Deficitul familial de C3, C5, properdină (calea alternativă de activare a complementului)
- Deficitul câştigat de C3 (LES, anemii hemolitice cronice, glomerulonefrită)

II. **Producerea crescută de inactivatori ai chemotactismului**
- Sarcoidoza
- Lepra
- Ciroza hepatică
- Boala Hodgkin
- Alte malignităţi

III. **Inhibitorii cu acţiune directă asupra neutrofilelor**
- Bolile de complexe imune
- Generarea C5a în plasmă (septicemie, hemodializă, şoc termic)
- Medicamente (corticoizi, tetracicline, amfotericină B, globulină antitimocitară)
- Sindromul Wiskott-Aldrich
- Periodontita juvenilă
- Sindromul hiper-IgE (sindromul Job)

IV. **Defectele intrinseci ale neutrofilului**
- Neutrofilul nou-născutului
- Defectele de adeziune ale neutrofilului
- Disfuncţia actinei leucocitare
- Deficitul granulelor specifice
- Sindromul Chédiak-Higashi
- Defectele de asamblare a microtubilor
- Sindromul Shwachman
- Hipofosfatemia
- Glicogenoza 1b
- Sindromul Kartagener
- Anomaliile cromozomului 7
- Deficitul de zinc (acrodermatita enteropatică)

Anomaliile degranulării leucocitare

După cum s-a arătat anterior, neutrofilele conţin 2 seturi de granule: granulele azurofile (peroxidazo-pozitive) şi granulele specifice (peroxidazo-negative). Ele se formează în cursul maturării în măduva osoasă a celulelor mieloide (granulele azurofile în

cursul diferenţierii mieloblastice şi promielocitare, iar cele specifice în stadiile de proliferare mielocitară şi în cursul maturării metamielocitelor la nesegmentate). Conţinutul acestor granule este important pentru funcţiile specifice ale neutrofilului (receptori, enzime, produşi bactericizi); activarea leucocitelor este urmată de degranularea acestora şi eliberarea conţinutului.

Deficitul de mieloperoxidază

Date de biologie moleculară. Deficitul activităţii mieloperoxidazice a leucocitelor se datorează prezenţei unei peroxidaze disfuncţionale în granulele azurofile ale neutrofilelor şi monocitelor. Gena responsabilă este prezentă pe cromozomul 17 (17q22-23). Baza moleculară a defectului o constituie o anomalie pretranslaţională, evidenţiindu-se niveluri scăzute de ARNm specific, fără alteraţii grosiere ale genei.

Mieloperoxidaza (MPO) este esenţială pentru clorinarea şi iodarea microbilor ingeraţi de fagocit şi – deci – pentru killing-ul intracelular al acestora. În ciuda deficitului activităţii MPO, persoanele afectate sunt, în general, asimptomatice. În testele de laborator, activitatea bactericidă este compromisă parţial, în fazele precoce ale killing-ului, dar după o perioadă de câteva ore se realizează o omorâre intracelulară eficientă a germenilor fagocitaţi, probabil prin mecanisme alternative neoxidative.

Clinică. Aşa cum s-a menţionat, deficitul MPO este asimptomatic. Când se adaugă şi alte situaţii patologice care compromit apărarea antiinfecţioasă (de exemplu, diabetul zaharat) se pot produce infecţii severe cu Candida albicans.

Defectul granulelor specifice

Baza moleculară a defectului: anomalia constă într-un deficit de formare a granulelor specifice în precursorii mieloizi; baza moleculară este însă necunoscută. Se realizează un deficit al factorilor bactericizi şi al fosfatazei alcaline leucocitare.

Tablou clinic: este o afecţiune familială, foarte rară, cu mod de transmisie probabil autozomal recesiv. Se manifestă prin infecţii recurente, afectând pielea (ulcere cutanate mari, indolore, abcese) şi tractul respirator (bronhopneumonii repetate, formarea de abcese pulmonare). De asemenea, se notează limfadenite, otite, mastoidită. Debutul infecţiilor este obişnuit, în primul an de viaţă. Agenţii etiologici cel mai frecvent izolaţi sunt: Staph. aureus (predominant), o varietate de germeni gramnegativi şi Candida albicans.

Tratamentul prompt şi adecvat al acestor infecţii este esenţial; bolnavii pot atinge vârsta de adult tânăr.

Sindromul Chédiak-Higashi

Baza moleculară a defectului. În această boală, neutrofilele, monocitele şi limfocitele din sângele periferic conţin granule gigante, formate prin fuzionarea granulelor citoplasmice la nivelul precursorilor din măduva osoasă. Se notează o fuzionare anormală a granulelor citoplasmice şi în melanocitele cutanate, în celulele foliculului pilos, în celulele retinei, în macrofagele şi fibroblaştii viscerali, ca şi în celulele Schwann din SNC; este vorba deci de o afecţiune celulară generalizată, fiind interesate toate celulele purtătoare de granule citoplasmice. Ipotetic, fluiditatea anormală a membranelor celulare duce la fuziunea necontrolată a granulelor citoplasmice.

Neutrofilele de la bolnavii cu sindrom Chédiak-Higashi se caracterizează prin absenţa catepsinei G şi a elastazei; defensinele sunt normale. Se evidenţiază deficite funcţionale ale celulelor fagocitare: anomalii ale motilităţii, eliberare deficitară a enzimelor lizozomale în fagolizozom ş.a. La nivelul plachetelor, concentraţia serotoninei este scăzută. Albinismul parţial, fotofobia şi coloraţia specifică, argintie a părului acestor bolnavi sunt datorate dispersiei anormale a melanozomilor în melanocitele de la nivelul pielii, în fibroblaşti, în celulele de la rădăcina foliculului pilos, ca şi în celulele retinei.

Tablou clinic. Este o boală ereditară, cu transmitere autozomal recesivă. Debutul simptomelor se produce precoce în copilărie. Primele manifestări sunt reprezentate de fotofobia extremă, însoţită de nistagmus rotator, albinismul parţial, coloraţia argintie a părului în lumină puternică şi gingivitele recurente însoţite de periodontită. Se notează în evoluţie infecţii recurente – cutanate, mucoase şi ale tractului respirator, produse de o varietate de microbi

grampozitivi şi negativi (cel mai frecvent de Staph. aureus şi streptococii β-hemolitici).

Timpul de sângerare este prelungit, deşi numărul trombocitelor în sângele periferic este normal (se evidenţiază un deficit de agregare plachetară, datorat pool-ului de stocaj de ADP şi de serotonină scăzut la nivelul granulelor plachetare).

Dacă bolnavul supravieţuieşte până la vârsta adultă, se dezvoltă şi deficite neurologice, senzoriale şi motorii (ataxie, deficit motor, neuropatie senzitivă – afectând nervii periferici, şi senzorială – prin afectarea nervilor cranieni, anomalii EEG difuze şi convulsii).

Decesul se produce, obişnuit, în faza accelerată a bolii, înregistrată la aproximativ 85% din bolnavi. În cursul acestor faze, virusul Epstein-Barr şi probabil şi alte virusuri limfotrope conduc la un tablou lymphoma-like cu febră, adenopatii generalizate, hepatosplenomegalie, pancitopenie şi prostraţie. Septicemiile sunt complicaţii frecvente şi fatale în acest stadiu al bolii.

Manifestări paraclinice în anomaliile granulelor leucocitare. *La examenul sângelui periferic,* în deficitul granulelor specifice, neutrofilele circulante au nuclei bilobaţi în peste 80% şi se notează scăderea granulaţiilor citoplasmice. În sindromul Chédiak-Higashi, granulocitele şi monocitele conţin granule mai mari, dar mai puţin simetrice decât granulaţiile toxice sau corpii Döhle; de asemenea, este prezentă o neutropenie moderată datorată distrugerii intramedulare crescute a neutrofilelor.

Imunohistochimic, în deficitul granulelor specifice, FAL (fosfataza alcalină leucocitară) este absentă, ca şi lactoferina, în timp ce activitatea MPO este normală. În deficitul de mieloperoxidază, activitatea MPO este absentă, dar FAL este normală.

Funcţia chemotactică este afectată în deficitul granulelor specifice, în asociere cu suprareglarea receptorilor pentru unii chemoatractanţi ca f-metlen-ph şi C3bi; în sindromul Chédiak-Higashi se notează o reducere marcată a expresiei receptorului pentru C3bi, asociată cu un deficit al funcţiei chemotactice.

Funcţia fagocitară este, în general, normală în anomaliile degranulării leucocitare.

TABELUL 13.XXXIII

DATELE CLINICE ŞI ANOMALIILE DE LABORATOR ÎN DEFECTELE EREDITARE ALE FAGOCITELOR

Defectul ereditar	*Tipul infecţiilor realizate*	*Nr. leucocite /µl*	*Funcţia chemotactică*	*Generarea O_2*	*Killing-ul bacteriilor*
Agranulocitoza	Localizare îndeosebi cutaneo-mucoasă Ulcere necrotice, fără puroi Ulceraţii ale mucoasei bucale şi gingivită severă	< 1 000/µl	Normală	Normală	Normal
Defectul de adeziune al leucocitelor	Idem	50 000-100 000/µl 60-90% neutrofile	Scăzută	Scăzută pentru particulele opsonizate cu C3, normală pentru antigenele solubile	Normal
Deficitul granulelor leucocitare Deficitul MPO	Absente, sau infecţii fungice uşoare	2 000-15 000 50-70% neutrofile	Normală	Crescută	Uşor scăzut
Deficitul granulelor specifice	Infecţii cutanate şi pulmonare		Scăzută	Normală / Crescută	Scăzut
Sindromul Chédiak-Higashi	Infecţii ale pielii şi mucoaselor		Scăzută	Crescută	Moderat scăzut
Boala granulomatoasă cronică (şi deficitul sever de G6PD leucocitară – rar)	Pustule, abcese ale părţilor moi, adenite supurate recidivante, abcese viscerale profunde, osteomielită	10 000-20 000 60-80% neutrofile	Normală	Scăzută	Scăzut
Sindromul Job (Hiper-IgE)	Infecţii sinopulmonare. Abcese reci ale pielii şi ţesutului subcutanat. Eczemă	20-30% eozinofile	Scăzută (uneori)	Normală	Normal

Killing-ul intracelular al germenilor este afectat în toate cele 3 anomalii ale degranulării leucocitare:

– în deficitul MPO, se observă un deficit minor faţă de Staph. aureus şi mai accentuat pentru Candida albicans;

– în deficitul granulelor specifice, absenţa citocromului b situat în granulele specifice conduce la defectul eliberării superoxidului O_2^- şi – împreună cu absenţa defensinelor şi lactoferinei – stă la baza anomaliilor killing-ului intracelular al germenilor;

– în sindromul Chédiak-Higashi, omorârea intracelulară a germenilor este afectată datorită fuziunii întârziate a granulelor anormale cu fagozomii.

Limfocitele din sindromul Chédiak-Higashi conţin, de asemenea, granule gigante şi funcţionează deficitar în testele pentru ADCC şi NK.

Tabelul 13.XXXIII sintetizează principalele date clinice şi anomaliile de laborator în defectele ereditare ale fagocitelor.

Tratament. Bolnavii cu deficit de MPO nu necesită, obişnuit, măsuri terapeutice deosebite.

În cazurile de deficit al granulelor specifice, tratamentul adecvat al infecţiilor bacteriene (antibiotice i.v., debridarea şi drenajul chirurgical) este suficient.

În faza stabilă a sindromului Chédiak-Higashi, îngrijirea adecvată a infecţiilor este eficientă. Administrarea de vitamină C ameliorează starea clinică şi funcţia fagocitară la unii bolnavi. Antibioticoprofilaxia nu s-a dovedit eficace.

În faza accelerată a sindromului Chédiak-Higashi s-au propus o serie de terapii, cu eficienţă redusă în general: chimioterapie citotoxică (prednison, vincristină, ciclofosfamidă) sau combinaţia aciclovir 500 mg/m^2 în 3 administrări zilnice şi prednison 2 mg/kg/zi (se obţine o ameliorare temporară a febrei, pancitopeniei şi coagulopatiei). În unele cazuri, s-a practicat cu succes transplantul de măduvă osoasă, precoce în cursul bolii, de la un donator familial histocompatibil.

Sfatul genetic şi *diagnosticul prenatal* sunt posibile prin examenul granulelor din neutrofile în probele de sânge fetal.

Deficite câştigate ale granulelor neutrofilelor

Sunt prezentate în tabelul 13.XXXIV.

TABELUL 13.XXXIV

DEFICITELE CÂŞTIGATE ALE GRANULAŢIILOR LEUCOCITARE

– Sindroamele mielodisplazice
– Leucemiile acute mieloide[1]
– Faza blastică a leucemiei granulocitare cronice de tip adult[2]

[1] Mieloperoxidaza şi lactoferina, componenţi ai granulelor azurofile şi – respectiv – specifice sunt diminuate la unii bolnavi cu LAM, sindroame mielodisplazice, ca şi în neutrofilele nou-născutului.

[2] FAL este absentă, ca şi la bolnavii cu deficit al granulelor specifice ale neutrofilului.

Anomaliile activităţii microbicide oxidative

Boala granulomatoasă cronică (BGC)

Etiopatogenie. Activarea respiratorie (respiratory burst), care urmează la câteva secunde după activarea fagocitelor are un rol crucial în killing-ul eficient al microbilor secretori de catalază. *NADPH oxidaza,* care catalizează activarea respiratorie, este găsită exclusiv în fagocite; ea este activată de o varietate de stimuli particulaţi (microbi opsonizaţi) şi solubili (peptide chemotactice). Aceşti stimuli excită un sistem de transport transmembranar al electronilor, în care NADPH – situat pe faţa citoplasmică a membranei – reduce oxigenul într-o serie de reacţii implicând FAD (flavin-adenin dinucleotidul), unii cofactori solubili şi *citocromul b* asociat membranelor. Oxigenul este redus la anion superoxid, care este rapid translat la H_2O_2 şi OH^-. Se crede că ultimii 2 compuşi sunt agenţi principali prin care se produce killing-ul microbian.

Componentele sistemului NADPH oxidazei fagocitare sunt (fig. 13.10):

– componenta de membrană – o hemoproteină heterodimer (o subunitate α de 22 kd şi o subunitate β de 91 kd);

– cel puţin 2 componente proteice citosolice (de 47 kd şi 67 kd) care sunt necesare pentru a atinge activitatea oxidazică normală.

Formele X-linkate şi autozomal dominante ale BGC sunt asociate cu absenţa componentelor proteice citosolice sau a subunităţilor componentei de membrană (tabelul 13.XXXV).

Gena CGD[1] este localizată pe cromozomul X, proximal de gena distrofiei musculare şi distal de

[1] CGD – chronic granulomatous disease.

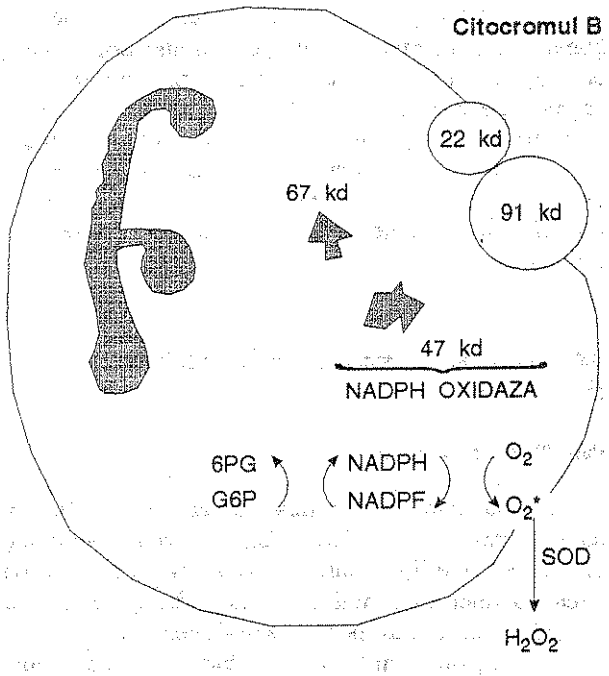


Fig. 13.10 – Metabolismul oxidativ leucocitar (după R. Baehner). Complexul NADPH oxidazei din neutrofilele umane este constituit din 2 subunităţi de membrană ale citocromului b (α de 22 kd şi β de 91 kd) şi 2 cofactori citosolici (67 kd şi 47 kd) necesari pentru activarea respiratorie. NADPH serveşte ca substrat pentru reducerea oxigenului la anion superoxid (O_2^-) care – la rândul său – este rapid dismutat, fie spontan, fie sub acţiunea enzimei superoxid dismutaza (SOD) în apă oxigenată (H_2O_2). Producerea de superoxid este testată prin reducerea nitro-blue-tetrazolium (NBT). NADPH este generat de glucoză 6-fosfat prin şunt hexozomonofosfat, sub acţiunea enzimei glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (G6PD). 6PG = 6-fosfoglicerat.

TABELUL 13.XXXV

CLASIFICAREA BOLII GRANULOMATOASE CRONICE PE BAZA DEFECTULUI MOLECULAR

Modul de transmitere ereditară	*Frecvenţa relativă (%)*	*Citocromul b*	*Defectul molecular*
X-linkată	50-55	Absent	Afectarea expresiei subunităţii 91 kd a citocromului b
	5	Prezent	Funcţia citocromului b este deficitară
Autozomal-recesivă	30-35	Prezent	Factorul citosolic 47 kd absent
	5	Prezent	Factorul citosolic 67 kd absent
	5	Absent	Este afectată expresia subunităţii 22 kd a citocromului b

gena OCT, la nivelul benzii Xp2i. Proteina codată de această genă este sinonimă cu subunitatea 91 kd a complexului citocrom b. Un pool de citocrom b (~ 80-90%) se găseşte în granulele specifice ale neutrofilelor şi este translocat la nivelul membranei în cursul activării acestor celule.

Anatomie patologică. În această boală, este caracteristică prezenţa unor granuloame conţinând fagocite, celule gigante şi ocazional celule de tezaurizare (histiocite) încărcate cu lipide. Sunt afectate (prin prezenţa abceselor şi granuloamelor) plămânul, pielea, limfoganglionii, ficatul, splina şi oasele. Defectul fundamental al bolii – deficitul de activare a NADPH oxidazei fagocitare – conduce probabil la reacţii inflamatorii tisulare persistente, datorită însămânţării acestora cu microbi viabili.

Tablou clinic. Cei mai mulţi bolnavi dezvoltă infecţii recurente/cronice piogenice în primii 2 ani de viaţă; formele mai uşoare pot debuta abia în adolescenţă sau la vârsta de adult tânăr.

Adenitele recurente sunt prezente în aproape toate cazurile, cu localizare în special cervicală, necesitând incizie şi drenaj.

Hepatomegalia şi/sau splenomegalia apar mai tardiv, semnificând prezenţa abceselor şi/sau formarea de granuloame.

Pneumoniile recurente cu germeni oportunişti (Serratia marcescens) sunt, de asemenea, frecvente.

Se notează şi furunculoză recurentă, abcese subcutanate, dermatită eczematiformă şi impetigo perioricial.

Formarea de granuloame inflamatorii poate conduce la obstrucţia esofagului, a pilorului sau la obstrucţia uretrală.

Diareea cronică este expresia colitei granulomatoase.

Abcesele perianale şi fistulele anale sunt, de asemenea, frecvente.

Caracteristică este şi osteomielita politopică sau afectând oasele mici ale mâinii şi piciorului.

Infecţiile mucoaselor sunt şi ele frecvente (conjunctivită, rinită, sinuzită, stomatită).

Tablou paraclinic. Neutrofilele circulante au funcţie chemotactică, funcţie fagocitară şi degranulare normală, dar nu generează anioni superoxid şi nu realizează killing-ul intracelular al germenilor secretori de catalază (aspect caracteristic demonstrat la testele de bactericidie in vitro). Agenţii infecţioşi, izolaţi la bolnavii cu BGC sunt microbi sau micelii producători de catalază, care se pot multiplica intra-

celular – unde sunt protejaţi de cele mai multe antibiotice – şi sunt transportaţi de neutrofile la distanţă, determinând un focar de infecţii (Staph. aureus, Klebsiella-Aerobacter spp., E. coli, Shigella, Salmonella spp., Pseudomonas spp., Serratia marcescens, Candida albicans, Aspergillus spp. ş.a.).

Testul NBT[1] constituie o metodă adecvată de screening pentru defectul de producere de anion superoxid în cursul activării neutrofilelor. *Testele cantitative de generare a superoxidului în fagocite* (metoda de reducere a fericitocromului) sunt cele mai sensibile; *testele de chemoluminiscenţă* obiectivează, de asemenea, defectul activării respiratorii. Numărul de leucocite este crescut adecvat în cursul infecţiilor; se notează frecvent o anemie de tip inflamator cronic.

VSH este, obişnuit, crescută iar imunoglobulinele serice au valori normale sau crescute.

Explorările imagistice pot fi utile pentru detecţia abceselor viscerale şi a osteomielitei (radiografii, echografie, scintigrafie), a obstrucţiei antrale (echografie abdominală, endoscopie digestivă superioară, tranzit baritat) şi a afectării granulomatoase a vezicii urinare şi uretrei (uretrocistografie).

Tratament. Profilaxia pe termen lung cu TMP/SMX s-a dovedit eficace, crescând durata perioadelor lipsite de infecţie. Tratamentul agresiv al infecţiilor acute este, de asemenea, indicat (izolarea agentului infecţios, tratament antiinfecţios adecvat şi energic pe cale intravenoasă, transfuzia de scurtă durată de concentrate leucocitare pentru controlul infecţiilor persistente, în special ale acelora cu germeni gramnegativi). Tratamentul antiinfecţios prelungit, în asociere cu corticoterapia, s-a dovedit eficient în prevenirea şi tratamentul obstrucţiei antrale şi al cistitei granulomatoase.

Interferonul γ creşte modest (cu 1-10%) generarea de superoxid în leucocite, conducând şi la ameliorarea clinică, reducând numărul infecţiilor noi şi ameliorând răspunsul în infecţiile rezistente; dozele recomandate sunt de 0,05 mg/m^2, administrate s.c. de 3 ori pe săptămână.

Transplantul de măduvă osoasă a dovedit doar un succes limitat (cu rejet al grefei sau grefare parţială).

Diagnosticul prenatal este posibil în sângele cordonal sau placentar obţinut prin amnioscopie, ca şi prin biopsia de vilozităţi coriale, utilizând tehnicile de biologie moleculară. Studiile în familiile afectate (analize de linkaj, studiul restricţiei polimorfismului de lungime al fragmentelor de ADN) permit *diagnosticarea stării de purtător,* posibilă şi prin testul NBT în formele X-linkate. Ea stă la baza *sfatului genetic.*

Alte anomalii ale metabolismului oxidativ al neutrofilelor

Deficitul sever al G6PD

La rasa albă au fost demonstraţi mai mulţi bolnavi cu deficit al G6PD, având valori ale activităţii acestei enzime în neutrofile sub 5%. Când activitatea enzimei este mai mică de 1%, generarea de NADPH, substratul pentru activitatea oxidazei leucocitare, devine limitativă, conducând la un fenotip similar BGC.

Deficitul glutation reductazei

Glutation reductaza este o enzimă flavinică care catalizează reacţia NADPH/GSSG (vezi fig. 13.10). Deficitul acestei enzime produce anemie hemolitică. Deşi activarea respiratorie în fagocite este afectată, bolnavii nu prezintă infecţii recurente sau cronice.

Deficitul de glutation sintetază

Glutationul (GSH) este un antioxidant puternic, prezent în cele mai multe celule, inclusiv în leucocite. Absenţa glutation sintetazei conduce la anemie hemolitică, otite recurente şi anomalii ale killing-ului bacterian in vitro. Este un deficit enzimatic foarte rar.

Sindromul hiper-IgE (sindromul Job)

Este un sindrom rar, caracterizat prin niveluri serice foarte mari de IgE, infecţii recurente severe cu localizare în special cutanată şi pulmonară şi

[1] La purtătorii formei X-linkate, aproximativ 50% din neutrofile sunt afectate, restul produc normal superoxid. Cele mai multe purtătoare sunt sănătoase şi nu dezvoltă infecţii recurente. Unele dintre ele au leziuni cutanate lupus-like, cu fotosensibilizare, pleurezie, stomatită. În forma autozomal recesivă ambii părinţi sunt purtători sănătoşi, iar testul NBT este normal.

eczemă cronică, debutând în primele 8 săptămâni de viaţă. Infecţiile cutanate pot conduce la abcese subcutanate profunde, osteomielită, artrită septică şi abcese viscerale. Manifestările asociate pot fi: aspectul grosolan al faciesului, rinita alergică, astmul, keratoconjunctivita şi afectarea creşterii staturoponderale.

Paraclinic, se notează eozinofilie sanguină marcată, valori foarte mari ale IgE serice (cu specificitate pentru Staph. aureus şi Candida), prezenţa de CIC conţinând IgE, deficite chemotactice variabile ale neutrofilelor şi monocitelor, absenţa hipersensibilităţii cutanate întârziate şi a proliferării in vitro a leucocitelor sub acţiunea unor antigene.

Agenţii infecţioşi implicaţi în infecţiile recurente sunt: Staph. aureus (++), Candida albicans (++), H. influenzae, Str. pneumoniae, germenii gramnegativi enterici şi herpes virusurile.

Patogenia propusă porneşte de la un presupus deficit al limfocitelor T supresoare, cu hiperactivitate a limfocitelor T-helper şi creşterea producţiei de IgE. Aceasta din urmă este responsabilă de nivelurile excesive serice de IgE neprotectoare faţă de stafilococ şi alte microorganisme, ca şi de sinteza inadecvată de anticorpi IgG protectori faţă de aceiaşi agenţi patogeni. Deficitul chemotactic leucocitar se datoreşte secreţiei de substanţe inhibitorii la nivelul mononuclearelor.

Terapia recomandantă constă în tratamentul agresiv al infecţiilor (administrarea de imunoglobuline i.v., de antibiotice/antifungice/antivirale i.v., precum şi drenajul chirurgical al abceselor).

Disfuncţia neutrofilelor la nou-născut

O serie de argumente pledează pentru un deficit funcţional al neutrofilelor la nou-născut:

– incidenţa crescută a septicemiei şi meningitei, cu evoluţie nefavorabilă în special în caz de depleţie a rezervelor de neutrofile în măduva osoasă şi de neutropenie;

– sărăcia neutrofilelor în exsudatul din alveolele nou-născuţilor decedaţi de pneumonie;

– apariţia frecventă a infecţiilor cutanate cu Staph. aureus şi Candida.

Explorările de laborator au demonstrat modificări ale funcţiei neutrofilelor la această categorie de vârstă:

– scăderea migrării leucocitelor la testul ferestrei cutanate Rebuck şi ca răspuns la stimulii chemotactici;

– afectarea deplasării receptorilor lectinici sau a situsurilor de adeziune pe suprafaţa membranei neutrofilelor şi translocarea defectuoasă a receptorilor C3 din granulele specifice pe suprafaţa membranei;

– activitatea bactericidă deficitară, deşi activarea respiratorie şi capacitatea de a genera anion superoxid şi H_2O_2 sunt normale; s-a demonstrat însă un conţinut diminuat de MPO şi al lactoferinei în granulele leucocitare.

Consecinţele terapeutice ale acestor disfuncţii leucocitare la nou-născut sunt:

– administrarea de concentrate leucocitare în septicemiile neonatale, cu rezultate controversate;

– încercarea de utilizare a factorilor de creştere hematopoietici (GM- şi G-CSF). Ei stimulează producerea de neutrofile şi monocite la nivelul măduvei osoase, facilitează eliberarea neutrofilelor din măduva osoasă, iniţiază expresia receptorilor chemotactici (C3) ai activării respiratorii şi stimulează răspunsurile fagocitare.

Bibliografie selectivă

BAINTON F.F.: Neutrophilic leukocyte granules: from structure to function. Adv. Exp. Med. Biol. 1993; 336:17.

BEUTLER E.: G-6-PD deficiency. Blood 1994; 84:3613.

BOREGAARD N., TAUMBER H.I.: Subcellular localization of the human neutrophilis NADPH oxidase, b-cytochrome and associated flavoprotein. J. Biol. Chem. 1984; 259:47.

BOXER L.A., SMOLEN J.E.: Neutrophil granule constituents and their release in health and disease. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 1988; 2:101.

CRONKITE E.P.: Kinetics of granulopoiesis. Clin. Hematol. 1979: 8:351.

CURNUTTE J.F.: Classification of chronic granulomatous disease. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 1988; 20:241.

CURNUTTE J.F., ORKIN S., DINAMER M.: Genetic disorders of phagocyte function. In G. Satmatoyannopoulos (ed.): The Molecular Basis of Blood Diseases, ed. a 2-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1994, p. 493.

DALE D.C., HAMMOND W.P.: Cyclic neutropenia. A clinical review. Blood Rev. 1988; 2:178.

DINAMER C.M.: The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. In D.G. Nathan, S.H. Orkin: Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 889-967.

DONABEDIAN H., GALLIN J.I.: The hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Job's) syndrome. A review of NIH experience and the literature. Medicine 1983; 62:195.
DOWNEY G.P., FUKUSHIMA T., FIALKOW L.: Signaling mechanisms in human neutrophils. Curr. Opin. Hematol. 1995; 2:76.
DVORAK H.F., DVORAK A.M.: Basophilic leukocytes: structure, function and role in disease. Clin. Hematol. 1975; 4:651.
GALLI S.G.: New concepts about the mast cells. New Engl. J. Med. 1993; 328-257.
GALLIN J., GOLDSTEIN J., SNYDERMAN R. (eds.): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. Raven Press, New York, 1992.
JONSON O.G., BUCHANAN G.R.: Chronic neutropenia during childhood. Am. J. Dis. Child. 1991; 145-232.
JULITA M.S.: Leucocyte traffic to sites of inflammation. Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. 1992; 100:191.
KOSTMANN K.: Infantile genetic agranulocytosis. A review with presentation of ten cases. Acta Paediatr. Scand. 1975; 64:362.
MURHY P.M.: The moleculara biology of leukocyte chemoattractant receptors. Annu. Rev. Immunol. 1994; 12:593.
NATHAN C.F.: Secretory products of macrophages. J. Clin. Invest. 1987; 79:319.
ORKIN S.H.: Molecular genetics of chronic granulomatous disease. Ann. Rev. Immunol. 1989; 7:277.
PEREZ H.D.: Chemoattractant receptors. Curr. Opin. Hematol. 1994; 1:40.
SHASTRI K.A., LOGUE G.L.: Autoimmune neutropenia. Blood 1993; 81:1984.
SMITH R.M., CURNUTTE J.F.: Molecular basis of chronic granulomatous disease. Blood 1993; 81-84.
VAN FURTH R., RAEBURN J.A.: Characteristics of human mononuclear phagocytes. Blood 1979; 54:485.
WEISS S.J.: Tissue distruction by neutrophils. New Engl. J. Med. 1989; 320:365.
WEISS S.J.: Leukocyte-derived antimicrobial proteins. Curr. Opin. Hematol. 1994; 1:78.
YOUNG C.A., VINCENT P.C.: Drug-induced agranulocystosis. Clin. Hematol. 1980; 9:438.
ZIGMOND S.H.: Cell locomotion and chemotaxis. Curr. Opin. Cell. Biol. 1989; 1:82.

C. Diateze hemoragice

HEMOSTAZA FIZIOLOGICĂ

Margit Şerban

Hemostaza normală este rezultanta unui ansamblu de factori ce realizează un complex cibernetic, în care factori numeroşi, aflaţi într-o intercondiţionare reciprocă, urmare a activării lor secvenţiale, asigură, pe de o parte, prevenirea şi sistarea hemoragiei, pe de altă parte, prevenirea şi înlăturarea obstrucţiilor vasculare trombotice, asigurând fluiditatea sângelui.

În prima sa secvenţă are loc *activarea endotelială* vasculară, ce determină o vasoconstricţie cu reducerea consecutivă a fluxului sanguin şi o exprimare a structurilor şi funcţiilor procoagulante şi proagregante ale endoteliului (factorul von Willebrand – fvW, factorul tisular – FT şi receptorii pentru factorii IX, VIII, X etc.). În mod concomitent are loc *activarea multifactorială a trombocitelor*, în care semnalul activator iniţial îl reprezintă colagenul şi factorul activator trombocitar (PAF). Activarea trombocitară constă din inducerea unor modificări de suprafaţă trombocitară şi de metabolism, cu activarea fosfolipazei C şi formarea tromboxanului şi prostaglandinei PG_2 şi activarea adenilat ciclazei cu transformarea ATP-ului în cAMP. Agoniştii trombocitari şi cu precădere tromboxanul iniţiază, în succesiunea adeziunii, agregarea, determinând concomitent şi reacţia de release din granulele dense (ADP, serotonină, Ca^{2+}) şi din granulele α (fvW, fibrinogen, trombospondin), realizând totodată o stimulare a producţiei lor de novo. Ei acţionează în lanţ, favorizând procesul de vasoconstricţie (serotonină), adeziune (fvW) şi agregare trombocitară (ADP şi fibrinogen), iniţiind în acelaşi timp activarea factorilor de coagulare X şi II. Se creează astfel condiţiile fixării fibrinogenului pe receptorii trombocitari, cu consolidarea secundară ireversibilă a trombului provizoriu plachetar. Trombina, formată în cantitate iniţial minimă în atmosfera plasmatică periplachetară, intensifică la rândul ei agregarea şi reacţia de release. Contrareglarea (cAMP, EDRF – endothelium derived relaxing factor, PGI_2 – prostaciclina) intervine în stoparea procesului promotor şi întreţinător al activării trombocitare, favorizând reluarea circulaţiei.

Odată cu activarea endotelială şi trombocitară se declanşează în condiţii de simultaneitate şi *procesul de coagulare:* FT formează un complex cu f VII activat, complexul tenazic extrinsec, ce activează la rândul său f X, dar în acelaşi timp şi f IX, contribuind deci şi la formarea tenazei intrinseci. Ţinta activatoare a f VIIa este dependentă de cantitatea de FT: în cantitate mare, acţiunea lui este direcţionată spre f X, iar în cantitate redusă el se orientează cu precădere asupra f IX. În situaţii particulare, se iniţiază o cale secundară de activare a sis-

temului tenazic intrinsec, al cărui rol în condiţii fiziologice este insuficient evaluat, în care se implică: HMWK, kalicreina, f XI, f IX, f VIII şi Ca^{2+}. Tenaza, indiferent de provenienţa sa, extrinsecă sau intrinsecă, activează f X, care în prezenţa f V, Ca^{2+} şi a fosfolipidului (trombocitar sau tisular) activează f II. Trombina generată „în explozie" determină formarea cheagului de fibrină, garanţia funcţională a hemostazei definitive. Mecanismele contrareglatoare (trombomodulină, proteină C, proteină S), ca şi antitrombinele (AT III, heparin cofactor II) veghează asupra limitării procesului coagulant la obiectivul său benefic din punct de vedere funcţional.

Fibrinoliza, etapa distructivă a hemostazei, mediată de plasminogenul activat în plasmină, degradează fibrina, pregătind prin disoluţia cheagului de fibrină terenul pentru restabilirea continuităţii vasculare, a circulaţiei şi pentru vindecarea plăgilor. Inhibitorii fibrinolizei supraveghează acest proces, ca el să nu depăşească teritoriul limitat al trombilor de fibrină, antiplasminele intervenind prompt şi eficace la orice tendinţă de extensie sau generalizare a procesului litic.

Dezvoltarea componentelor aparatului hemostatic se iniţiază în perioada vieţii fetale, desăvârşirea sa atingându-se doar pe parcursul primului an de viaţă. Sunt dovedite deficitul funcţiilor trombocitare, ca şi nivelul sanguin scăzut pentru majoritatea factorilor de coagulare şi fibrinoliză, ponderea lor fiind invers proporţională cu vârsta gestaţională a nou-născutului şi apoi proporţională cu vârsta postnatală (tabelul 13.XXXVI). În ciuda deficitului factorilor individuali, rezultanta funcţională este o hemostază ce se înscrie în condiţii normale, la majoritatea nou-născuţilor şi sugarilor, în limite satisfăcătoare. Ea este totuşi o hemostază labilă, consecinţa unui echilibru precar, care în situaţiile patologice cele mai diverse (hipoxie, acidoză, infecţie, şoc etc.) se decompensează cu uşurinţă, expunând nou-născutul şi sugarul mic la un risc hemoragic sau trombotic particular.

TABELUL 13.XXXVI

VALORI DE REFERINŢĂ PENTRU TESTELE DE COAGULARE LA COPII SĂNĂTOŞI NĂSCUŢI LA TERMEN ÎN PRIMELE 6 LUNI DE VIAŢĂ

Test	*Ziua 1*	*Ziua 5*	*Ziua 30*	*Ziua 90*	*Ziua 180*	*ADULT*
Timp de protrombină (s)	13,0 ± 1,43(61)	12,4 ± 1,46(77)	11,8 ± 1,25(67)	11,9 ± 1,15(62)	12,3 ± 0,79(47)	12,4 ± 0,78(29)
TPTA (s)	42,9 ± 5,80(61)	42,6 ± 8,62(76)	40,4 ± 7,42(67)	37,1 ± 6,52(62)	35,5 ± 3,71(47)	33,5 ± 3,44(29)
Timp de trombină (s)	23,5 ± 2,38(58)	23,1 ± 3,07(64)	24,3 ± 2,44(53)	25,1 ± 2,32(52)	25,5 ± 2,86(41)	25,0 ± 2,66(19)
Fibrinogen (g/l)	2,83 ± 0,58(61)	3,12 ± 0,75(77)	2,70 ± 0,54(67)	2,43 ± 0,68(60)	2,51 ± 0,68(47)	2,78 ± 0,61(29)
II (U./ml)	0,48 ± 0,11(61)	0,63 ± 0,15(76)	0,68 ± 0,17(67)	0,75 ± 0,15(62)	0,88 ± 0,14(47)	1,08 ± 0,19(29)
V (U./ml)	0,72 ± 0,18(61)	0,95 ± 0,25(76)	0,98 ± 0,18(67)	0,90 ± 0,21(62)	0,91 ± 0,18(47)	1,06 ± 0,22(29)
VII (U./ml)	0,66 ± 0,19(60)	0,89 ± 0,27(75)	0,90 ± 0,24(67)	0,91 ± 0,26(62)	0,87 ± 0,20(47)	1,05 ± 0,19(29)
VIII (U./ml)	1,00 ± 0,39(60)	0,88 ± 0,33(75)	0,91 ± 0,33(67)	0,79 ± 0,23(62)	0,73 ± 0,18(47)	0,99 ± 0,25(29)
fvW (U./ml)	1,53 ± 0,67(40)	1,40 ± 0,57(43)	1,28 ± 0,59(40)	1,18 ± 0,44(40)	1,07 ± 0,45(46)	0,92 ± 0,33(29)
IX (U./ml)	0,53 ± 0,19(59)	0,53 ± 0,19(75)	0,51 ± 0,15(67)	0,67 ± 0,23(62)	0,86 ± 0,25(47)	1,09 ± 0,27(29)
X (U./ml)	0,40 ± 0,14(60)	0,49 ± 0,15(76)	0,59 ± 0,14(67)	0,71 ± 0,18(62)	0,78 ± 0,20(47)	1,06 ± 0,23(29)
XI (U./ml)	0,38 ± 0,14(60)	0,55 ± 0,16(74)	0,53 ± 0,13(67)	0,69 ± 0,14(62)	0,86 ± 0,24(47)	0,97 ± 0,15(29)
XII (U./ml)	0,53 ± 0,20(60)	0,47 ± 0,18(75)	0,49 ± 0,16(67)	0,67 ± 0,21(62)	0,77 ± 0,19(47)	1,08 ± 0,28(29)
PK (U./ml)	0,37 ± 0,16(45)	0,48 ± 0,14(51)	0,57 ± 0,17(48)	0,73 ± 0,16(46)	0,86 ± 0,15(43)	1,12 ± 0,25(29)
HMWK (U./ml)	0,54 ± 0,24(47)	0,74 ± 0,28(63)	0,77 ± 0,22(50)	0,82 ± 0,32(46)	0,82 ± 0,23(48)	0,92 ± 0,22(29)
XIIIa (U./ml)	0,79 ± 0,26(44)	0,94 ± 0,25(49)	0,93 ± 0,27(44)	1,04 ± 0,34(44)	1,04 ± 0,29(41)	1,05 ± 0,25(29)
XIIIb (U./ml)	0,76 ± 0,23(44)	1,06 ± 0,37(47)	1,11 ± 0,36(45)	1,16 ± 0,34(44)	1,10 ± 0,30(41)	0,97 ± 0,20(29)
Plasminogen (CTA, U./ml)	1,95 ± 0,35(44)	2,17 ± 0,38(60)	1,98 ± 0,36(52)	2,48 ± 0,37(44)	3,01 ± 0,40(47)	3,36 ± 0,44(29)
AT III (U./ml)	0,63 ± 0,125(58)	0,67 ± 0,13(74)	0,78 ± 0,15(66)	0,97 ± 0,12(60)	1,04 ± 0,10(56)	1,05 ± 0,13(28)
α_2-M (U./ml)	1,39 ± 0,22(54)	1,48 ± 0,25(73)	1,50 ± 0,22(61)	1,76 ± 0,25(55)	1,91 ± 0,21(55)	0,86 ± 0,17(29)
α_2-AP (U./ml)	0,85 ± 0,15(55)	1,00 ± 0,15(75)	1,00 ± 0,12(62)	1,08 ± 0,16(55)	1,11 ± 0,14(53)	1,02 ± 0,17(29)
C_1E-INH(U./ml)	0,72 ± 0,18(59)	0,90 ± 0,15(76)	0,89 ± 0,21(63)	1,15 ± 0,22(55)	1,41 ± 0,26(55)	1,01 ± 0,15(29)
α_1-AT (U./ml)	0,93 ± 0,22(57)	0,89 ± 0,20(75)	0,62 ± 0,13(61)	0,72 ± 0,15(56)	0,77 ± 0,15(55)	0,93 ± 0,19(29)
HCII (U./ml)	0,43 ± 0,25(56)	0,48 ± 0,24(72)	0,47 ± 0,20(58)	0,72 ± 0,37(58)	1,20 ± 0,35(55)	0,96 ± 0,15(29)
Proteină C(U./ml)	0,35 ± 0,09(41)	0,42 ± 0,11(44)	0,43 ± 0,11(43)	0,54 ± 0,13(44)	0,59 ± 0,11(52)	0,96 ± 0,16(28)
Proteină S(U./ml)	0,36 ± 0,12(40)	0,50 ± 0,14(48)	0,63 ± 0,15(41)	0,86 ± 0,16(46)	0,87 ± 0,16(49)	0,92 ± 0,16(29)

PK – prekalicreina; HMWK – kininogen cu greutate moleculară mare; AT III – antitrombina III; α_2-M – α_2-macroglobulina; α_2-AP – α_2-antiplasmina; C_1E-INH – inhibitor de C_1-esterază; α_1-AT – α_1-antitripsina; HCII – heparin cofactor II.

HEMOSTAZA PATOLOGICĂ

Complexitatea remarcabilă a aparatului hemostatic, diversitatea mare a factorilor ce-l constituie: activatori şi inhibitori, reglatori şi contrareglatori, ţinând de endoteliul vascular, trombocit sau componentele plasmatice este premisa excepţionalei varietăţi a patologiei hemostazei sau a repercusiunilor diverselor stări patologice pe derularea hemostazei.

O privire sintetică asupra acestui capitol de patologie justifică distingerea a două mari categorii de îmbolnăviri:

A. trombofilia, urmare a dezechilibrului coagulolitic în favoarea potenţialului coagulant, definită prin tendinţa la accidente tromboembolice şi

B. diateza hemoragică, urmare a deficitului funcţional vasculoplachetocoagulant, definită prin tendinţa la sângerare patologică.

Trombofilia

Numeroasele studii privind patologia tromboembolică au relevat incidenţa ei crescută, cu tendinţa de coborâre pe scara vârstei la copilărie, aducând această patologie în mod justificat şi în atenţia pediatrului.

Triada Virchow formulată cu peste 100 ani în urmă a rămas şi azi valabilă: staza, leziunea endotelială, hipercoagulabilitatea şi hipofibrinoliza fiind responsabile de declanşarea acestei patologii.

Au fost identificate un număr important de condiţii patologice favorizante pentru trombofilie, un rol decisiv revenind unor tulburări congenitale sau dobândite ale aparatului hemostatic (tabelul 13.XXXVII).

Manifestarea clinică este dominată de tromboembolismul venos periferic ± pulmonar, în aproximativ 50% din cazuri episoadele trombotice fiind declanşate în asociaţie cu factori de risc circumstanţiali: intervenţie chirurgicală, imobilizare, sarcină etc. Trombozele arteriale se asociază formelor severe homozigote de deficit de antitrombină III (AT III). Purpura fulminans, cu necroze ischemocutanate şi subcutanate, cu debut precoce, neonatal sau infantil, caracterizează deficitul de PC sau PS. Bolnavii cu trombofilie (tabelul 13.XXXVIII) necesită o monitorizare biologică atentă.

TABELUL 13.XXXVII

FACTORII ETIOLOGICI AI TROMBOFILIEI

Cauze	*Patologie hemostatică*	*Patologie generală*
frecvente/ bine stabilite	– deficit de AT III – deficit de proteină C (PC)[1] – deficit de proteină S (PS) – rezistenţă la APC (factorul V, mutantă Leiden) – hiperhomocisteinemie	– şoc şi stază circulatorie (insuficienţă cardiacă, imobilizare) – deshidratare – sindroame de hipervâscozitate plasmatică (policitemie, sindrom mieloproliferativ) – sindroame cu anticorpi antifosfolipidici sau inhibitori lupici – patologie vasculară (malformativă, vasculite infecţioase, inflamatorii, iatrogene etc.)
cauze rare/ imprecis stabilite	– disfibrinogenemie – hipo-/displasminogenemie – deficit de heparin cofactor II – deficit de glicoproteină bogată în histidină – defect de trombomodulină – exces de α_2-antiplasmină	– sindrom asfixic – obezitate (BMI >25 kg/m^2) – sindrom nefrotic – diabet zaharat – patologie malignă – hemoglobinurie paroxistică nocturnă – medicamente (estrogeni, L-asparaginază) – infecţii – sindrom Behçet

[1] vezi fig. 13.11.C.

TABELUL 13.XXXVIII

TRĂSĂTURI CLINICE SUGESTIVE PENTRU TROMBOFILIE

- tromboembolism venos (>90% din cazuri)
  - tromboza venoasă profundă a membrelor inferioare
  - embolie pulmonară, tromboflebită superficială, tromboză de venă mezenterică, tromboză de venă cerebrală
- istoric familial pozitiv
- primul accident trombotic la vârsta tânără
- recurenţă frecventă
- purpură fulminans neonatală

Recunoaşterea trombofiliei este condiţia indispensabilă pentru prevenţia patologiei tromboembolice. Trialurile clinice randomizate au dovedit eficienţa profilaxiei primare şi a substituţiei specifice (AT III, PC şi PS) în măsură să scadă cu 50% rata trombozelor. Profilaxia secundară devine şi ea necesară după un prim eveniment trombotic sau în situaţiile de expunere la un risc trombogen suplimentar (tabelul 13.XXXIX).

TABELUL 13.XXXIX

GHID DE PROFILAXIE ŞI TRATAMENT AL TROMBOZELOR LA PACIENŢII CU TROMBOFILIE CONGENITALĂ

Indicaţii	*Condiţii*	*Mijloace*	*Durată*	*Observaţii*
profilaxie primară	• chirurgie	HN-s.c.	• pre- şi post-operator 14 zile	AT III, PC (cancer, ortopedie)
	• sarcină	HN-s.c.	• (trim. I şi III)	
		AO	• (trim. II)	
	• puerperium'	HN-s.c. sau AO (INR 2,0-3,0)		AT III la naştere
profilaxie secundară	• tromboză • tromboză recurentă	AO (INR 2,0-3,0) AO (INR 2,0-3,0)	61 toată viaţa	
tromboză acută		HN-i.v./s.c. (TPTA 1,5-2,5) apoi AO (INR 2,0-3,0)		AT III/PC

HN – heparină sodică; AO – anticoagulante orale; INR – International Normalized Ratio.

Diatezele hemoragice sau sindroamele hemoragice se definesc prin tendinţa congenitală sau dobândită la hemoragii, spontane sau posttraumatice.

În baza factorului hemostatic prioritar afectat, ele pot fi, din raţiuni didactice, clasificate în:

– diateze hemoragice prin anomalie a peretelui vascular,

– diateze hemoragice prin anomalie trombocitară şi

– diateze hemoragice prin anomalie a factorilor de coagulare; primele două grupe sunt reunite şi sub termenul de purpure (vasculare şi trombocitare), în timp ce grupa a treia este sinonimă cu coagulopatiile.

DIATEZE HEMORAGICE DE CAUZĂ VASCULARĂ

Peretele vascular este o componentă de bază a aparatului hemostatic. Prin structurile sale proprii: endoteliu, strat muscular, elemente perivasculare, în contextul cooperării cu trombocitele şi factorii plasmatici ai coagulării şi fibrinolizei, el realizează o veritabilă barieră de protecţie împotriva extravazărilor sanguine. Bariera aceasta poate fi depăşită în condiţiile deteriorării structurale sau funcţionale a componentelor proprii arhitectonice, dar şi ca o consecinţă a alterării altor elemente ale aparatului hemostatic, cu precădere a trombocitelor.

În acest capitol vom reţine atenţia asupra anomaliilor vasculare, congenitale sau dobândite, care, interferând cu hemostaza primară, se exprimă clinic prin manifestare hemoragică, manifestare ce poartă numele generic de purpură. Purpura este semnul clinic deopotrivă al patologiei vasculare, ca şi al celei trombocitare. Elementul patognomonic este peteşia (hemoragie punctiformă cu diametru < 3 mm), la care se pot asocia leziuni mai mari, de tipul echimozelor şi al hematoamelor. Purpura vasculară este obişnuit una „uscată" cu localizare cutanată, predominant pe membrele inferioare, favorizată de presiunea hidrostatică crescută, în timp ce cea trombocitară este „umedă", cu frecventă asociere de sângerări interne sau exteriorizate. Provocarea leziunilor peteşiale prin testul garoului sau prin testul sucţiunii este inconstantă şi apare adesea doar în unele regiuni anatomice (cu precădere pe membrele inferioare), rămânând un test puţin sensibil.

La fel este şi situaţia testelor ce explorează hemostaza primară, vasculopatiile fiind în mod obişnuit lipsite de anomalii specifice (tabelele 13.XL şi 13.XLI).

Etiopatogenia vasculopatiilor potenţial responsabile de manifestări hemoragice este foarte heterogenă (tabelul 13.XLII).

TABELUL 13.XL

TABLOUL COMPARATIV AL SIMPTOMATOLOGIEI ÎN COAGULOPATII ŞI PURPURE

Natura sângerării	*Tulburări plachetovasculare*	*Tulburări de coagulare*
istoric familial	obişnuit negativ	adesea pozitiv
debut	precoce	tardiv
mod de declanşare	spontan	provocat
hemoragii din leziuni superficiale	profuze şi prelungite	puţin importante
hemoragii din leziuni profunde	declanşare imediată, cedare după tratament local	declanşare întârziată, nu cedează la tratament local
echimoze şi hematoame	superficiale şi multiple	întinse şi profunde, în general izolate
peteşii	foarte frecvente	excepţionale
hemoragii articulare	foarte rare	obişnuite în formele grave
manifestările cele mai frecvente	– peteşii şi echimoze – epistaxis – hemoragii gastrointestinale	– hemoragii articulare şi musculare – hemoragii profunde viscerale – sângerare prelungită după traumatism

TABELUL 13.XLI

CAUZE ŞI CRITERII DE DIFERENŢIERE A PURPURELOR

Parametri	*Purpura vasculară*	*Purpura trombocitară*	*Purpura prin deficit de factori de coagulare*	*Altele*
cauze	– vasculopatie – vasculită	– trombocitopenie – trombocitopatie – trombocitemie	– boala von Willebrand – hipo/afibrinogenemie	– factitia – idiopatică
tablou clinic	– peteşii izolate şi/sau confluente – elevate din planul tegumentelor – perceptibile subiectiv – caracter „uscat" – sediu cu precădere tegumentar – distribuţie pe tegumente predominant pe membrele inferioare – testul garoului inconstant pozitiv	– peteşii echimoze hematoame – „aspect umed" (hemoragii exteriorizate) – distribuţie generalizată – localizare pe tegumente şi mucoase – testul garoului pozitiv	– hemoragii frecvent ale mucoaselor – sângerări exteriorizate prelungite – asociere de sângerări profunde (viscerale, articulare)	– ciudate – neîncadrabile în tablourile clinice clasice
tablou biologic	fără deficit biologic hemostatic	– nr. trombocite ↓/N – timp de sângerare↑ – teste funcţionale trombocitare alterate	– timp de sângerare↑ – adeziune şi agregare la ristocetin defectuoase – ± TPTA ↑ – ± factor VIII ↓ – ± fibrinogen↓	fără alterări hemostatice

TABELUL 13.XLII

CLASIFICAREA CAUZELOR ANOMALIILOR VASCULARE

I. Dezordini congenitale
- malformative:
  - telangiectazia hemoragică ereditară, angiomatoza cavernoasă Kasabach-Merritt, angiomatoza retinocerebeloasă von Hippel Lindau, angiomatoza encefalotrigeminală Sturge-Weber, angiomatoza cutaneodigestivă blue-rubber-bleb
- metabolice:
  - boala Ehlers-Danlos, pseudoxantoma elasticum, osteogeneza imperfectă, sindromul Marfan, boala Fabry, deficitul congenital de hidroxilizină

II. Dezordini dobândite
- inflamatorii – vasculite (leucocitoclazice, limfocitare, granulomatoase)
  - infecţioase – virusuri (citomegalic, Coxsackie, hepatitic, HIV, parvovirus)
    - bacterii (Streptococ β-hemolitic, Stafilococ, Spirocheta, Borrelia, Rickettsia, Mycobacterium), Pseudomonas, Salmonella, Pneumococ
    - ciuperci, paraziţi
    - purpura Schönlein-Henoch
  - imune – colagenoze
    - boli intestinale (colită ulceroasă, boală Crohn)
    - boli hepatice (hepatită cronică activă, ciroză biliară primară)
    - boala Boeck, boala Bechçet, astmul bronşic
  - paraneoplazice – sindroame mieloproliferative, tumori solide (adenocarcinom, carcinom bronşic), limfoame maligne, mixom atrial
  - induse medicamentos – medicamente cu grupare SH, (captopril, furosemid, penicilină, piroxicam, propiltiouracil, sulfamidă, trimetoprim, sulfametoxazol, tiazidă), allopurinol, antiaritmice (amiodaron, chinidină, procainamidă)
- antibiotice (β-lactamine, macrolide), antihipertensive, hidralazină (asociată ANCA), anticonvulsivante (carbamazepină, fenitoin), antireumatice, bleomicină, interferon
- mecanice: purpură hidrostatică, purpură factitia
- atrofice (reducerea elementelor de suport): hipercorticism, amiloidoză
- carenţială: scorbut
- obstructive: leucostazie, embolie, vasculopatie proliferativă (diabetică)
- idiopatică: purpura pigmentară progresivă, autosensibilizare la ADN, autosensibilizare eritrocitară Gardner-Diamond

Vom prezenta aici doar purpura Schönlein-Henoch, celelalte vasculopatii fiind tratate la capitolul 15, „Boli reumatice", aceasta fiind vasculopatia tipică pentru expresia ei hemoragică.

Purpura anafilactoidă Schönlein-Henoch

Definiţie. Purpura Schönlein-Henoch, o afecţiune predilect pediatrică, se defineşte, din punct de vedere

clinic, drept o purpură netrombocitopenică pleomorfă, asociată cu manifestări articulare, digestive şi renale, având la bază o angeită a vaselor mici indusă prin mecanism imunologic.

Etiopatogenie. Iniţierea bolii este multifactorială. Sunt acceptaţi ca agenţi etiologici declanşanţi: infecţiile (streptococ hemolitic, rubeolă, varicelă, virus vaccinal), alimentele (ciocolată, lapte, ouă), medicamentele (aspirină, penicilină), înţepăturile de insecte, expunerea la frig; în cele mai multe situaţii însă nu se decelează nici un factor corelabil cu apariţia bolii. Mecanismul patogenetic responsabil este cel al complexelor imune; imunoglobulinele componente: IgG_1, IgG_2, IgG_3 şi IgM – pe cale clasică, IgG_4, IgA şi IgE – pe cale alternă, activează complementul determinând leziuni de angeită a vaselor mici şi perivascularită. Activarea endotelială şi leucocitară, mediate de moleculele de adeziune din familiile integrinelor (LFA-1, MAC-1, VLA4-5), selectinelor (L, E, P) şi supergenei imunoglobulinice (ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1) şi de citokine (IL-1, IL-2, IL-6, TNFα), participă la generarea răspunsului inflamator vasculitic.

Tablou clinic. Se caracterizează printr-un complex simptomatologic, ce cuprinde:

– *purpura,* prezentă practic la toţi bolnavii, îmbrăcând un caracter polimorf (leziuni maculopapuloase palpabile, hemoragice, urticariforme, uneori cu aspect echimotic sau peteşial, mai rar necrotic sau bulos), cu dispoziţie topografică particulară (sediu electiv pe regiunile declive, la nivelul membrelor, cu dispoziţie simetrică, metamerică, distală, paraarticulară, cruţând în marea majoritate a cazurilor faţa, abdomenul, toracele, palmele, plantele) (fig. 13.11 A, B, C), cu evoluţie în pusee succesive, ritmate de ortostatism, infecţie, vaccinare, consum de alimente sau de medicamente alergizante;

– *sindromul articular,* de tip artralgic sau artritic, prezent la 60%-80% din cazuri, cu interesare predominantă a articulaţiilor mari, cu afectarea mobilă, fugace şi nesechelară a acestora;

– *sindromul abdominal,* evident la 69-82% din cazuri, cu debut precoce, uneori prepurpuric, alteori instalat pe parcursul evoluţiei bolii; expresivitatea sa clinică poate fi uşoară (dureri abdominale, vărsături, hemoragii oculte), gravă, nechirurgicală (colici intestinale pseudoapendiculare, intoleranţă gastrică cu vărsături recurente, melenă, tablou de ileus prin pseudostenoză duodenală, semne de pseudoileită terminală, gastroenteropatie exsudativă) şi/sau severă chirurgicală, prezentă la 3-18% din bolnavi (invaginaţie intestinală, cel mai frecvent ileoileală, perforaţie intestinală, hemoperitoneu). Simptomatologia digestivă şi abdominală este determinată de limfadenita mezenterică obişnuit asociată, ca şi de fenomenele vasomotorii, cu infiltraţie sanguină hemoragică a anselor intestinale şi a mezourilor. În cele mai multe situaţii leziunile sunt rezolutive, integral reversibile, numai rareori determinând necroză cu perforaţie digestivă sau invaginaţie intestinală;

– *sindromul renal,* prezent la 20-40% din bolnavi, apărut în primele 2-4 săptămâni şi uneori tardiv (până la 2 ani de la debut), este exprimat clinic prin hematurie macroscopică şi, mai rar, prin hipertensiune arterială şi edeme. Frecvent, el este lipsit de o traducere clinică evidentă, diagnosticul realizându-se doar pe date biologice (proteinurie, hematurie şi cilindrurie); puncţia bioptică renală dovedeşte interesarea anatomică renală într-un procent de 80% din bolnavii cu purpură anafilactoidă, relevând o glomerulonefrită acută; în imunoinfluorescenţă se evidenţiază depozite mezangiale şi endomembranoase de IgA şi uneori de IgG, beta-globulină şi fibrină;

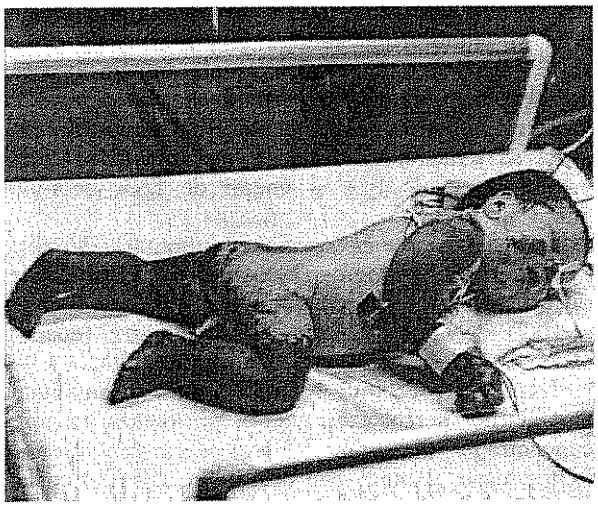
– *alte simptome: cardiace* (tulburări de ritm, pericardită), *neurologice* (hemoragie cerebrală, suferinţă dismetabolică hiponatremică, encefalopatie hipertensivă), *testiculare, hepatice, pulmonare* (epanşament pleural hemoragic), sunt rar întâlnite.

Explorări. Tabloul biologic relevă normalitatea parametrilor hemostazei; uneori, se notează creşterea concentraţiei de factor VIII şi a concentraţiei de PDF[1]; testul garoului este pozitiv în 25% din cazuri. Sindromul inflamator este facultativ. Hipoalbuminemia, secundară pierderii renale sau exsudaţiei enterale, este frecvent raportată; IgA este crescută la 50% din bolnavi în primele 3 luni de la debutul bolii, însoţindu-se uneori de prezenţa de crioprecipitate cu conţinut de IgA; complementul seric, spre deosebire de glomerulonefrita poststreptococică, este normal.

Examenul histologic pune în evidenţă leziuni de angeită leucocitoclazică a vaselor mici, cu trombi fibrinoizi vasculari, reacţie endotelială şi perivasculară, necroză şi infiltraţie inflamatorie; imunoinfluorescenţa evidenţiază depozite de imunoglobuline, în particular IgA şi C', pe peretele vascular.

[1] PDF – produşi de degradare a fibrinogenului.

A



C

B

Fig. 13.11 – A, B: Purpură Schönlein-Henoch. Erupţie purpurică situată predominant la nivelul membrelor inferioare, periarticular. Tumefacţia articulaţiilor metatarsofalangiene. (Colecţia Clinicii de pediatrie „Grigore Alexandrescu", Bucureşti.) C: Nou-născut în vârstă de 5 zile cu trombofilie prin deficit mixt de proteină S (17%) şi proteină C (28%). (Colecţia Dr. Carmen Ciofu, IOMC, Bucureşti.)

Forme clinice. Ca forme clinice se descriu:

– purpura Seidlmeyer sau edemul hemoragic al sugarului, caracterizată prin manifestări hemoragice predominant faciale, absenţa celor articulare şi renale şi o evoluţie foarte bună;

– purpura Chevallier, cu expresie bisimptomatică, cutanată şi gastrică;

– purpura Schönlein, definită prin caracterul izolat al manifestărilor articulare;

– purpura Henoch, caracterizată prin asocierea la simptomatologia purpurică cutanată a manifestărilor digestive, cele articulare şi renale fiind absente;

– purpura necrotică Sheldon se individualizează pe baza leziunilor purpurice cu caracter necrotic şi cicatriceal, survenite post- sau intrainfecţios

Diagnostic pozitiv şi diferenţial. Se bazează pe criterii eminamente clinice.

Tratament. Ca mijloace de ordin general se recomandă: repaus la pat, pe o perioadă de minimum 3 săptămâni după fiecare puseu, recunoscându-se efectul agravant al ortostatismului şi al activităţii fizice asupra evoluţiei, ambele fiind capabile să declanşeze noi pusee; este prudentă eliminarea alimentelor alergizante; măsurile vaccinale se contraindică pe o perioadă de minimum 1 an.

În formele de boală cu evidenţierea procesului infecţios, mai ales streptococic, se instituie antibioterapie cu penicilină 800 000 U.I.-1 200 000 U.I./zi, i.m., timp de 7-10 zile.

Corticoterapia cu prednison (1-2 mg/kg/zi) este justificată doar în formele cu edem masiv (scalp, tars, carp), ca şi în formele articulare şi abdominale nechirurgicale. Eficienţa ei este imediată în 60% din cazuri, reducând edemul şi durerea, fără a fi însă capabilă să influenţeze durata evoluţiei şi nici frecvenţa recidivelor; de asemenea, se apreciază lipsa ei de eficacitate în controlul nefropatiei sau în prevenţia accidentelor chirurgicale abdominale.

Tratamentul antiagregant (aspirină, dipiridamol) şi cel anticoagulant (heparină) au fost utilizate în formele cu atingere renală. În formele cu glomerulonefrită rapid progresivă sunt recomandate cu succes (75-85% din cazuri) protocoale agresive, cuprinzând: pulsterapie cu prednison (metilprednison 30 mg/kg/zi i.v., 3 zile, urmat de prednison 45 mg/m^2/zi cu sevraj pe parcursul a 2 luni), asociată cu ciclofosfamidă (2 mg/kg/zi – 2 luni) şi dipiridamol (5 mg/kg/zi – 6 luni).

În purpura anafilactoidă cu afectare renală persistentă, se recomandă tratamentul imunosupresiv (ciclofosfamidă, azatioprină, clorambucil, ciclosporină). Eficienţa imunoglobulinei polivalente i.v. nu este încă suficient evaluată.

Plasmafereza şi tratamentul cu D-penicillamină, rezervate aceloraşi forme de boală nu au adus nici ele dovada unei eficienţe decisive.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia are loc în pusee, întretăiate de perioade de vindecare aparentă; numărul puseelor este variabil, fiecare comportând riscul complicaţiilor abdominale sau renale. Prognosticul imediat, quo ad vitam, este favorabil, frecvenţa hemoragiei cerebrale şi a invaginaţiei, principalele cauze de deces în faza acută, fiind deosebit de mică. Prognosticul la distanţă este dependent de asocierea şi evoluţia nefropatiei: 2-5% din cazurile de glomerulonefrită purpurică au evoluţie rapid nefavorabilă, în primele 6 luni de la debut. Studiile populaţionale recente arată o proporţie mai redusă de nefropatii cronice (1% din pacienţi) decât cea raportată anterior, 0,1% fiind cu o nefropatie severă, letală.

Complicaţiile bolii sunt reprezentate de invaginaţia intestinală, sindromul hipoproteic secundar enteropatiei exsudative, encefalopatia acută edematoasă şi convulsivantă, tulburările de ritm şi conducere cardiacă, infarctul testicular. Sechelele purpurei anafilactoide, reduse ca pondere, sunt epilepsia, hemi- şi paraplegia, tulburările de comportament survenite cu o frecvenţă de 8,3% din cazurile cu encefalopatie hemoragică sau edematoasă.

BOLI HEMORAGICE DE ORIGINE TROMBOCITARĂ

Această grupă de afecţiuni cuprinde sindroame hemoragice variate, determinate cu prioritate de tulburări de ordin cantitativ şi/sau calitativ ale trombocitelor, cu repercusiuni concomitente asupra permeabilităţii vasculare, asupra desfăşurării normale a hemostazei provizorii, a procesului de coagulare şi a fibrinolizei.

Diatezele hemoragice de cauză trombocitară sunt determinate fie de deficitul numeric trombocitar (trombocitopenie), fie de deficitul funcţional trombocitar (trombocitopatie), fie de asocierea celor două mecanisme (tabelele 13.XLIII, 13.XLIV).

TABELUL 13.XLIII

CAUZELE TROMBOCITOPENIILOR

Deficit de producţie medulară

– *congenital*

amegacariocitar:
- pancitopenie constituţională Fanconi
- pancitopenie constituţională fără malformaţii
- trombocitopenie amegacariocitară cu aplazie de radius (TAR) – sindrom Landolt
- trombocitopenie prin deficit congenital de trombocitopoietină Schulman
- trombocitopenie ereditară autozomal dominantă, autozomal recesivă şi recesivă legată de sex

megacariocitar:
- sindrom Wiskott-Aldrich
- sindrom Hermansky-Pudlak
- sindrom Chédiak-Higashi
- sindrom Bernard-Soulier
- sindroame macrotrombocitopenice (anomalia May-Hegglin, sindromul trombocitar Sebastian, sindromul Eckstein, sindromul Ebstein, anomalia Enyeart, sindromul Montreal, sindromul Fechtner, macrotrombocitopenia mediteraneană
- anemie megaloblastică ereditară
- osteopetroză
- trombocitopenie congenitală în cadrul bolilor metabolice (tirozinoză, hiperglicemie, acidurie metilmalonică, deficit de holocarboxilaz-sintetază, acidemie izovalerică)
- asociat trisomiilor 13 şi 18

– *dobândit:*
- aplazie medulară

TABELUL 13.XLIII (continuare)

- substituţie medulară (leucemie, limfom malign, boală Gaucher, tuberculoză miliară, metastaze canceroase, mielofibroză cu metaplazie mieloidă)
- trombocitopoieză ineficientă (deficit de B_{12}, acid folic)
- trombocitopenie ciclică
- deficienţă nutriţională (carenţa proteică, vitamina C)
- infecţii (rujeolă, denga, febră tifoidă, rubeolă, boala incluziilor citomegalice, mononucleoză)
- hemoglobinurie paroxistică nocturnă
- medicamentoasă (tiazidice, estrogeni) sau toxică (iradiere, alcool)
- primară idiopatică
- mecanism necunoscut (disgenezie trombocitară, prematuritate, uremie)

Prin distrucţie excesivă

– *imunologică:*
- autoimună (purpură trombocitopenică imună acută şi cronică, sindrom Evans, lupus eritematos sistemic)
- izoimună (neonatală, posttransfuzională)
- medicamentoasă (chinină, chinidină, sedormid)

– *trombocitolitică:*
- boli virotice (mononucleoză infecţioasă, HIV, rujeolă, rubeolă, varicelă, gripă, citomegalie), bacteriene (septicemie, febră tifoidă, bruceloză), malarie, tripanosomiază
- postvaccinală (vaccin antirujeolic)
- medicamentoasă (ristocetin, heparină)

– *sechestrare splenică:*
- splenomegalie congestivă, boală Gaucher, sarcoidoză, limfoame maligne

– *consum excesiv (sechestrare nesplenică)*
- hemangiom cavernos gigant Kasabach-Merritt şi hemangiomatoze multiple
- sarcom Kaposi
- sindrom de coagulare intravasculară diseminată
- purpură trombocitopenică trombotică Moschowitz
- sindrom hemolitic-uremic Gasser

– *distrucţie mecanică:*
- proteze valvulare cardiace, malformaţii congenitale de cord cianogene, by-pass cardiopulmonar

– *de cauză perinatală*
- fototerapie (sindrom de aspiraţie perinatală, hipertensiune arterială pulmonară, postexanguinotransfuzie, policitemie, dezordini metabolice, eclampsie)

– *altele:*
- hemoragie abundentă, transfuzie masivă de sânge sărac în trombocite, trombocitopenie postheparinoterapie (tip I, II), hipotermie

TABELUL 13.XLIV

CAUZELE TROMBOCITOPATIILOR

Cauze congenitale

– tulburarea adeziunii trombocitare:
- sindromul Bernard-Soulier
- boala von Willebrand
- sindromul Wiskott-Aldrich

– tulburarea reacţiei de eliberare:
- defecţiunea pool-ului de rezervă
- defecţiunea propriu-zisă a reacţiei de „release": anomalie de eliberare a factorului 3, anomalie de eliberare a factorului 4, prin deficit de ciclooxigenază, deficit de tromboxan sintetază, glicogenoză I, III, IV

– trombastenie prin perturbare a agregabilităţii induse de ADP
- trombastenia Glanzmann (defecţiune cantitativă sau calitativă a receptorilor GpIIb-IIIa pentru fibrinogen)

Cauze dobândite

– boli hematologice:
- anomalii vasculare (tulburarea de sinteză a prostaglandinei), sindrom von Willebrand, hipo- şi afibrinogenemie, sindrom de coagulare intravasculară diseminată, sindroame preleucemice şi leucemii, boli mieloproliferative

– boli renale:
- insuficienţă renală acută şi cronică, sindrom hemolitic-uremic

– boli autoimune (purpura trombocitopenică imună, lupus eritematos sistemic, hepatită cronică)

– alte boli (malformaţii congenitale de cord, reumatism articular acut, disproteinemie)

– trombopatii medicamentoase induse prin:
- antiinflamatorii (aspirină, fenilbutazonă, amidopirin), psihotrope şi neurotrope cu acţiune de release (clorpromazina, prometazina, imipramina), dipiridamol, carbenicilină, sulfinpirazonă, clofibrat, penicilină

– stări postterapeutice (hemodializă cronică, proteză de valvă cardiacă)

–altele (alcoolism)

Trombocitopenii

Trombocitopenia este o anomalie hematologică definită prin scăderea numărului de trombocite sub 100 000/mm^3. Frecvenţa ei în practică este estimată la 6/100 000 locuitori/an, din care aproximativ 50% este de natură imunologică, 20% este determinată de medicamente şi aproximativ 10% este de cauză infecţioasă; trombocitopeniilor congenitale ereditare le revine o pondere mai mică de 1%.

Trombocitopenii prin deficit de producţie

Trombocitopenia hipoplastică congenitală este o afecţiune ereditară, transmisă autozomal recesiv, care se caracterizează prin tulburări hematologice (trombocitopenie amegacariocitară şi leucopenie) la care se asociază malformaţii genitale, renale, cardiace, scheletale (aplazie de radius) şi pigmentaţii cutanate. În cadrul ei se individualizează sindromul TAR (trombocitopenia asociată cu aplazia de radius) (fig. 13.12). Defecţiunea cauzală pare să fie anomalia unităţilor

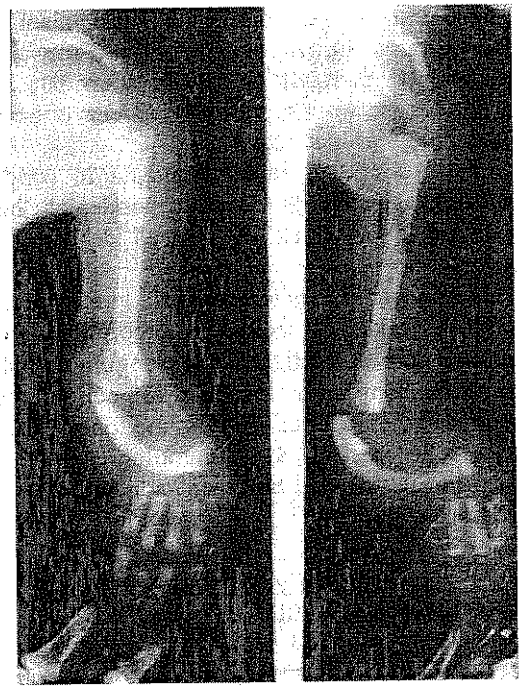


Fig. 13.12 – Sindrom TAR (trombocitopenie amegacariocitară asociată cu aplazia radiusului. (Colecţia Clinicii de Pediatrie „Grigore Alexandrescu", Bucureşti.)

megacariocitare formatoare de colonii (CFU-Meg), anomalie ce poate fi uneori spontan reversibilă după vârsta de sugar. Prognosticul bolii este infaust, cauza morţii fiind obişnuit constituită de hemoragia cerebrală. Majoritatea (peste 75%) decedează în primul an de viaţă. Tratamentul cu corticoizi, splenectomia, transfuziile de masă trombocitară nu au modificat semnificativ evoluţia bolii. Nici tratamentul cu ciclosporină nu a fost încununat de succes. Transplantul medular este de luat în considerare.

Pancitopeniile Fanconi şi Estren Dameshek sunt afecţiuni severe cu transmisie, probabil, autozomal recesivă, ce cuprind în simptomatologia lor manifestări hemoragice cu debut la 5-7 ani, alături de semne clinice legate de o concomitentă deteriorare a seriei granulocitare şi eritrocitare.

Sindromul Wiskott-Aldrich este o boală ereditară, transmisă recesiv X-linkat, caracterizată prin trombocitopenie, eczemă şi sensibilitate crescută la infecţii. Numărul scăzut de trombocite morfologic anormale (talie mică) în sângele periferic se însoţeşte de o populaţie medulară normală megacariocitară, presupunându-se fie că este diminuată capacitatea de producţie trombocitară a megacariocitelor numeric neafectate, fie are loc o fagocitare crescută a trombocitelor la sediul medular de producţie. Afecţiunea este severă, nota de gravitate fiind accentuată de deficitul imun complex, ca şi de riscul de evoluţie spre malignitate.

Trombocitopenia ciclică este o afecţiune descrisă la ambele sexe, definită prin apariţia periodică a unei trombocitopenii amegacariocitare, spontan reversibilă, de etiopatogenie necunoscută. Se pare că are la bază o incapacitate de răspuns a măduvei la stimulii producţiei trombocitare sau o scădere periodică, cu un ciclu de 20-40 zile, a trombocitopoietinei.

Trombocitopeniile congenitale autozomal dominante sunt realizate de trei entităţi principale:

– anomalia May-Hegglin, o dezordine ereditară, caracterizată prin apariţia la 30% din bolnavi a unei trombocitopenii, cu trombocite mari, cu formă bizară, din punct de vedere ultrastructural normale, exprimată biologic printr-o anomalie funcţională de tipul tromboplastinei; granulocitele au, de asemenea, o morfologie particulară, realizată prin prezenţa incluziilor Döhle;

– trombocitopenia cu trombocite gigante, asemănătoare anomaliei May-Hegglin, caracterizată prin deficit al α granulelor şi defecţiune a agregării, alterările leucocitare lipsind; sunt descrise cazuri cu surditate şi nefrită asociată;

– sindromul trombocitelor cenuşii („Gray platelet syndrome"), definit printr-o trombocitopenie cu absenţa totală a α granulelor trombocitare.

Trombocitopenia autozomal recesivă descrisă de Myllyla (1967) este încă un exemplu de afecţiune congenitală cu amegacariocitoză familială.

Deficitul congenital de trombocitopoietină, descris în 1960 de către Schulman, stă la originea unei trombocitopenii cu megacariopoieză anormală, megacariocitele numeric, deşi neafectate, fiind cu funcţionalitate restrânsă; anomalia este reversibilă la transfuzia de plasmă, cu conţinut normal de trombocitopoietină.

Trombocitopeniile amegacariocitare dobândite sunt, fără îndoială, cele mai frecvente în această grupă de afecţiuni. Ele constituie una din multiplele manifestări complexe ale insuficienţelor medulare de diverse cauze (infiltraţie medulară, aplazie medulară, supresie prin rubeolă, mononucleoză infecţioasă sau

infecţie cu virusul incluziilor citomegalice, tiazidice, estrogeni, anemie megaloblastică, deficit de fier, hemoglobinurie paroxistică nocturnă etc.).

Trombocitopenii prin exces de distrucţie

Hiperdistrucţia trombocitară periferică realizată prin fagocitarea şi degradarea trombocitară la nivelul sistemului reticuloendotelial reprezintă o cauză majoră de trombocitopenie. Scurtarea duratei de viaţă a trombocitului (uneori la câteva ore) consecutiv agresiunii imunoalergice, toxice (chimice, infecţioase), mecanice sau de altă natură determină o creştere de 4-5 ori peste valorile normale a regenerării megacariocitare. Ea recunoaşte, în marea majoritate a cazurilor, o cauză dobândită, doar 1% fiind realizate de o anomalie congenitală.

• *Trombocitopenii prin hiperdistrucţie neimunologică*

Hiperdistrucţia trombocitară neimunologică este un mecanism patogenic, ce poate fi indus de o mare varietate de condiţii patologice:

– de cauză infecţioasă; agenţii infecţioşi pot să interfereze cu cinetica trombocitară pe mai multe filiere: supresie, agresiune directă trombocitară, prin mecanism intermediar imunologic sau prin sindrom CID;

– hipersechestrare in vivo, realizabilă la nivelul splinei sau al unor procese trombotice localizate sau microtrombotice diseminate;

• sindromul hemolitic uremic Gasser este o entitate înrudită purpurei trombocitopenice trombotice Moschowitz, proprie copilăriei, survenită, uneori, pe un fond genetic predispus, alteori declanşată de o manieră epidemică prin infecţii cu germeni producători de verotoxină: Shigella, Klebsiella etc., dominată din punct de vedere clinic prin tabloul unei insuficienţe renale acute febrile şi al unei anemii hemolitice neimunologice; trombocitopenia şi anemia de tip microangiopatic se înscriu printre parametrii biologici specifici afecţiunii;

• anemia hemolitică microangiopatică, sindrom plurietiologic (generată de boli renale severe, patologie cardiacă malformativă, infecţii septicemice, sindrom de CID), include în tabloul său biologic trombocitopenia, alături de anomaliile eritrocitare (schistocite) definitorii ale acestei afecţiuni;

• malformaţia congenitală de cord cianogenă, prin sechestrarea intravasculară continuă sau ciclică, cu exacerbarea marginaţiei trombocitare la nivelul endoteliului vascular determină frecvent o trombocitopenie megacariocitară;

– hiperdistrucţie mecanică realizată în condiţiile excepţionale ale circulaţiei extracorporale, ale hemodializei sau la purtătorii de proteză de valvă cardiacă;

– hiperdistrucţie medicamentoasă prin ristocetin;

– diluţie, realizată secundar hemoragiilor foarte abundente, prin transfuzie sau exsanguinotransfuzie cu sânge cu conţinut redus de trombocite viabile.

Abordarea terapeutică a trombocitopeniilor prin hiperdistrucţie periferică neimunologică se efectuează prin măsurile de tratament adresate afecţiunii de fond, cauzale.

• *Trombocitopenii prin hiperdistrucţie imunologică*

Purpura trombocitopenică imunologică

Terminologie: purpură trombocitopenică imunologică, purpură trombocitopenică idiopatică, boala Werlhof.

Purpura trombocitopenică imunologică (PTI) se defineşte ca o stare patologică de hiperdistrucţie trombocitară periferică, produsă prin scurtarea perioadei de viaţă trombocitară prin mecanism imunologic, ce depăşeşte capacitatea de trombocitopoieză compensatorie normală.

Epidemiologie: din totalitatea purpurelor trombocitopenice 80% revin copilăriei, vârsta prioritar afectată fiind între 3-7 ani, cu uşoară preponderenţă pentru sexul masculin; s-a semnalat, de asemenea, o incidenţă sezonieră (perioada martie-octombrie) crescută.

Etiopatogenie: natura imunologică a purpurei trombocitopenice, multe decenii denumită idiopatică, este o noţiune azi general acceptată, la ora actuală fiind identificate numeroase antigene trombocitare, ţintă a procesului de autoagresiune (tabelul 13.XLV).

Numeroasele tehnici propuse spre identificarea anticorpilor antiplachetari se confruntă cu dificultatea distingerii imunoglobulinelor aflate în mod normal pe suprafaţa trombocitelor („platelet associated imunoglobulins" – PAIgG) de cele care sunt suport de autoanticorpi. Sensibilitatea testării lor se poate

TABELUL 13.XLV

LISTA AUTOANTIGENELOR IDENTIFICATE ÎN PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IMUNOLOGICĂ

	Metode de identificare	*Sursa anticorpilor*
GpIIb-IIIa	imunofluorescenţă diferenţiată prin folosire de trombocite deficiente în GpIIb-IIIa	ser eluat de pe trombocite
GpIIb sau GpIIb-IIIa	legare a anticorpilor monoclonali anti-GPIIp de trombocitele PTI	trombocite de pacient
GpIIb-IIIa; GpIb	legare de anticorpi monoclonali de proteinele imobilizate	plasmă/ser
GpIIIa	immunoblotting	ser eluat de pe trombocite de control
GpIb	imunofluorescenţă, imunoprecipitare	plasmă
GpIb	imunoelectroforeză încrucişată, immunoblotting	ser
GpV	immunoblotting	ser
GpIIIa (antigen-criptic)	immunoblotting	ser
GpIIa (neo-antigen)	immunoblotting	ser
GpIIb	immunoblotting	ser

ridica la 90%, dar specificitatea se situează sub 30%. În PTI, PAIgG sunt crescute, deopotrivă cu PT distructive, neimune, pentru că în mod normal conţinutul în imunoglobuline (Ig) al trombocitelor tinere este mai mare, el sărăcind odată cu îmbătrânirea lor. IgG, IgA, IgM şi albumina sunt încorporate şi stocate în granulele α din perioada megacariopoiezei, cantitatea lor scăzând proporţional cu durata de viaţă a trombocitelor. De aceea, măsurarea PAIgG a fost înlocuită în numeroase laboratoare de imunologie trombocitară prin tehnici ce evaluează anticorpii antitrombocitari cu specificitate pentru glicoproteinele specifice trombocitare ţintă. Studiile iniţiate în patologia adultului au fost preluate şi în pediatrie; sensibilitatea acestor teste, chiar dacă mai mică (aproximativ 50%), se bucură de o specificitate mult mai bună (aproximativ 80%). Tehnicile cu aplicabilitatea cea mai bună în practica curentă de laborator sunt cele ce folosesc anticorpii monoclonali. Testul MAIPA (monoclonal antibody immobilisation of platelet antigens) poate preciza anticorpii cu specificitate pentru GpIIb-IIIa sau GPV.

În situaţiile de citopenie autoimună multiplă (sindromul Evans) în concomitenţă pot apărea autoanticorpi anti-glicoproteine plasmatice şi anti-antigene eritrocitare. Sunt descrise de asemenea cazuri de apariţie concomitentă, fără cross-reactivitate cu anticorpi anti-GPIIb-IIIa, de anticorpi anti-cohlear (LES) sau anti-receptor acetilcolinic (miastenia gravis).

Tabloul clinic al PTI se instalează, în majoritatea cazurilor (50-80%), la copiii de 2-8 ani, indiferent de sex, la 2-3 săptămâni după o intercurenţă infecţioasă. Infecţia, în 80-85% din cazuri de origine virală (rujeolă, rubeolă, varicelă, mononucleoză infecţioasă, parotidită epidemică, gripă, HIV, parvovirus), este urmată după o latenţă variată, de la câteva zile până la 6 săptămâni, de declanşarea sindromului hemoragic. Infecţia cu HIV este totdeauna de luat în considerare cu precădere în formele cronice de boală.

Sindromul hemoragic este expresia obişnuită a perioadei de stare. El constă din:

– purpura cutanată, caracterizată prin hemoragii intracutanate de tip peteşial şi/sau echimotic, cu sediul generalizat, cu apariţie spontană sau la traumatisme minime, evoluând prin toate etapele biligeniei locale, fiind persistente şi recidivante; peteşiile se distribuie pe toată suprafaţa cutanată, pe mucoasa subconjunctivală şi bucală, iar echimozele predomină la nivelul zonelor de proeminenţă osoasă (de exemplu: gambe, coaste, scapule, umeri ş.a.) (fig. 13.13 A şi B);

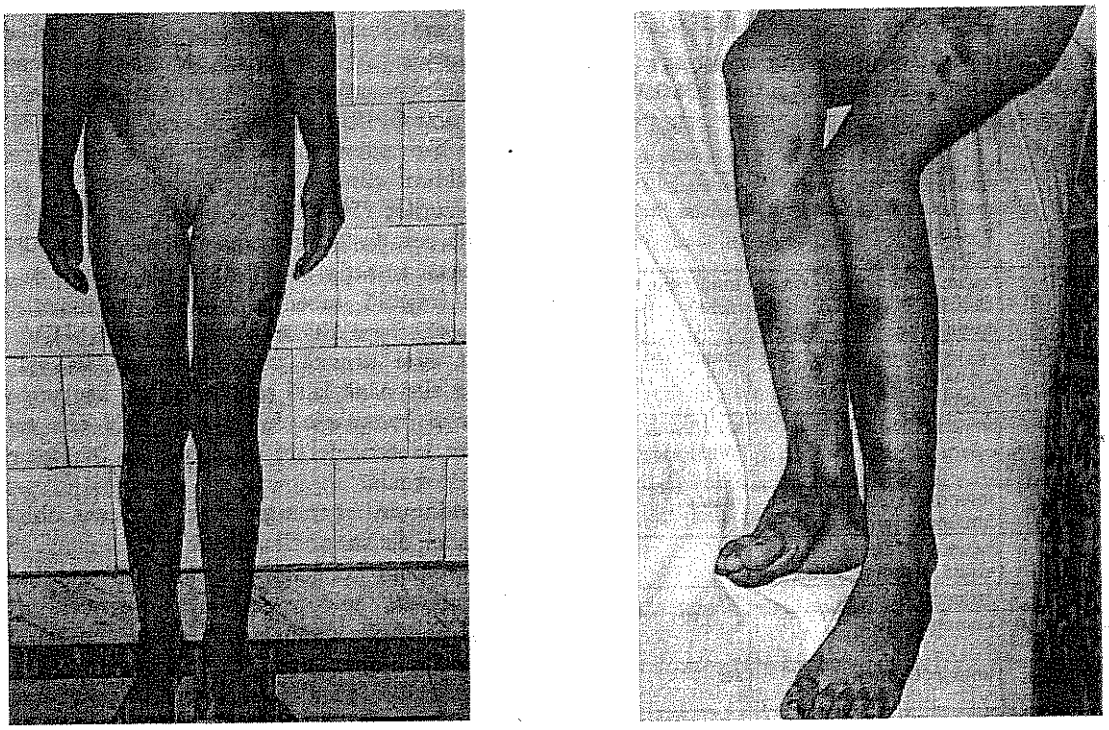
– hemoragiile la nivelul mucoaselor sunt obişnuite, exteriorizate sub formă de epistaxis, gingivoragii, hemoragie uterină, bule hemoragice endobucale; ele caracterizează purpura umedă („wet purpura");

– hemoragiile la secţiuni vasculare (intervenţii chirurgicale şi stomatologice, traumatisme) au debut imediat şi evoluţie prelungită;

– hemoragiile viscerale, spre deosebire de manifestările citate, apar mai rar (25-30%), având ca sediu mucoasele (digestivă, urinară, retiniană sau cerebromeningiană); hematoamele profunde intratisulare şi intracavitare sunt extrem de rare;

– splenomegalia este prezentă în 10% din cazuri, dar este minoră; la fel, adenomegalia este excepţională; acestea mai degrabă sugerează o hemopatie malignă decât o PTI.

Elementele clinice de gravitate sunt: purpura difuză, ce interesează abdomenul, bulele hemoragice bucale, hematuria şi hemoragia retiniană, aceasta din urmă anunţând iminenţa accidentului hemoragic major, hemoragia cerebromeningiană. Li se asociază



A B

Fig. 13.13 – A şi B: Purpură trombocitopenică imună acută postrubeolică (titrul anticorpilor antirubeolici peste 1/320). Numeroase elemente cutanate purpurice, echimotice şi peteşiale sugerează tabloul clinic de „copil bătut". (Colecţia IOMC Bucureşti, Dr. Carmen Ciofu.)

ca factori cu semnificaţie predictivă nefavorabilă: vârsta pubertară, deteriorarea vasculară asociată, infecţia bacteriană sau virală concomitentă, consumul de aspirină, prezenţa unui anticoagulant circulant, insuficienţa hepatocelulară şi coagulopatia de consum.

Tabloul biologic evidenţiază în mod constant o trombocitopenie, adesea cifra trombocitelor situându-se sub <20 000/mm^3. În rest, hemograma este normală, ocazional (sub 20% din cazuri) fiind prezente: leucocitoza neutrofilă, eozinofilia şi anemia. Indicele de megatrombocite, ca expresie periferică a unei megacariopoieze accelerate, este de 38,5% faţă de media normalului, de 10,8 ± 3,1%. Studiul trombocitelor tinere prin flow-citometrie după colorare cu orange-thiazol este un alt instrument de explorare a turnover-ului trombocitar. Medulograma evidenţiază o megacariopoieză exagerată, cu devierea la stânga a megacariogramei; megacarioblaştii şi promegacariocitele reprezintă 50-75% din seria megacariocitară (N = 15-25%), în timp ce megacariocitele formatoare de trombocite scad sub 10-15% (N = 35-45%). Biopsia medulară permite o apreciere mai bună a megacariopoiezei.

Studiul citohistologic medular nu este socotit imperativ necesar pentru diagnostic. Totuşi, el este recomandabil, ca măsură de prudenţă pentru toate formele clinice ce vor fi supuse corticoterapiei. El devine absolut obligatoriu în situaţiile de evoluţie prelungită, formele cronice de PTI reclamând examinarea medulară, prin puncţie sau chiar biopsie osoasă.

Explorarea hemostazei dă relaţii asupra eficienţei funcţionale a trombocitelor. Expresia deficitului se concretizează în: pozitivitatea testului garoului, prelungirea timpului de sângerare; timpul de coagulare standard este normal, dar timpul de coagulare în prezenţa heparinei este prelungit; activitatea protrombinazică este diminuată, evidenţiabilă prin perturbarea consumului de protrombină, a testului de tromboplastinogeneză Biggs-Douglas cu reactiv plachetar şi alungire a timpului Stypven, corectabile

prin adaos de cefalină; retracţia cheagului este deficitară; trombelastograma evidenţiază o scădere a amplitudinii maxime, paralelism al braţelor trombelastogramei ca urmare a iretractibilităţii cheagului, uşoară alungire a constantei „r" (constanta de tromboplastină) şi mai netă a constantei „k" (constantă de trombină).

Studiile izotopice cu ^{51}Cr sau ^{111}Indium evidenţiază o durată de viaţă a trombocitelor semnificativ scăzută, de la 9 zile la 1-4 ore; locul de sechestrare este, în peste 70% din cazuri, splenic. Evoluţia acută autolimitată a bolii impune restricţii la investigaţia radioimunologică, fiind rezervată formelor cronice sau recurente de boală; mai mult de atât, lucrări recente au relevat aspecte de neconcordanţă între titrul de Ig antiplachetare, locul splenic de sechestrare relevat radioizotopic şi eficienţa splenectomiei, motiv în plus ca în domeniul pediatriei interesul pentru această investigaţie să se limiteze şi mai mult. Tot în sensul hiperdistrucţiei periferice pledează, fără a avea un caracter de specificitate, creşterea α-glicerol fosfatazei serice, ca şi a produşilor de degradare ai fibrinogenului şi fibrinei.

Pentru precizarea naturii imunologice a PTI s-au pus la punct numeroase tehnici de laborator; regretabil, nici unul nu este suficient de precis, sensibil, reproductibil sau de o tehnicitate care să permită folosirea lui de rutină în practica clinică. De aceea, diagnosticul de PTI se susţine şi la ora actuală prin excluderea altor cauze de trombocitopenie izolată megacariocitară. Cercetarea anticorpilor antinucleari şi anti-ADN, ca şi testul Coombs rămân obligatorii, pozitivitatea lor plasând PTI într-un cadru imunopatologic mai larg.

Forme clinice: din punct de vedere *etiopatogenic* se diferenţiază următoarele forme de PTI:

– *purpura trombocitopenică autoimună,* căreia îi revine ponderea majoră (peste 80% din PTI a copilului), fiind forma clinică de boală prezentată; ea poate fi o boală de sine stătătoare sau un aspect al unei autoagresiuni mai complexe (sindrom Evans, LES etc.); autoanticorpii reacţionează cu majoritatea trombocitelor de la indivizii sănătoşi şi cu trombocitele proprii;

– *purpura trombocitopenică alloimună* la antigenele trombocitare HPA-1a (Pl-A1), mai rar HPA-2b (Ko^a), HPA-1b (Pl-A2), HPA-3a (Bak^a) sau HPA-5a (Br^b) sau la antigenele HLA deopotrivă prezente pe trombocite, ca şi pe alte structuri; ea poate să apară în următoarele circumstanţe:

• posttransfuzional, cu declanşare prioritară la sexul feminin, HPA-1a negative, apărută la 5-6 zile după transfuzia de sânge total, ca expresie a anticorpilor fixatori de C' cu orientare anti-HPA-1a; imunoreacţia este autolimitată şi durează câteva zile, maximum câteva săptămâni;

• incompatibilitate fetomaternă, cu mecanism analog bolii hemolitice izoimune neonatale; anticorpii materni antitrombocitari fetali (predominant anti-Pl-A1) determină o imunodistrucţie trombocitară autolimitată în 15% din cazuri cu o notă de mare severitate (deces prin hemoragii intracerebrale).

– *purpura trombocitopenică la droguri* reprezintă unul din multiplele aspecte ale trombocitopeniei induse de medicamente; alături de trombocitopenia prin supresie medicamentoasă (diuretice tiazidice, hormoni estrogeni) şi de trombocitopenia prin efect toxic direct pe trombocitele circulante (ristocetin), medicamentele pot fi capabile, în calitate de haptenă, să declanşeze anticorpogeneza fie după legarea lor în complexe cu constituenţi proteici macromoleculari, fie după fixarea pe receptorii Fc membranali, fie acţionând singure; drogurile în cauză sunt numeroase (penicilină, cefalotină, sulfadiazină, sedormid, chinină, clorotiazid, meprobamat, fenilbutazonă, antihistaminice ş.a.) şi determină liza sau aglutinarea trombocitară, reversibile la excluderea medicamentului, cu risc de recidivă la reexpunerea la el;

– *purpura trombocitopenică idiopatică,* restrânsă la ora actuală la 5-10% din trombocitopeniile megacariocitare, în care nici unul din testele de explorare nu poate evidenţia prezenţa de anticorpi.

Pe baza criteriului *evolutiv,* PTI se diferenţiază în:

– forma acută, caracterizată prin creşterea numărului de trombocite peste 150 000/mm^3 într-un interval de 6 luni de la debut;

– forma cronică, caracterizată prin menţinerea numărului scăzut de trombocite şi după această perioadă şi

– forma recurentă, caracterizată prin normalizarea tranzitorie a trombocitelor în termenul de 6 luni, dar cu recidiva ulterioară a trombocitopeniei; forma cronică şi recurentă pot fi omologate cu PTI descrisă de Werlhof.

Purpura trombocitopenică a copilului comportă unele particularităţi de evoluţie şi prognostic, ce o

diferenţiază de forma adultului; ea este o afecţiune benignă, acută, cu tendinţă de autolimitare în 85% din cazuri. În consecinţă, marea majoritate a cazurilor de PTI se încadrează în forma acută de boală şi numai 10-15% din cazuri în forma cronică sau recurentă (tabelul 13.XLVI).

TABELUL 13.XLVI

PARTICULARITĂŢI ALE PURPUREI TROMBOCITOPENICE IMUNOLOGICE ACUTE ŞI CRONICE

Particularităţi	*PTI acută*	*PTI cronică*
vârstă	2-6 ani	mai mare 10-16 ani
distribuţia pe sexe	raport F/B=1	raport F/B=3
incidenţă sezonieră	primăvara	fără
precedată de infecţie	80%	neobişnuită
debut	acut	insidios
număr trombocite	< 20 000/mm^3	40 000-80 000/mm^3
eozinofilie	obişnuită	rară
limfocitoză	obişnuită	rară
nivel de IgA	normal	scăzut
durată	obişnuit 2-6 săptămâni	luni-ani
prognostic	remisiune spontană în 80-85% din cazuri	remisiune spontană în 50% din cazuri
evoluţie cronică	3-4%	40%
răspuns la splenectomie	95%	90%

Pe criteriul *severităţii,* trombocitopeniile se diferenţiază în:

– forme uşoare „biologice", asimptomatice, cu numărul de trombocite mai mare de 60 000/mm^3;

– forme medii, cu numărul de trombocite cuprins între 20 000-60 000/mm^3 şi

– forme severe, cu numărul de trombocite mai mic de 20 000/mm^3 (tabelul 13.XLVII).

Diagnosticul se bazează pe excluderea altor cauze de distrucţie excesivă trombocitară (hipersplenism, anemie hemolitică microangiopatică, CID, sechestrare mecanică) şi, în mod facultativ, din cauza accesibilităţii restrânse la teste ce explorează anticorpi antiplachetari, pe criteriul imunologic constând din evidenţierea prezenţei anticorpilor (IgG, IgM, C_3') antitrombocitari sau a complexelor imune cu specificitate pentru glicoproteinele membranale trombocitare.

Tratamentul trebuie să derive din recunoaşterea capacităţilor proprii de sanogeneză a organismului, a tendinţei de autolimitare a evoluţiei PTI în copilărie; în consecinţă, intervenţia terapeutică trebuie să fie individualizată şi să ţină cont în utilizarea

TABELUL 13.XLVII

CORELAŢIA DINTRE MANIFESTĂRILE HEMORAGICE ŞI NUMĂRUL DE TROMBOCITE

trombocite/mm^3 / tip de hemoragie	*<10 000*	*10 000-20 000*	*20 000-50 000*	*50 000-100 000*	*>100 000*
intervenţie chirurgicală	+	+	+	+	–
traumatism sever	+	+	+	+	–
traumatism minor	+	+	+	–	–
spontan	+	+	–	–	–
severitate majoră cu risc vital	+	–	–	–	–

măsurilor terapeutice de forma clinică concretă de boală. Se acceptă la ora actuală că tratamentele azi accesibile influenţează în mai mică măsură durata de evoluţie sau capacitatea de limitare a autoagresiunii, cât, mai degrabă, pot să favorizeze creşterea mai rapidă a trombocitelor numeric/funcţional prăbuşite şi să prevină astfel accidentele hemoragice periculoase pentru viaţă.

A trata sau a nu trata o PTI este întrebarea ce trebuie totdeauna formulată în faţa bolnavului. Întrucât opiniile şi atitudinile propuse au fost şi sunt foarte diferite, Societatea Americană de Hematologie a elaborat un ghid de conduită terapeutică pentru copilul cu PTI (tabelul 13.XLVIII); în baza acestui ghid măsurile terapeutice se utilizează într-o anumită secvenţialitate în dependenţă de severitatea clinicobiologică şi de forma acută sau cronică de boală.

• *Tratamentul iniţial în PTI acut:*

Corticoterapia utilizată de decenii antrenează ameliorarea clinică (uneori chiar fără influenţarea numărului trombocitelor), creşterea semnificativ mai rapidă a numărului de trombocite, fără a scurta însă în mod hotărâtor durata de evoluţie a bolii. Ea constituie o măsură terapeutică de primă intenţie pentru PTI manifestată prin simptomatologie hemoragică extensivă, utilizându-se sub formă de prednison sau prednisolon, într-o doză de atac de 2 mg/kg/zi sau o doză standard de 40 mg/zi sub vârsta de 2 ani şi 60 mg/zi la copilul mai mare de 2 ani. Durata tratamentului de atac este diferit apreciată, variind de la o săptămână - 2 săptămâni până la 4 săptămâni, fiind urmat de tratamentul de întreţinere cu doze regresive, prin sevrare săptămânală cu 10 mg prednison.

TABELUL 13.XLVIII

GHID PRACTIC DE TRATAMENT ÎN PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IMUNOLOGICĂ A COPILULUI

Nr. de trombocite	*Simptome*	*Tratament recomandat*	*Atitudine neadecvată*
<10 000/mm³	purpură minoră	IGIV; steroizi ± spitalizare	absenţa tratamentului
	purpură „umedă", sângerare periculoasă	IGIV; doze mari de steroizi, spitalizare	
10 000-20 000/mm³	purpură minoră	± IGIV; steroizi, spitalizare	absenţa tratamentului
	purpură „umedă" sângerare periculoasă	IGIV; steroizi în doză mare, spitalizare	
20 000-50 000/mm³	purpură minoră	± IGIV; steroizi p.o.	doze mari de steroizi
	purpură „umedă"	± IGIV; steroizi, spitalizare	absenţa tratamentului
	sângerare periculoasă	IGIV; doze mari de steroizi, spitalizare	

IGIV – imunoglobulină pentru administrare i.v.

O alternativă la tratamentul oral pentru PTI acut, şi anume pentru formele periculoase prin sediul sau debitul sângerării este terapia i.v. cu steroizi. Pulsterapia se realizează cu metilprednisolon 30 mg/kg/zi administrat zilnic pe parcursul a 20 minute, cu o durată de 3 zile. Rata sa de răspuns (frecvenţă şi promptitudine) este comparabilă cu cea a Ig, dar preţul de cost este considerabil mai mic.

Imunoglobulina intravenoasă (IGIV), introdusă în practică în 1981, acţionează prin fixarea pe receptorii Fc ai celulelor reticuloendoteliale şi, posibil, prin realizarea unei reţele din autoanticorpi antiidiopatici, cu efecte imunoreglatoare benefice. Schemele de tratament sunt foarte numeroase: deşi recomandările iniţiale erau de 400 mg/kg/zi în 5 zile consecutive, la ora actuală se preferă din punct de vedere al eficacităţii 2 g/kg administrate de regulă în 2 prize de câte 1 g/kg în 2 zile succesive. În formele recurente de PTI, un booster intermitent cu 1 g/kg/zi de IGIV asociat cu 30 mg/kg/zi metilprednisolon sau 2 mg/kg/zi prednison pot menţine bolnavul într-o zonă de securitate hemostatică până la survenirea remisiunii spontane.

Masa trombocitară ca tratament substitutiv se recomandă doar în situaţiile de risc hemoragic cerebral catastrofal; se utilizează 2-4 U./m² la 6-8 ore interval sau 0,5-1 U./m²/oră în perfuzie continuă.

La cei refractari la tratamentele de primă intenţie (front-line therapy) discutate, se poate recurge la *plasmaferează sau splenectomie de necesitate.*

• *Tratamentul în PTI cronică.* Obiectivul tratamentului este în primul rând cel de reducere a probabilităţii hemoragiei severe, normalizarea numărului de trombocite fiind doar obiectiv de a doua intenţie. Din aceste motive, majoritatea copiilor cu PTI cronică, şi anume cei cu activitate fizică liniştită şi mai puţin traumatizantă nu reclamă tratament. Decizia terapeutică depinde în cea mai mare măsură de eficienţa hemostatică a trombocitelor.

Având în vedere faptul că splina este sediul cel mai important de sechestrare trombocitară şi că reprezintă, în acelaşi timp, un important organ producător de anticorpi, *splenectomia* îşi are justificarea în două circumstanţe:

– prima, excepţional de rară (aplicată la mai puţin de 0,5% din copiii bolnavi), este PTI acută, chiar în primele săptămâni de evoluţie, în situaţia însoţirii ei de hemoragii severe, rezistente la corticoterapie, imunoglobulinoterapie şi transfuzie trombocitară, ce constituie un risc imediat vital pentru bolnav;

– a doua, obişnuită, este PTI cronică corticorezistentă, corticointolerantă sau corticodependentă, cu toleranţa clinică deficitară: temporizarea pe parcursul a 1-2 ani de observaţie clinicobiologică este judicioasă şi recomandată ori de câte ori evoluţia clinică o permite. Adevărul general valabil rămâne totuşi faptul că nu există un criteriu predictiv pentru răspunsul trombocitar postsplenectomie. În majoritatea de 65-88% din cazuri, splenectomia asigură normalizarea numărului de trombocite şi dispariţia integrală a simptomatologiei clinice.

În cazurile de trombocitopenie persistentă sau recurentă, dar cu o toleranţă clinică acceptabilă, bolnavul este ţinut sub expectativă activă în continuare, fără intervenţie medicamentoasă particulară. Dacă expresia clinică a bolii incumbă riscuri majore de complicaţie, şi mai ales hemoragie meningocerebrală, se recomandă trecerea la alternative terapeutice.

Imunoglobulina polivalentă sau anti-Rh (D) i.v. este considerată una din măsurile benefice, mai eficientă în formele nesplenectomizate de boală.

Dexametazona în pulsterapie cu 20 mg/m²/zi (40 mg/zi la adult) administrată în 4 zile succesive/lună, timp de 6 luni, este o schemă foarte eficientă în PTI a adultului, mai puţin confirmată la copil. Administrarea orală face terapia mai accesibilă bolnavului din îngrijirea ambulatorie.

Danazolul, hormon androgen sintetic, s-a dovedit eficient la unii pacienţi cu PTI refractară. Posologia eficientă este de 300-400 mg/m^2/zi (deşi chiar doze de 25 mg/m^2/zi au dat uneori rezultate bune) pe o perioadă de 2-3 luni. Asocierea cu vinblastină pare să-i sporească eficienţa tratamentului.

În formele clinice refractare la aceste măsuri terapeutice, cu prudenţa impusă de riscurile ei, se trece la *supresia imunologică* cu imunosupresive. Drogurile imunosupresive utilizate sunt vincristina (0,02 mg/kg), vinblastina (0,1 mg/kg), azatioprina (1-2 mg/kg/zi), 6-mercaptopurina (1,5-2,5 mg/kg corp/zi), ciclofosfamida (1-2 mg/kg corp/zi sau 300-600 mg/m^2 la 3 săptămâni). Durata tratamentului de probă este de 4-6 săptămâni; în caz de eşec, imunosupresivele se suprimă, iar în caz de evoluţie favorabilă se continuă cu doze regresive, menţinându-se doza minimă ce asigură persistenţa rezultatelor favorabile; uneori tratamentul se poate prelungi pe perioade de luni şi chiar ani. Din totalul bolnavilor supuşi terapiei, o proporţie de 30-40% are evoluţie favorabilă, de remisiune completă clinicobiologică. Ciclosporina, agent supresor interferând cu calea celulară a reacţiei imune, poate fi utilă în formele clinice de PTI mediate celular. Utilizată într-o doză de 5 mg/kg/zi, ea poate duce la remisiunea tranzitorie sau definitivă a bolii. Eficienţa interferonului nu a fost evaluată.

În formele manifeste persistente, rezistente la tratamentele anterior prezentate, *plasmafereza,* prin accelerarea clearance-ului factorilor circulanţi antiplachetari, şi-a dovedit eficienţa trecerii peste episoadele severe, cu risc vital; costurile ei sunt însă prohibite.

Evoluţia şi prognosticul PTI sunt favorabile, deşi nu există elemente clinice sau paraclinice care să permită prevederea perspectivelor evolutive ale bolii. Cu tot caracterul zgomotos iniţial al simptomatologiei clinice a PTI, prognosticul este benign, cu autolimitare în 80-90% din cazuri; după 5-35 zile, simptomele clinice retrocedează, chiar în absenţa normalizării numărului de trombocite.

DIATEZE HEMORAGICE PRIN TULBURAREA COAGULĂRII SANGUINE

În această grupă de afecţiuni se încadrează stările patologice de hipocoagulabilitate decompensată, realizate prin unul din mecanismele următoare: deficit de factori de coagulare, anticoagulanţi circulanţi în exces sau fibrinoliză excesivă.

Sindroame hemoragice prin deficit de factori de coagulare

Acest capitol circumscrie un grup heterogen de defecţiuni, parte compensate şi subclinice, parte exprimate clinic, al căror substrat etiopatogenic este deosebit de variat (tabelul 13.XLIX). Indiferent de natura lor, ele reprezintă una din cauzele cele mai importante de diateză hemoragică, revenindu-le o pondere de 25% din totalul sindroamelor hemoragice. Anomaliile constituţionale sunt rare (1/10 000-1/20 000), tulburările secundare dobândite cunoscând o incidenţă semnificativ mai mare. Simptomatologia clinică, dependentă de gradul deficitului, este asemănătoare în diferitele tipuri de defecte de coagulare (tabelul 13.L), explorarea hemostazei fiind singura în măsură să precizeze natura deficitului şi prin aceasta să orienteze conduita terapeutică.

TABELUL 13.XLIX

CAUZELE COAGULOPATIILOR

I. **Coagulopatii de producţie**
- *congenitale* prin deficit de factor izolat:
  - a/hipo/dis- afibrinogenemie
  - deficit de factor II – boală Biggs-Douglas
  - deficit de factor V – parahemofilie Owren
  - deficit de factor VII – boală Alexander
  - deficit de factor VIII – hemofilie A
  - deficit de fvW – boală von Willebrand
  - deficit de factor IX – hemofilie B
  - deficit de factor X – boală Hougie-Barrow
  - deficit de factor XI – sindrom Rosenthal
  - deficit de factor XII
  - deficit de factor XIII
  - deficit de prekalicreină
  - deficit de HMWK

  prin deficite congenitale multiple:
  - deficit de f V + VIII
  - deficit de f VII + VIII
  - deficit de f VII + IX
  - deficit de f II + VII + IX etc.
- *dobândite*
  - hepatopatii severe (hepatită acută/cronică, ciroză hepatică, sindrom Reye, intoxicaţii)
  - avitaminoză K
  - hipotiroidism
  - boli de colagen
  - insuficienţă renală

II. **Coagulopatii de consum**
- sindrom de coagulare intravasculară diseminată

TABELUL 13.I

CORELAŢIA DINTRE MANIFESTĂRILE CLINICE ŞI CONCENTRAŢIA DE FACTOR VIII ÎN HEMOFILIE

Concentraţie factor VIII	*Timp de coagulare*	*Simptomatologie clinică*	*Formă clinică*
mai mică de 1%	Prelungit	Hemoragii frecvente spontane şi hemartroze aproximativ 1-2 sângerări/săptămână	Severă
1-4%	Variabil	Hemoragii rar spontane, rar hemartroze, aproximativ 1 sângerare/lună	Medie
4-25%	Normal	Hemoragii posttraumatice, postchirurgicale	Uşoară

Sindroame hemoragice prin deficit de producţie de factori de coagulare

• *Hemofilia A*

Definiţie. Hemofilia A se defineşte ca o stare patologică congenitală, transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a globulinei antihemofilice A (f VIII).

Epidemiologie. Prezenţa ei este de 13-18/100 000 naşteri de sex masculin, raportul hemofilie A/hemofilie B fiind de 4/1; aproximativ 30-40% din îmbolnăviri sunt forme severe.

Etiopatogenie. Are la bază fie deficitul de sinteză a globulinei antihemofilice A (hemofilia A-), fie sinteza unei globuline antihemofilice A inactive (hemofilia A+). Gena factorului VIII, o genă mare (200 kb), ce ocupă 0,1% din cromozomul X, a fost identificată şi clonată de Gitschier şi Toole, în 1984. La ora actuală, în marea majoritate a cazurilor investigate, s-au putut evidenţia anomaliile (inversii, deleţii, mutaţii punctiforme etc.) ce stau la baza hemofiliei A+ (5% din cazuri) sau A– (95% din cazuri). Deficitul de f VIII generat este responsabil de defecţiunea activităţii tenazice intrinseci şi protrombinazice, responsabilă de hipocoagulabilitate.

Tablou clinic. Hemofilia A, deşi afecţiune constituţională, se relevă rareori din perioada neonatală; în marea majoritate a cazurilor, diagnosticul se precizează la vârsta de 1-5 ani; 20-30% fiind recunoscute abia la vârsta de adult. Din cazurile de hemofilie A cu manifestări evidente în copilărie, accidentele hemoragice apar în 6% din cazuri în perioada neonatală, în 22% din cazuri la sugar, în 32% la vârsta de 1-2 ani şi în restul de 40%, după această limită de vârstă. În mod paradoxal, accidentul hemoragic lipseşte la detaşarea cordonului ombilical, foarte bogat în tromboplastină tisulară, fiind însă revelator cu prilejul circumciziei; cefalhematomul poate fi sugestiv la nou-născutul cu antecedente familiale pozitive. Simptomatologia clinică se caracterizează prin:

1.– caracter provocat al hemoragiilor, uneori determinat de traumatisme minore nesesizate sau de injecţii, puncţii etc.;

2.– aparenţă de „hemoragie spontană" la cei care au o concentraţie de f VIII <3%;

3.– durată prelungită a sângerărilor exteriorizate, fără tendinţă spontană de oprire;

4.– sediu frecvent profund al hemoragiei, intracavitar, intratisular sau intravisceral;

5.– absenţa leziunilor peteşiale.

Semnele clinice se pot grupa în:

a.– nespecifice, survenite posttraumatic, evidenţiate prin echimoze şi hematoame cutanate, subcutanate şi musculare şi

b.– specifice bolii, constând din manifestări ce semnifică un prognostic vital imediat sever, prin sediul hemoragiei [hematoame perilaringiene, ale planşeului bucal sau limbii, orbitare, intracraniene (fig. 13.14) sau de muşchi psoas] ori prin consecinţele volemice (sângerări exteriorizate, incoercibile) şi din manifestări ce influenţează prognosticul funcţional ulterior (hematoame compresive pe nervi sau pe pachete vasculare, hemartroze iniţial rezolutive, apoi anchilozante şi deformante, hemoragii cerebromeningiene, hematoame intraoculare sau la nivelul urechii interne).

Manifestările hemoragice cele mai frecvente ale bolii sunt:

1.– sângerările „deschise" (la 50% dintre bolnavi) din plăgi bucale, plăgi cutanate contuze sau tăiate, epistaxis;

2.– hemartroza, manifestarea caracteristică, prezentă la 90% din bolnavi în condiţiile unui istoric natural, cu sediu predominant la nivelul articulaţiilor mari: genunchi (82%), maleolă (75%), coate (56%), articulaţia pumnului (11%), a şoldului (10%) şi a umărului (9%); ea este în 50% din cazuri de gravitate minoră, în 30% medie şi în 20% din cazuri severă;

3.– hematoamele musculare superficiale (muşchi fesieri, deltoizi, pectorali) şi profunde (muşchi psoas, iliac), survenite cu frecvenţă de 10-15%.

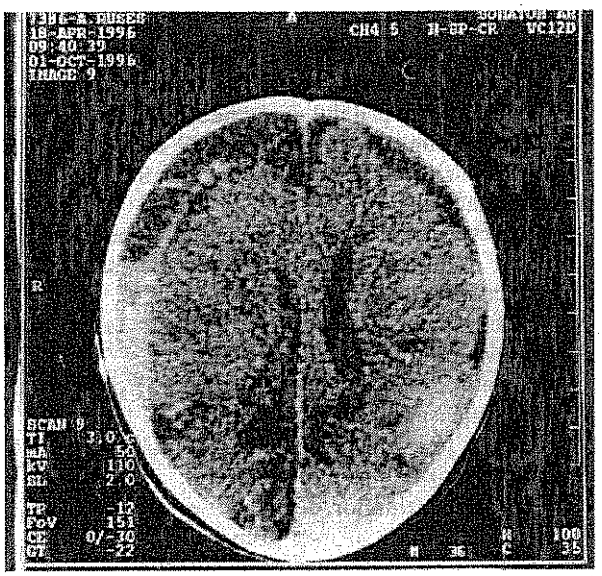


Fig. 13.14 – Hemofilie A. Tomografie computerizată cerebrală la un sugar în vârstă de 8 luni cu hemofilie A, care prezintă convulsii recurente şi „cecitate". Se observă hematom subdural bilateral cu efect de masă şi hemoragie intraparenchimatoasă. Evoluţie favorabilă după evacuarea hematomului subdural în clinica de Neurochirurgie I Bucureşti (Prof. A. V. Ciurea). Înaintea intervenţiei chirurgicale a primit două doze de 60 U.I./kg de factor VIII, administrate la interval de 12 ore. Revăzut după 6 luni şi 1 an de la intervenţie, bolnavul nu a mai repetat convulsiile, vede bine, este perfect dezvoltat psihomotor. (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

Explorări. *Tabloul biologic* evidenţiază următoarele: timpul de coagulare în eprubetă, timpul Howell şi testul de toleranţă la heparină variabile, în funcţie de concentraţia de factor VIII; acestea se prelungesc doar în condiţiile scăderii factorului VIII la 1%-5% şi nu deţin calitatea necesară spre a constitui teste screening pentru hemofilia A; timpul de consum al protrombinei, mult mai sensibil, este scurtat la cifre sub 20-15"; timpul parţial de tromboplastină şi timpul parţial de tromboplastină activată sunt uşor prelungiţi în situaţia scăderii concentraţiei factorului VIII sub 50% şi semnificativ modificaţi în condiţiile unei concentraţii sub 20%; testul de generare a tromboplastinei Biggs-Douglas, cu reactiv plasmatic, este alterat, fiind în măsură să detecteze chiar defecţiunile uşoare şi, în acelaşi timp, să evalueze ponderea deficitului, prin exprimarea procentuală a activităţii coagulante a factorului VIII al bolnavului, faţă de activitatea factorului VIII normal. În 10-15% din cazuri, în dependenţă de genotipul bolii, se evidenţiază anticoagulante circulante anti-factor VIII.

Examenul radiologic scheletal relevă, în formele de artropatie cronică, imagini caracteristice, succesiv instalate: osteoporoza, pensarea şi neregularitatea suprafeţelor articulare, hipertrofia epifizară şi geodele osoase, până la distrucţia articulară totală. Încercările de stadializare a anomaliilor radiologice au în vedere o mai bună evaluare a severităţii lezionale şi o mai riguroasă urmărire a evoluţiei.

Diagnostic. Este suspectat la un bolnav de sex masculin, ce sângerează excesiv fără a avea purpură; se confirmă prin dovedirea activităţii reduse a factorului VIII C. Concentraţia de factor hotărăşte şi încadrarea în forma clinică de severitate. O problemă importantă de diagnostic pozitiv este şi detectarea, imunologică şi genetică, a purtătoarelor tarei („carrier"), ele însele fiind asimptomatice, dar comportând riscul de a transmite boala feţilor de sex masculin. Pe baza aceloraşi metode se poate stabili şi diagnosticul prenatal al bolii.

Diagnosticul diferenţial se impune cu alte coagulopatii, ce prezintă un tablou clinic identic sau asemănător, dar comportă anomalii biologice specifice.

Tratament. Obiectivul în viziunea Federaţiei Internaţionale de Hemofilie îl reprezintă prelungirea vieţii, minimalizarea disabilităţilor, cu asigurarea confortului social, fizic şi a dezvoltării întregului potenţial creator al bolnavului.

Tratamentul se bazează în principal pe substituţia factorului deficient, substituţie ce trebuie să aibă în vedere capacitatea corectoare a factorului în funcţie de distribuţia sa (la administrarea de 1 U. f VIII/kg – creştere cu 1,5-2 U.I./100 ml, şi de 1 U. f IX/kg corp – creştere de 1 U.I./100 ml) şi de timpul său de înjumătăţire (8-12 ore pentru f VIII, 18-24 ore pentru f IX). Condiţia eficienţei sale este precocitatea administrării (înainte de apariţia artropatiei sechelare, respectiv cât mai rapid după începerea unei sângerări). De aici derivă oportunitatea profilaxiei (3×20-30 U.I./kg săptămână) (tabelul 13.LI), respectiv a terapiei la domiciliu („home therapy").

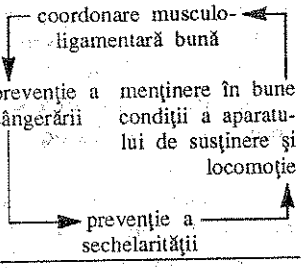
Securitatea volemică şi biologică este asigurată de preparatele concentrate de factor VIII derivate din plasmă, dublu inactivate viral, ca şi de preparatele recombinante. Conduita în ceea ce priveşte do-

TABELUL 13.LI

INDICAŢIILE ŞI EFECTELE PROFILAXIEI CU CONCENTRATE DE FACTOR VIII ÎN HEMOFILIA A

Profilaxie continuă
- copil >1-2 ani
- copil cu sinovită cronică

Profilaxie discontinuă
- efort fizic deosebit
- stres psihic
- terapie de recuperare fizică
- intervenţii sângerânde (stomatologice, ORL, ortopedice, chirurgicale)



zajul, ritmul şi durata de tratament sunt dependente de gravitatea hemoragiei (tabelul 13.LII). Desaminovasopresina (DDAVP) (0,4 μg/kg) şi antifibrinoliticul EAC (100-300 ml/kg/zi) sau acidul tranexamic (10-30 mg/kg/zi) sunt bune adjuvante, DDAVP pentru sângerările minore şi micile intervenţii chirurgicale, antifibrinoliticele pentru hemoragiile din sfera cavităţii bucale. Activitatea fizică adaptată capacităţilor locomotorii este deopotrivă măsură preventivă şi recuperatorie pentru sechelaritatea articulară.

TABELUL 13.LII

GHID DE TRATAMENT SUBSTITUTIV ÎN HEMOFILIE (FEDERAŢIA INTERNAŢIONALĂ DE HEMOFILIE)

Tip de sângerare	*Hemofilia A*		*Hemofilia B*	
	nivel dorit	*doză U.I./kg*	*nivel dorit*	*doză U.I./kg*
epistaxis, hemoragie articulară iniţială, hematom subcutanat, hematurie, sângerare dentară neresponsivă la EAC	30-40%	15-20	20-30%	20-30
sângerări musculare	40-60%	20-30	40-60%	40-60
ileopsoas – iniţial	80-100%	40-50	60-80%	60-80
– menţinere	30-60%	15-30	30-60%	30-60
SNC/cap – iniţial	80-100%	40-60	60-80%	60-80
– menţinere	50%	25	30%	30
faringe/gât – iniţial	80-100%	40-50	60-80%	60-80
– menţinere	50%	25	30%	30
gastrointestinal – iniţial	50-80%	25-40	40%	40
– menţinere	40%	20	30%	30
ochi	80-100%	40-50	60-80%	60-80
dilacerare profundă	50%	25	40%	40
chirurgie – iniţial	80-100%	40-50	60-80%	60-80
– menţinere	50%	25	30%	30
extracţie dentară herniotomie	50-80%	25-40%	40-60%	40-60

Abordarea pluridisciplinară („comprehensive care") a bolnavului, cu cooperarea hematologului clinician cu ortopedul, fizioterapeutul, stomatologul, psihologul, geneticianul, asistentul social şi recuperator, este o absolută necesitate.

Formele complicate cu inhibitori necesită pentru controlul sângerării o terapie cu concentrate activate de complex protrombinic, f VIII porcin sau f VIIa; rezolvarea statusului cu inhibitori se vizează prin tratamentele lungi şi costisitoare de inducere a toleranţei imune, cu asociere de doze mari de f VIII, IGIV, imunosupresive sau imunoadsorbţie.

Evoluţie şi prognostic. Sub tratamentul corect, în condiţiile unei asistenţe substitutive profilactice continue sau cel puţin discontinue, speranţa de viaţă şi calitatea vieţii hemofilicilor s-au ameliorat mult, riscul de deces prin hemoragie cerebrală, hemoragie internă (hepatică, splenică), şoc hemoragic reducându-se la sub 3% din totalul bolnavilor. Durata medie de viaţă a crescut la 57 ani, deteriorându-se în ultimul deceniu ca urmare a infecţiei cu HIV şi a hepatitei C. Complicaţiilor bolii: hemi-/paraplegie, paralizie de nervi cranieni, neuropatie periferică, chisturi osoase etc., tot mai rare, li se adaugă complicaţiile terapiei: izoimunizarea cu apariţia inhibitorilor de factor VIII sau trombocitopenie izoimună, precum mai ales infecţiile virale (hepatită A, B, C şi D, HIV, parvovirus). Sechelaritatea articulară, handicapantă din punct de vedere locomotor, este factorul ce afectează în cea mai mare măsură calitatea vieţii acestor bolnavi. Ei i se asociază hepatopatia cronică cu evoluţie cirogenă în >15% din cazuri, cu risc sporit de hepatocarcinom. La ora actuală copleşeşte, deopotrivă pe bolnavi, ca şi pe medici, accidentul infecţiei HIV legat de tratamentul cu concentrate de factor VIII utilizate anterior anilor 1983-1984, copleşitor prin frecvenţa mare (peste 50% din cazuri), ca şi frecvenţa mare a infecţiei cu VHC (>80% din bolnavi). De aceea, la ora actuală nu mai este acceptabilă utilizarea spre tratament a unor preparate neinactivate viral (crioprecipitat, plasmă congenitală proaspătă). Vigilenţa este majoră pentru infecţiile amintite, dar şi pentru altele, încă insuficient cunoscute (prioni etc.). De aici derivă şi atitudinea actuală de înlocuire a produşilor derivaţi din sânge cu cei recombinanţi, obţinuţi prin inginerie genetică (f VIIIr, f IXr, f VIIr ş.a.).

În aceste condiţii, de riscuri numeroase, unele chiar imprevizibile, sfatul genetic şi de planning

familial, bazat pe diagnosticul de „carrier" şi cel intrauterin al bolii trebuie să devină operant; de asemenea, eforturile de cercetare pentru asigurarea vindecării se impun a fi susţinute. Este îmbucurătoare opinia celor ce lucrează în acest domeniu, conform căreia terapia genică nu mai este o iluzie, ci o speranţă ce se va traduce în realitate în cel mult 3-5 ani.

• *Hemofilia B*

Definiţie. Hemofilia B este o afecţiune congenitală rară (0,5-1/100 000), transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza scăzută sau anormală a factorului IX (f IX); ponderea ei în cadrul sindroamelor hemoragice de tip hemofilic este de 15-20%.

Etiopatogenie. Anomalia biologică definitorie a afecţiunii este scăderea f IX funcţional, realizată fie prin absenţa sintezei (varianta CRM^-, produsă prin lipsa antigenului de f IX şi a activităţii procoagulante de f IX), fie prin sinteza unui f IX anormal (varianta CRM^+, caracterizată prin prezenţa antigenului de f IX, dar cu alterarea activităţii sale procoagulante). La acestea se adaugă variantele moleculare: B_m (cu particularitatea de prelungire a timpului Quick efectuat cu tromboplastină bovină), B_{Leiden}, $B_{Chapel\ Hill}$ etc. Hemofilia B este genetic determinată, fiind controlată de o genă situată pe cromozomul X, ea deţinând, în consecinţă, aceleaşi particularităţi genetice cu hemofilia A. Gena f IX a fost identificată pe braţul lung al cromozomului X (banda Xa 27,3), la ora actuală fiind realizată şi clonarea sa. Studiile moderne de biologie moleculară au putut, în aceste condiţii, preciza defecţiunile structurale genice responsabile de boală, dovedind că deleţiile şi inserţiile mari stau la baza formelor severe, cele mici, ca şi mutaţiile punctiforme determinând formele medii şi uşoare de boală.

Indiferent de tipul de defecţiune în funcţie de comportamentul antigenic al f IX (hemofilia B^-, B^+ sau B^R), funcţia f IX este deficitară, repercutându-se pe sistemul tenazic intrinsec, reflectat în cascadă în deficitul de fibrinoformare.

Tablou clinic. Expresia clinică este asemănătoare, greu de deosebit de cea a hemofiliei A, diferenţele fiind de ordin gradual, în sensul unei proporţii mai mari (peste 50% din cazuri) de forme clinice atenuate, cu expresivitate fenotipică minoră.

Diagnostic pozitiv. Se bazează pe dovedirea deficienţei de f IX într-un tablou clinic şi biologic de hemofilie; aceasta se face cu testul de tromboplastinogeneză, care prezintă alterare a testului global şi seric, sau prin corecţia consumului de protrombină cu reactiv plasmatic şi de ser învechit, fără corecţie însă cu plasma adsorbită; dozarea f IX cuantifică gradul deficitului şi oferă criteriul de încadrare în formă de severitate, definirea severităţii făcându-se pe baza unor parametri identici cu hemofilia A (vezi tabelul 13.L).

Diagnosticul de purtătoare a tarei de hemofilie B este posibil la ora actuală; heterozigotele prezintă o scădere concordantă a activităţii procoagulante şi a nivelului antigenic la cifre de 20-60% din activitatea normală; în cazul hemofiliei de tip B^+, cu factor IX de tip B_m, se notează existenţa unui exces antigenic.

Diagnostic diferenţial: se întreprinde cu toate coagulopatiile ce prezintă un tablou clinic hemofiloid, argumentele de diferenţiere fiind, în exclusivitate, cele de ordin biologic.

Tratament. Terapia respectă aceleaşi obiective şi principii ca în hemofilia A. În tratamentul curativ, posologia şi durata de administrare se evaluează în funcţie de severitatea hemoragiei (tabelul 13.LII). Medicamentele antifibrinolitice (EAC, acid tranexamic, Trasylol) par să fie chiar mai eficace decât în hemofilia A. DDAVP-ul este inoperant.

Evoluţie şi prognostic. Sunt similare hemofiliei A, fiind strict dependente de gravitatea bolii.

• *Boala von Willebrand*

Definiţie. Boala von Willebrand este o afecţiune congenitală transmisă autozomal dominant sau recesiv, cu expresivitate variată a genei, caracterizată printr-o anomalie hemostatică complexă, constând din reducerea activităţii coagulante a factorului VIII, prelungirea timpului de sângerare, reducerea adeziunii trombocitare şi a agregabilităţii induse de ristocetin.

Epidemiologie. Incidenţa bolii, fără a fi stabilită cu exactitate, se evaluează la 1/3 000-1/5 000 (1-2% din populaţie), revenindu-i frecvenţa cea mai mare în rândul coagulopatiilor genetice; este mai răspândită în nordul Europei, fără a deţine însă preferinţă rasială sau etnică.

Etiopatogenie. La originea afecţiunii stă o anomalie a complexului macromolecular de factor von Willebrand (fvW), responsabilă de concomitenta deteriorare a activităţii coagulante a acestuia, de perturbarea adeziunii trombocitare şi de afectarea agregabilităţii trombocitare induse de ristocetin. Gena responsabilă de sinteza lui se situează pe braţul scurt al cromozomului 12, ea fiind clonată în 1985. De la clonarea genei fvW s-a obţinut o imagine mai clară privind defecţiunile moleculare responsabile: anomalii cantitative în tipurile 1 şi 3, anomalii calitative în tipul 2 de boală.

Tablou clinic. Expresia clinică este variată şi asociază sângerările cutaneomucoase (echimoze, hematoame, epistaxis, gingivoragii, hemoragii digestive, menometroragii, excepţional peteşii) cu hemoragiile profunde tisulare; primele însă predomină în mod evident, hemartrozele fiind rare. Hemoragia postoperatorie poate fi de maximă gravitate.

Explorări. Tabloul biologic se caracterizează prin deficitul activităţii coagulante a factorului VIII, însă mai atenuat decât în hemofilie (concentraţia de f VIII: C cuprinsă între 1 şi 5%, alteori şi mai mare), ceea ce determină imaginea biologică a unei forme uşoare sau medii de hemofilie A; în formele tipice este scăzut, pe lângă f VIII: C şi f VIII: A (uneori chiar mai intens). La acestea se asociază, ca expresie a deficitului fvW, prelungirea timpului de sângerare (mai ales prin tehnica Ivy), alterarea, facultativă şi corectabilă cu crioprecipitat, a adeziunii trombocitare la sticlă şi deteriorarea patognomonică a agregabilităţii trombocitare induse de ristocetin. Numărul de trombocite, ca şi retracţia cheagului, disponibilitatea de F3p (factorul 3 plachetar) şi agregarea prin colagen, ADP şi epinefrină sunt normale.

Forme clinice. În funcţie de expresivitatea ei, boala von Willebrand se diferenţiază în:

– forma severă (homozigot-like), cu manifestări hemoragice şi gravitate similare cu cele din hemofilia A;

– forma comună (clasică, heterozigotă), cu semne mai uşoare, predominând sângerările cutaneomucoase posttraumatice, cele postoperatorii putând fi severe; hemartrozele nu apar decât la 15-18% din cazuri;

– forma frustă, evidenţiată doar cu prilejul intervenţiilor sângerânde (extracţii dentare, amigdalectomie, intervenţii chirurgicale) sau al traumatismelor majore.

În funcţie de substratul molecular se deosebesc 3 tipuri, cu comportament biologic diferit (tabelul 13.LIII).

Diagnostic. Este relevat de tabloul hemofiloid al bolii, examenele de laborator fiind singurele în măsură să confirme boala şi să o diferenţieze de coagulopatiile cu simptomatologie asemănătoare. Particularitatea ei biologică constă din asocierea la hipocoagulare a timpului de sângerare prelungit, constelaţie relativ rar întâlnită în practică. Diferenţierea trebuie făcută atât de purpure, cât şi de coagulopatii.

Diagnostic diferenţial: vizează toate diatezele hemoragice, deţinând elemente comune atât cu purpurele (hemoragii predominant cutaneomucoase, alungirea timpului de sângerare), cât şi cu coagulopatiile (hemoragii tisulare intracavitare, alungire a timpului de coagulare).

Tratament. Terapia se conduce după aceleaşi obiective şi principii ca în hemofilia A, având comune cu aceasta şi mijloacele terapeutice substitutive transfuzionale. Preparatele de factor VIII (sânge proaspăt, plasmă proaspătă, plasmă antihemofilică, crioprecipitat, concentrat de factor VIII îmbogăţit cu fvW) sunt în măsură să corijeze în mod prelungit (3-5 zile) deficitul de coagulare şi să amelioreze tranzitoriu (câteva ore) disfuncţiile trombocitare. De remarcat că nu sunt operante toate concentratele de f VIII, ci doar acelea care au în conţinutul lor fvW (de exemplu, Haemate). Particularităţile schemei terapeutice ţin, pe de o parte, de eficienţa corectivă crescută, iar, pe de altă parte, de durata mai lungă a eficacităţii procoagulante a preparatelor de sânge; în consecinţă, ritmul de substituţie este de o perfuzie la 24-48 ore interval; din aceleaşi motive, profilaxia preoperatorie transfuzională se începe cu 24 ore înainte de intervenţie. Medicaţia antifibrinolitică (EAC, acid tranexamic) este deosebit de utilă în menometroragii; 1-desamino-8D-arginina (DDAVP-desmopresin), eficientă în creşterea activităţii coagulante a factorului VIII, prezintă în tipul IIB de boală von Willebrand riscul inducerii unor agregate trombocitare şi al trombocitopeniei (se recomandă evitarea sa în acest tip de boală) (tabelele 13.LIV, 13.LV).

Evoluţie şi prognostic. Sunt mai favorabile decât în hemofilie. O complicaţie severă interesând aproape în exclusivitate tipul 3 este apariţia alloanticorpilor, chiar a reacţiilor anafilactice, situaţie în care contro-

TABELUL 13.LIII

CONSTELAŢIA BIOLOGICĂ CARACTERISTICĂ BOLII VON WILLEBRAND

Tip	*Ereditate*	*Timp de sângerare*	*VIII:C*	*fvW:Ag*	*RiCofl CBA*	*RIPA*	*Multimeri în plasmă*	*Multimeri în trombocite*	*Defecţiune*	*Frecvenţă*	*Simptomatologie*	*Trombocitopenie↓*
1	AD	↑/N	↓	↓	↓	N/↓	prezenţi	1. platelet-normal 2. platelet-low 3. platelet-discordant	cantitativă	68-70%	uşoară	
2A	AD/AR	↑	↓/N	N/↓	↓	↓/N	deficite de multimeri mari/medii	prezenţi	deficit funcţional dependent de trombocit		variabilă	
2B	AD/AR	↑	↓/N	↓/N	↓	↑↑	lipsesc multimeri mari	prezenţi	afinitate↑ pentru GpIb trombocitar	15%		+
2M	AD	↑	↓/N	↓	↓	↓/N	1. prezenţi 2. supranormali 2M. Vicenza prezenţi	prezenţi	deficit funcţional dependent de trombocit	20%	variabilă	
2N	AR	N	↓↓	N/↓	N/↓	N	prezenţi	prezenţi	afinitate scăzută pentru f VIII			
3	AR	↑↑	↓↓	abs.	abs.	abs.	abs.	abs.	cantitativă	2-5%	severă	

RiCof/CBA – ristocetin cofactor / collagen binding assay; RIPA – ristocetin induced platelet aggregation.

TABELUL 13.LIV

TRATAMENTUL DIFERITELOR TIPURI ŞI SUBTIPURI DE BOALĂ VON WILLEBRAND

Tip	*Tratament de elecţie*	*Tratament alternativ sau adjunctiv*
1	desmopresin	antifibrinolitice estrogeni
2 A	concentrat de f VIII -fvW	
2 B	concentrat de f VIII -fvW	
2 M	concentrat de f VIII -fvW	
2 N	desmopresin	
3	concentrat de f VIII-fvW	desmopresin concentrat trombocitar
3 cu allo-anticorpi	f VIII recombinant	

TABELUL 13.LV

DOZAJUL CONCENTRATULUI DE f VIII-fvW LA PACIENŢII CU BOALA VON WILLEBRAND

Tip de sângerare	*Doză (U.I./kg)*	*Nr. de administrări*	*Interval*	*Obiectiv*
chirurgie majoră	50	1/zi sau 1/2 zile	2-48h	f VIII>50 U.I./dl până la vindecare completă
chirurgie mică	30	1/zi sau 1/2 zile	2-48h	f VIII>90 U.I./dl până la vindecare completă
extracţie dentară	20	1	–	f VIII>30 U.I./dl pe o durată de minim 6 ore
sângerare post-traumatică sau spontană	20	1	–	–

lul sângerărilor nu se poate realiza decât cu f VIII recombinant.

- ***Deficite congenitale ale factorilor complexului protrombinic***

Boala Alexander (deficitul de f VII), **boala Hougie-Barrow** (deficitul de f X), **parahemofilia Owren** (deficitul de f V) şi **boala Biggs-Douglas** (deficitul de f II) sunt afecţiuni foarte rare (0,02-0,05/100.000), ereditare, transmise autozomal recesiv; mutaţiile responsabile sunt la ora actuală în mare parte cunoscute. Tabloul lor clinic este de tip hemofiloid, manifestările hemoragice apărând adesea în perioada neonatală (20-50% din cazurile de deficit de f X, f VII sau II). Examenele de laborator fără

a evidenţia totdeauna o hipocoagulabilitate globală, precizează timp Quick prelungit cu indice de protrombină scăzut; timpul de consum de protrombină este scurtat în deficitul de f X şi V. La dozare, concentraţia factorului afectat este de 0-5% la homozigoţi şi 5-50% la heterozigoţi. Tratamentul specific constă din substituţia factorului deficient (plasma congelată, concentrat de complex protrombinic); în accidentul hemoragic sever al bolii Alexander se poate utiliza f VII activat recombinant. Eficienţa biologică substitutivă este mai mare pentru factorii VII, X şi II, la care 1 U. administrată creşte concentraţia plasmatică cu 2%, ritmul de perfuzie fiind de o administrare pe zi.

• *Deficitele fibrinoformării*

Afibrinogenemia este o afecţiune deosebit de rară (1/1 000 000), ereditară, transmisă autozomal recesiv, definită prin scăderea concentraţiei de fibrinogen sub 5 mg/dl. Simptomatologia hemoragică de tip hemofilic debutată în 50-70% din cazuri la nounăscut se distinge prin paradoxala sa benignitate. Traumatismele severe şi intervenţiile operatorii sunt însă la fel de periculoase ca şi la bolnavul hemofilic. Terapia constă din administrare de fibrinogen, vizându-se o concentraţie de 50-100 mg/100 ml (1 mg/kg administrat asigură creşterea de 1 mg/100 ml concentraţie plasmatică)[1].

Disfibrinogenemiile realizează un capitol heterogen de boală, parte din ele cu expresie hemoragică, parte cu tendinţă de tromboză sau tulburări de cicatrizare, parte asimptomatice. Abordarea terapeutică se orientează după forma clinică de boală.

Deficitul congenital de factor XIII, afecţiune ereditară autozomal recesivă, rareori X-linkată, se caracterizează printr-un tablou clinic hemoragic cu debut precoce (hemoragie ombilicală), comportând în ciuda evoluţiei ulterioare favorabile un risc permanent de hemoragie intracraniană

• *Sindroame hemoragice prin deficit dobândit de producţie de factori de coagulare*

În practica clinică, în mod neîndoielnic, predomină deficitele hemostatice dobândite. Ele se caracterizează prin: relevarea lor clinică obişnuit ca o a doua boală, în evoluţia unor bolnavi cu istoric familial negativ în sensul unei diateze hemoragice; concomitenţa sau succesiunea dezordinii cu un eveniment patologic (hepatic, renal, boală de sistem) sau cu expunerea la medicamente sau toxice; deficienţa asociată a mai multor factori de coagulare; caracter obişnuit mai atenuat al deficitului decât în coagulopatiile constituţionale şi reversibilitate la înlăturarea cauzei.

Capitolul cel mai important al dezordinii hemostatice dobândite, realizată prin interferarea cu producţia de factori de coagulare, se referă desigur la dezordinile factorilor dependenţi de vitamina K (factorii II, VII, IX şi X). Biosinteza acestor factori este dependentă de integritatea funcţională a hepatocitului şi de disponibilitatea de vitamina K, asigurată prin aport, absorbţie şi metabolizare adecvată. În termenii acestui dublu determinism, deficitul de factori dependenţi de vitamina K (FDK) poate să apară în boala hemoragică a nou-născutului, ca expresie a unei „depresii fiziologice" a acestor factori, în patologia hepatică severă de diferite cauze, în deficitul de vitamină K, precum şi în cursul tratamentului cu anticoagulante orale (tabelul 13.LVI).

TABELUL 13.LVI

CAUZELE DEFICIENŢEI DE FACTORI DE COAGULARE DEPENDENŢI DE VITAMINA K LA COPII

Prematuritate.
Cauze alimentare (conţinutul în vitamină K a laptelui de vacă este de 6 µg/100 ml, al laptelui de mamă de 1,5 µg/100 ml).
Colonizare bacteriană neadecvată:
– vărsături,
– diaree severă,
– sindrom de malabsorbţie (boală celiacă, fibroză chistică atrezie biliară, stenoză gastrointestinală),
– antibioterapie.
Afecţiune hepatocelulară:
– acută (sindrom Reye, hepatită acută infecţioasă, hepatită toxică),
– cronică (ciroză, boala Wilson).
Boli colestatice
Tratament cu AVK (la copil sau la mamă).

AVK – antivitamine K.

Afecţiunile hepatice severe (hepatită acută fulminantă, hepatită cronică agresivă, ciroză, sindrom Reye) sunt în măsură să determine deficitul de FDK, întrucât celula hepatică reprezintă sediul lor exclusiv de sinteză. Deteriorarea funcţională hepato-

[1] În afara preparatelor de fibrinogen se mai pot utiliza sânge (fibrinogen 0,10-0,15 g%), crioprecipitat (fibrinogen 0,70 g%).

citară afectează, în ordinea cronologică determinată de sensibilitatea lor, în primul rând factorul VII, urmat de factorul II, apoi de factorul X. Atestarea naturii hepatocitare a deficitului (cu excluderea interferenţei vitaminei K şi a sindromului colestatic) se face prin testul Koller (administrarea intramusculară de 10 mg vitamina K timp de 3 zile), care nu evidenţiază în această circumstanţă modificarea semnificativă a timpului Quick (scădere mai mică de 15%). Scăderea indicelui de protrombină cu 40-50% are o semnificaţie nefavorabilă, sugerând iminenţa accidentului hemoragic. Asocierea la deficitul acestor factori a hipoproaccelerinemiei constituie o notă adiţională peiorativă pentru gravitatea sindromului hepatopriv; semnificaţie asemănătoare au şi hipofibrinogenemia şi deficitul de factor XIII. Scăderea numărului de trombocite, excesul fibrinolizei şi prezenţa de PDF sunt indicii ale unor complicaţii ale hepatopatiei (sindrom de CID, hiperfibrinoliză), nefiind direct corelabile cauzal cu insuficienţa funcţională hepatocitară.

Disponibilitatea redusă a vitaminei K, realizată prin: rezerve scăzute, aport alimentar deficitar şi prin absorbţie neadecvată (absenţa acizilor biliari în intestin, absenţa florei intestinale, lezarea epiteliului absorbant enteral), este în măsură să realizeze deficit de FDK cu acelaşi spectru, instalarea deficienţei factorilor realizându-se în aceeaşi ordine cronologică ca şi în sindromul hepatopriv. În cadrul ei se diferenţiază sindromul de deficit de factori II+VII+X (the two – seventeen syndrome) dependenţi de vitamina K_1. Contextele ei clinice determinante sunt realizate de: boala hemoragică neonatală, stările carenţiale, malabsorbţia şi sterilizarea florei intestinale prin antibioterapie. Particularitatea definitorie este reversibilitatea acestui deficit la administrarea de vitamina K pe cale intramusculară, timpul Quick scurtându-se cu mai mult de 15% (test Koller pozitiv); lipsa afectării factorului V îi este de asemenea caracteristică.

Tratamentul anticoagulant cu dicumarinice determină sinteza unor variante moleculare, care din punct de vedere antigenic sunt identice cu FDK normali, dar sunt inactive în procesul de coagulare, fiind lipsite de capacitatea de fixare a ionului de Ca. Aberaţia structurală realizată se interpretează prin intervenţia tardivă a vitaminei K în sinteza factorilor de coagulare, şi anume la nivelul secvenţei terminale de legare a reziduului de acid gama-carboxiglutamic, un sistem de legare a calciului. Aceste proteine anormale, denumite PIVKA (protein induced by vitamine K antagonists) sunt dezmembrate în: PIVKA II – moleculă anormală de f II, PIVKA IX – moleculă anormală de f IX, PIVKA X – moleculă anormală de f X, şi PIVKA VII – moleculă anormală de f VII. Ordinea cronologică în care apar ele este determinată de depresia iniţială a factorului VII, urmată apoi de aceea a f IX, a f X şi în cele din urmă a f II, nivelul minim de FDK fiind atins în 5-10 zile de la iniţierea tratamentului. Particularitatea deficitului de FDK prin administrarea de anticoagulante cumarinice este reversibilitatea la administrarea de vitamina K (p.o. sau i.v.), reversibilitate iniţiată într-un interval de 6-12 ore; corecţie mai rapidă se asigură prin tratament substitutiv transfuzional.

Sindroame hemoragice prin exces de consum de factori de coagulare

Sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID)

Definiţie. Sindromul de CID se defineşte drept o deviaţie patologică dobândită a mecanismului hemostazei, caracterizată prin declanşarea intravasculară a procesului de coagulare, cu depunerea intravitală a fibrinei pe endoteliul vascular, ce prezintă potenţialitatea obturării microcirculaţiei.

Epidemiologie. Puţine tulburări de hemostază au fost subiectul atâtor discuţii controversate ca şi CID; ele au vizat aspecte numeroase, de la definiţie, fiziopatologie şi până la abordarea terapeutică. De aceea, frecvenţa cu care este raportat diferă mult în funcţie nu numai de vârsta şi profilul de patologie al bolnavilor, ci şi cu definiţia biologică acceptată (CID tipică şi atipică); cifrele oscilează între 0,7-3,2% în serviciile de neonatologie, cele de 17-24,8% chiar 47% din serviciile de terapie intensivă fiind în optica actuală mai degrabă dovada unor exagerări diagnostice.

Etiopatogenie. Sindromul de CID are la bază dezechilibrul coagulolitic al sângelui, în sensul exagerării posibilităţilor reacţionale fiziologice ale hemostazei prin hipercoagulabilitate sau prin inhibiţia capacităţii fibrinolitice spontane. El nu constituie o boală de sine stătătoare, ci o stare fiziopatologică comună pentru o mare varietate de boli. În această optică, sindromul de CID este un „sindrom adiţional sau de însoţire" a variatelor stări de boală (tabelul 13.LVII) sau „un mecanism intermediar" (tabelul 13.LVIII), indus de acţiunea unor factori patologici

complecşi, la rândul său sindromul de CID generând leziuni particulare, ce întreţin şi agravează procesul patologic iniţial.

TABELUL 13.LVII

CAUZELE SINDROMULUI DE COAGULARE INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

Sindroame cu răspuns inflamator sistemic (systemic inflammatory response syndrome – SIRS)
- infecţii bacteriene (meningococ, Haemophilus, Salmonella, streptococ B, pneumococ)
- infecţii virale (varicelă, rubeolă, paramixovirusuri, herpes, arbovirus, CMV)
- alte infecţii – malarie, micoze sistemice, rickettsioze
- boli neinfecţioase (şoc anafilactic)

Sindroame de injurie tisulară şi eliberare de procoagulanţi în circulaţie
- traumatism craniocerebral
- fracturi multiple
- intervenţii chirurgicale majore, transplant de organe
- hemolize acute
- leucemie promielocitară şi mieloblastică
- sindrom de strivire
- arsuri
- sindrom asfixic
- hipertermie malignă
- carcinomatoze metastazate
- pancreatită acută
- muşcături de insecte, şerpi

Patologie microangiopatică
- colagenoze cu implicare vasculitică
- purpură trombocitopenică trombotică
- sindrom hemolitic-uremic
- hemangiom gigant Kasabach-Merritt
- sindrom Kawasaki

Agresiune fizică/chimică majoră
- embolie grăsoasă
- electrocutare
- accidente medicamentoase (moldamin, săruri de bismut ş.a.)

Diverse: şoc, acidoză, hipoxie, circulaţie extracorporală, grefe vasculare

TABELUL 13.LVIII

MECANISME MEDIATOARE DE COAGULARE INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

- hipercoagulabilitate
- hipofibrinoliză (imaturitate, deficit al activatorilor PA, exces al inhibitorilor – PAI)
- tulburare a clearance-ului SRE
- citokine şi mediatori enzimatici: TNF, IL-1, IL-6, elastază, catepsină G, radicali acizi
- molecule de adeziune: ICAM (intercellular cell adhesion molecules), VCAM (vascular cell adhesion molecules), ELAM (endothelial leukocyte cell adhesion molecules), P selectină etc.
- deficit al inhibitorilor coagulării: AT III, proteina C, proteina S, inhibitori ai căii factorului tisular

PA – activatori de plasminogen. PAI – inhibitori ai activatorilor de plasminogen

Fiziopatologie. Dinamica fenomenelor patologice din sindromul de CID, înlănţuirea şi succesiunea lor este deosebit de complexă. Abordarea ei sistematică, cu tot riscul simplificării şi schematizării unui proces complex în plină desfăşurare, permite deosebirea a trei secvenţe majore: hipercoagulabilitate reală, hipocoagulabilitate prin consum, mascând o hipercoagulabilitate potenţială şi hipercoagulabilitatea prin fibrinoliză reacţională.

Tablou clinic. Fizionomia clinică a sindromului de CID este polimorfă, de la forme inaparente până la forme cu manifestări trombohemoragice deosebit de grave. În funcţie de cronologia apariţiei lor, manifestările clinice se eşalonează în: manifestări imediate (şocul, sindromul hemoragic şi anemia hemolitică microangiopatică) şi manifestări tardive, consecinţe la distanţă ale procesului de tromboză intravasculară sau ale polimerizării extravasculare a monomerilor de fibrină. Şocul, deşi adesea iniţiator al sindromului de CID, poate fi şi corolarul clinic de bază al acestei stări patologice. Insuficienţa multiorganică („multiorgan failure" – MOF) este o trăsătură clinică caracteristică. Sindromul hemoragic este inconstant, uneori minor. El este prezent la 50-74% din cei cu diagnosticul biologic de sindrom de CID. Manifestările lui clinice se concretizează, în ordinea frecvenţei, în: hemoragii digestive, hemoragii la locul de injecţie, purpură cutaneomucoasă, pneumoragie, hemoragie meningiană, urinară sau la nivelul diferitelor seroase. Manifestările trombohemoragice la nivelul pulpei degetelor, al pavilioanelor urechilor, al piramidei nazale sunt tipice.

Ca expresie tardivă sunt notate: enterocolita ulcerohemoragică, plămânul de şoc, necroza corticală renală etc.

Tablou biologic. Manifestările tipice definitorii pentru CID acut sunt cele ce caracterizează etapa coagulopatiei de consum ± hiperfibrinoliza reacţională (tabelul 13.LIX). În constelaţia foarte variată şi adesea nespecifică, semnificaţie diagnostică indubitabilă o au parametrii ce dovedesc activarea in vivo a coagulării: fragmentele de protrombină F 1+2, complexele trombină-antitrombină (TAT) şi fibrinomonomerele (FM). În sindromul de CID acut constelaţia biologică diferă în funcţie de stadiul clinicoevolutiv al bolii (tabelul 13.LX).

Diagnostic. Este sugerat de asocierea paradoxală a manifestărilor hemoragice cu cele microtrombotice apărute în contextul unei afecţiuni primare se-

TABELUL 13.LIX

CRITERII DE DIAGNOSTIC DE LABORATOR ÎN COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

– Criterii minimale:	TPTA > 1,5 × N timp de tromboplastină < 50% timp de trombină > 21 secunde fibrinogen < 100 mg/dl trombocite < 100 000/µl AT III < 60%
– Criterii adiţionale:	timp de reptilază > 21 secunde factor V < 50% monomeri de fibrină > 25 µg/mg D-Dimer > 600 µg/ml PDF/PDF1 > 15 µg/ml
– Criterii opţionale:	fragmente de protrombină F1+F2 prezente complexe trombină-antitrombină (TAT) prezente plasminogen ↓ α_2-antiplasmină ↑ complexe plasmină α_2-antiplasmină prezente

TABELUL 13.LX

CRITERII DE DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL AL SINDROMULUI DE COAGULARE INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

Teste de investigaţie	*Sindrom de CID*	*Coagulopatie de producţie (afecţiune hepatică)*	*Hiperfibrinoliză primară*
Nr.de trombocite/mm^3	scăzut	normal	normal
Fibrinogenemie	scăzută	normală	scăzută
Timp Quick	alungit	alungit	normal sau alungit
Factor V	scăzut	scăzut	scăzut
Factor VIII	scăzut	normal	normal sau scăzut
Timp de trombină	alungit	alungit	alungit
Liza euglobinelor	normală sau uşor scăzută	normală	foarte accelerată
PDF/PDFi	crescută	normală	crescută

PDF – produşi de degradare a fibrinogenului. PDFi = produşi de degradare a fibrinei.

vere, obişnuit însoţită de stare de şoc. Confirmarea o realizează examenele biologice. De remarcat caracterul frecvent atipic al constelaţiei biologice (CID subacută şi cronică), situaţie în care doar markerii de activare deţin valoare diagnostică.

Diagnostic diferenţial: se efectuează cu alte dezordini hemoragice realizate prin: fibrinoliză acută (rară în practică), coagulopatie prin insuficienţă hepatică sau trombocitopenie infecţioasă.

Tratament. În terapia sindromului de CID constituit, obiectivul trebuie să aibă în vedere înlăturarea afecţiunii cauzale, blocarea fibrinoformării şi liza trombilor constituiţi, precum şi restabilirea cât mai rapidă a deficitului factorilor de coagulare. Tratamentului etiopatogenic i se asociază măsurile terapeutice specifice: heparina, substituţia hematologică (plasmă proaspătă, concentrat de complex protrombinic, fibrinogen, trombocite, AT III, proteină C) ± medicaţia profibrinolitică (urokinază, streptokinază). Indicaţiile lor de utilizare sunt dependente de forma clinică de boală (tabelul 13.LXI). Se fac eforturi de cercetare pentru găsirea de noi mijloace terapeutice mai eficiente. Menţionăm: inhibitorii de proteaze, antagoniştii de receptori (anti-IL-1), anticorpii monoclonali anti-TNF, anti-f VII/f VIIa, anti-FT, anticorpii blocanţi de IL-1, IL-6, IL-8 şi TNF, pentoxifilina, hirudina etc.

Evoluţie şi prognostic. Sunt severe. În ciuda arsenalului terapeutic discutat, sindromul de CID rămâne o stare patologică de gravitate particulară cu mortalitatea de 26%, 75% a nou-născuţilor şi sugarilor afectaţi de această stare patologică.

Sindroame hemoragice prin anticoagulante circulante

Excesul de anticoagulante se poate realiza mai rar prin creşterea concentraţiei anticoagulantelor fiziologice (antitrombina III, α_2-macroglobulina, inhibitor de C'-esterază) şi mai frecvent prin apariţia de anticoagulante circulante imunologice cu acţiune inhibitorie selectivă asupra unui factor de coagulare (V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, vW etc.) sau acţiune inhibitorie mai largă (antitromboplastine, antitrombine etc.).

Etiopatogenie. Contextul lor de apariţie (tabelul 13.LXII) este foarte variat.

Tablou clinic. Este heterogen. În general însă, ele imită tabloul clinic al deficitului congenital sever corespunzător factorului antagonizat; în majoritatea cazurilor, manifestările hemoragice se asociază tabloului clinic al afecţiunilor responsabile de apariţia anticoagulantelor.

Tratament etiologic. Se adresează combaterii bolii de fond. Abordarea excesului anticoagulantelor se diferenţiază în funcţie de severitatea deficitului hemostatic. Ea are în vedere controlul sângerărilor (concentrate activate de complex protrombinic, f VII activat) şi supresia producţiei de anticorpi prin: corticoterapie, IGIV, imunosupresive (ciclofosfamidă, 6-mercaptopurină, azatioprină), plasmafereză ± imunoadsorbţie, exsanguinotransfuzie.

Evoluţie. Este în general severă.

TABELUL 13.LXI

STRATEGIE DE TRATAMENT ÎN SINDROMUL DE COAGULARE INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

Medicament	*Valori critice*	*CID fără manifestări hemoragice şi IRA*	*CID fără hemoragii severe, cu IRA*	*CID cu HA malignă, cu operaţie, cu sângerare severă (cerebrală, pericardică, paratraheală)*	*Observaţii*
plasmă proaspătă congelată		5-10 ml/kg oră	± (în funcţie de şoc)	± (în funcţie de starea de şoc)	
heparină		50-75 U./kg în bolus, apoi 15-25 U/kg oră	± (în funcţie de şoc)	–	sub control de PTTA (să crească la 1,5-2×)
trombocite	$<20\times10^3$/l	–	0,1 U./kg	$<50\times10^9$/l - 0,1 U./kg	
PPSP	timp de trombo-plastină <20%	–	50 mg/kg	50 mg/kg	
AT III	<70%	70-100 U.I./kg	70-100 U.I./kg	70-100 U.I./kg	
proteina C				+	
aprotinină				15-20 000 KI/kg	în hiperfibrinoliză

IRA – insuficienţă renală acută, HA – hipertensiune arterială, KI – unităţi inhibitoare ale kalicreinei.

TABELUL 13.LXII

CAUZELE PREZENŢEI ANTICOAGULANTELOR CIRCULANTE

- Cauze imunologice
  - izoimune – după tratament substitutiv (hemofilia A, hemofilia B, boala von Willebrand)
  - autoimune – lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, mielom, macroglobulinemie, leucemie limfatică cronică, policitemie ş.a.
  - imunalergice medicamentoase – penicilină, clopromazină, izoniazidă etc.
- Cauze nonimunologice
  - hipertiroidie, amiloidoză, astm bronşic, dermatită herpetiformă, malformaţie congenitală de cord, glicogenoză
- Altele
  - spontane, idiopatice şi post-partum

Sindroame hemoragice prin hiperfibrinoliză primară

Definiţie. Hiperfibrinoliza este în mod obişnuit reacţională, secundară unei CID. Fibrinoliza primară este consecinţa dezechilibrului sistemului fibrinolitic, caracterizat prin eliberarea masivă de activator de plasminogen în circulaţie în condiţiile deficitului sau epuizării activităţii antiplasmatice.

Etiopatogenie. Hiperfibrinoliza primară apare rar ca atare în patologia copilului, fiind corelată cu afecţiuni chirurgicale: intervenţii laborioase pe plămâni, pancreas, hemangiomatoză extinsă, leucemie promielocitară, afecţiuni hepatice cronice, muşcătură de şarpe veninos etc.

Tablou clinic. Se caracterizează prin sângerări masive „în pânză", cutaneomucoase şi viscerale.

Examen biologic. Evidenţiază scăderea fibrinogenului sanguin, precum şi a factorilor plasmatici proteici: factorii V, VIII, IX şi XIII, lizaţi nespecific de plasmina în exces.

Tratament. Vizează oprirea manifestărilor hemoragice prin abordarea lor conjugată cu: antifibrinolitice şi măsuri substitutive pentru factorii deficitari. Acţiunea antifibrinolitică este realizată de acidul ε-aminocaproic (EAC) (0,100-0,400 g/kg/zi), acidul tranexamic (0,100-0,200 g/kg/zi), Trasylol (1 000 000 U.I./zi) sau aprotinină (4 400 U.I./kg). Tratamentul substitutiv se asigură cu: fibrinogen concentrat sau plasmă antihemofilică, vizându-se o concentraţie de fibrinogen de >100 mg/dl. Ordinea cronologică a instituirii lor este: Trasylol sau aprotinină urmat la o oră de EAC, apoi la două ore de fibrinogen. În situaţia unei fibrinolize secundare, heparinoterapia trebuie să preceadă măsurile prezentate.

Evoluţie şi prognostic. Sunt foarte severe în formele acute, cu şanse totuşi de ameliorare în condiţiile unui tratament corect, din timp instituit.

Bibliografie

LANZKOWSKY P.H.: Pediatric Hematology and Oncology. Ch. Livingstone, 1995.

LEE C.A.: Clinical haematology. Bailliere-Tindall, London, 1996.

LEE C., KESSLER C.M.: Haemophilia, Blackwell Science, London, 1998.

LELLEYMAN Y., MANN I.: Paediatric Haematology. Ch. Livingstone, Edinburgh, 1992
MULLER G., BERGHAUS B.: Potzsch Hämostazeologie. Springer, Berlin, 1998.
NATHAN & OSKI: Hematology of Infancy and Childhood. W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1998.
NILSSON I.M.: Haemophilia. Pharmacia, Stockholm, 1994.
PRALLE H.: Hematologia. Medicina, Budapest, 1994.
SPACTHE R.: Hämostase. Dade, Unterschleeβheim, 1992.
ŞERBAN M., GOLEA C., CUCURUZ M.: Curs de pediatrie. Edit. Brumar, Timişoara, 1998.
ŢURCANU L., ŞERBAN M.: Hematologie pediatrică. Edit. CIMC, Bucureşti, 1986.

D. Histiocitoza cu celule Langerhans (LCH)[1]

Eugen Pascal Ciofu

Histiocitoza este un termen general utilizat pentru a denumi boli ale sistemului reticuloendotelial. Celulele acestui sistem alcătuiesc sistemul fagocitar mononuclear şi îşi au originea în promonocitele măduvei osoase. Din aceşti promotori iau naştere două linii celulare distincte, şi anume o linie celulară cu rol de fagocitoză care include *monocitele periferice,* din care se formează şi macrofagele tisulare (histiocite), şi o altă linie celulară alcătuită din *celule care prezintă antigenul,* o populaţie celulară dendritică care nu are rol în fagocitoză. Histiocitele Langerhans fac parte din această populaţie dendritică, sunt celule specializate, cu un nucleu palid, lobulat şi neregulat, cu cromatina dispersată, nucleoli mici şi citoplasmă eozinofilă. Nucleul celulei Langerhans este acoperit cu o membrană extrem de subţire care prezintă adânciturí (invaginaţii). Aceste celule fac parte din prima linie de apărare celulară de la nivelul tegumentelor. Caracterele lor histologice permit identificarea celulelor Langerhans la microscopie optică, dar acestea mai au şi caracteristici specifice histochimice şi imunologice. Toate celulele dendritice sunt pozitive pentru ATP-ază, iar în citoplasma acestora se găseşte o proteină specifică sistemului nervos, denumită S100, precum şi alfa-manozidază. Tehnicile de imunohistochimie identifică CD1a antigen, Ia antigen şi HTA-1 antigen (human thymocite antigen). Cea mai pregnantă caracteristică a celulelor Langerhans, demonstrabilă la microscopie electronică, este un marker ultrastructural, denumit granule Birbeck, nişte organele citoplasmatice cu aspect tubular, având pereţi pentalaminari şi o formaţiune terminală mai dilatată, făcându-se comparaţia cu o rachetă de tenis. Toate celulele sistemului dendritic dispun de granule Birbeck în citoplasmă. Proliferarea neoncologică (reactivă) a celulelor Langerhans conduce la afecţiunea care a primit denumirea recentă (1987) de histiocitoză cu celule Langerhans (LCH).

Etiologie. Considerată boală de etiologie necunoscută, histiocitoza X (denumire propusă de Lichtenstein în anul 1953), pare să aparţină domeniului bolilor imune sau postvirale. Toţi autorii acceptă că este vorba de o proliferare a celulelor Langerhans, dar că această proliferare nu are caracterele unei proliferări neoplazice, deci boala nu este încadrată în rândul bolilor oncologice, cu tot prognosticul extrem de sever al formelor sistemice, multiorganice. Au fost însă identificate unele histiocite clonale!

Ipoteza că LCH ar fi o afecţiune mediată de citokine eliberate în exces este amplu documentată. Citokinele sunt produse solubile secretate de limfocite şi monocite, care reglează creşterea celulară şi diferenţierea celulelor hematopoietice prin legarea de receptori specifici. Activitatea citokinelor reglează astfel diferenţierea celulară, proliferarea, fagocitoza. Celulele din LCH au un comportament aberant, neexplicat, ca şi cum ar fi vorba de o activitate exagerată a citokinelor sau o pierdere de sub control a acestui proces. Citokinele cele mai implicate sunt factorul de necroză tumorală (TNF alfa) şi factorul stimulator de creştere al coloniilor.

Teoria unei boli virale este evocată, deoarece se ştie că sistemul celulelor mononucleare are rol în imunoreglare. Se pare că în LCH ar exista o subtilă activitate aberantă a sistemului imun, iar boala ar fi rezultatul unei infecţii virale care ar declanşa proliferarea reactivă a celulelor Langerhans. Prin studii minuţioase s-a exclus intervenţia unor virusuri reputate, cum sunt virusul HIV, adenovirusurile, virusul citomegalic, virusul Epstein-Barr, parvovirusul, virusul herpetic (hominis) şi virusul herpetic tip 6, ultimul fiind suspectat în unele studii de a avea rol patogen în LCH. Societatea Internaţională a Histiocitului a iniţiat studii extinse asupra etiologiei şi clasificării bolii, astfel că într-un viitor apropiat sunt de confirmat unele dintre aceste atractive ipoteze.

Tablou clinic. Este foarte diferit în funcţie de vârsta bolnavului şi numărul organelor afectate.

[1] LCH – Langerhans cell histiocytosis.

Boala se poate manifesta la un singur organ (sau sistem) sau poate cuprinde concomitent mai multe organe şi sisteme determinând disfuncţia acestora. Formele multisistemice, mai ales la vârstă mică, se însoţesc de manifestări generale ca febră, scădere în greutate, pierderea apetitului, apatie.

Leziunile osoase (80% din cazuri) pot fi unice sau multiple, asimptomatice (descoperite întâmplător la un examen radiologic) sau, dimpotrivă, pot fi foarte dureroase, însoţite sau nu de tumefacţia părţilor moi. Ele sunt mai frecvente peste vârsta de 5 ani, mai ales la adolescenţi. Cea mai frecventă localizare este la nivelul oaselor calotei craniene, dar şi la alte oase „late" (coaste, vertebre), mandibulă sau maxilar (poate evolua cu căderea spontană a dinţilor definitivi). Afectarea vertebrelor conduce la vertebra plana (tasare), însoţită de durere locală, scolioză. Afectarea oaselor stâncii temporalului se manifestă cu otoree cronică (otomastoidită cronică). Examenul radiologic al acestor regiuni osoase evidenţiază leziuni litice osoase, relativ bine delimitate, cu margini mai mult sau mai puţin neregulate (fig. 13.15). Leziunea osoasă unică era clasificată de Lichtenstein sub numele de granulom eozinofil.

Leziunile cutanate se întâlnesc la 50% din cazuri, pielea fiind al doilea organ afectat, în ordinea frecvenţei. Leziunile pot fi limitate la pielea păroasă a capului, realizând aspect asemănător dermatitei seboreice, sau sunt extinse la plici, trunchi, membre şi faţă. Elementele patologice sunt eritematopapuloase, uneori purpurice (chiar în absenţa trombocitopeniei) acoperite cu scuame (exantem peteşial, hemoragic şi scuamos). Leziuni cutanate cu localizare unică se întâlnesc uneori la sugar, unde pot reprezenta prima manifestare a bolii care evoluează ulterior multisistemic. Vechea denumire a acestei forme clinice era de sindrom Letterer-Siwe (fig. 13.16 A şi B).

Tumefacţia ganglionilor limfatici (33% din cazuri) realizează limfadenopatie generalizată predominant cervicală, mai ales la copilul mai mare şi adolescent (episoade recurente de limfadenopatie). Forma cu leziune solitară se poate prezenta ca adenopatie a regiunii cervicale sau inghinale.

Hepatosplenomegalia a fost raportată variabil de către autori (20-43%), mai ales în formele multisistemice. Hepatomegalia reflectă hipertrofia celulelor Kupffer sau hiperplazia acestora (activarea generală a celulelor sistemului imun). Disfuncţia celulară hepatică, care poate fi evidenţiată doar în formele sistemice ale sugarului, se poate manifesta ca hiperbilirubinemie, hipoproteinemie, anomalii ale coagulării. Uneori este asociată ascita. Prezenţa acestor manifestări clinice în momentul diagnosticului întunecă foarte mult prognosticul bolnavului. Splenomegalia poate evolua cu hipersplenism greu de tratat, deoarece atât splenectomia, cât şi iradierea splinei sunt de obicei ineficiente.

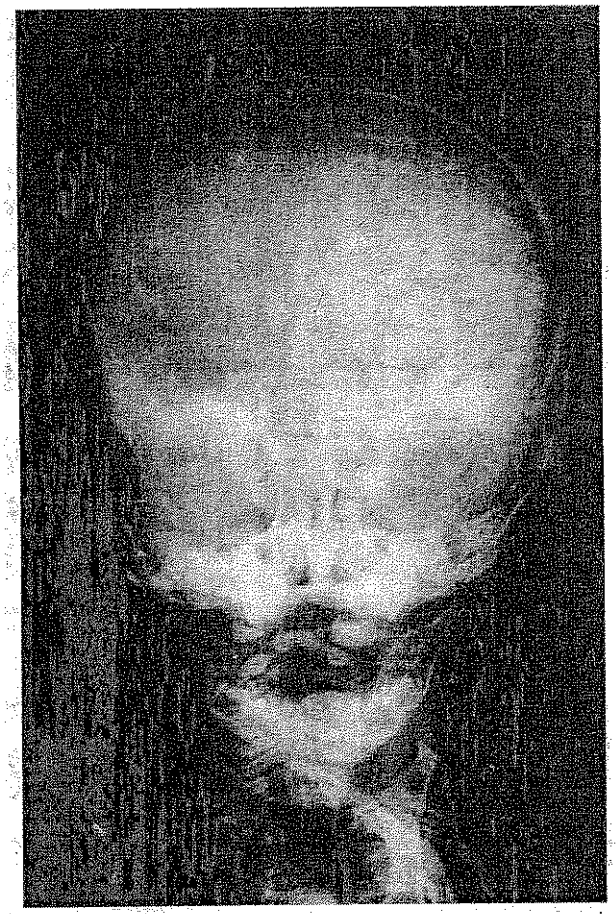
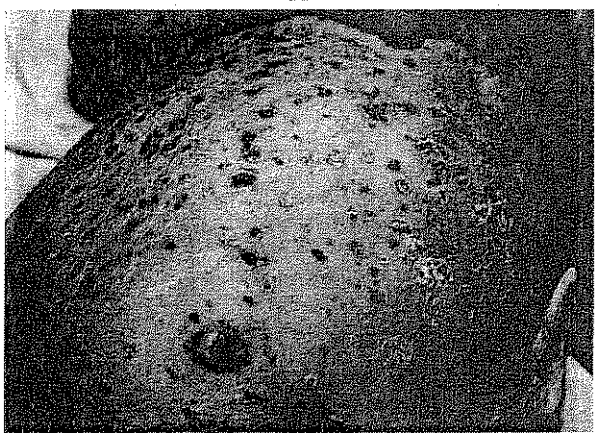


Fig. 13.15 – Histiocitoză cu celule Langerhans, leziuni osoase. Aspect radiologic al oaselor calotei craniene unde se observă leziuni osteolitice multiple, de diferite dimensiuni, cu margini bine delimitate, la un copil în vârstă de 3 ani.

Leziunile pulmonare se pot întâlni la orice vârstă, dar sunt mai comune în forma multisistemică a sugarului şi în a 3-a decadă de viaţă. Bolnavul prezintă tuse, dispnee, durere toracică, hemoptizie. Radiografia pulmonară evidenţiază infiltrat micronodular difuz în ambele câmpuri pulmonare, care prezintă infiltrate interstiţiale. În timp, aceste leziuni

A



B

Fig. 13.16 – A şi B: Histiocitoză cu celule Langerhans, manifestări cutanate. Leziuni eritematopapuloase, unele cu aspect purpuric, acoperite cu criste de tip dermatită seboreică, la un sugar în vârstă de 4 luni.

evoluează spre aspectul descris clasic drept „fagure de miere". Lavajul bronhoalveolar poate pune în evidenţă celule Langerhans. În mod obişnuit acestea se întâlnesc foarte rar prin această tehnică, iar numai prezenţa lor este insuficientă pentru susţinerea diagnosticului. Numai dacă numărul celulelor Langerhans CD1a pozitive depăşeşte 5% se poate aduce în discuţie LCH.

Afectarea măduvei osoase este rară şi se întâlneşte în formele sistemice, multiorganice. În mod normal celulele Langerhans nu se întâlnesc la nivelul măduvei osoase, dar atunci când se dezvoltă extensiv (LCH) induc anemie, trombocitopenie şi chiar pancitopenie. Afectarea medulară poate fi evidenţiată prin biopsie de măduvă osoasă şi nu prin simplu aspirat medular. Evidenţierea acestei localizări constituie un element de prognostic grav.

Afectarea tractului gastrointestinal se poate manifesta cu vărsături, diaree, încetinirea ritmului de creştere. Afectarea ileonului se soldează cu malabsorbţie şi enteropatie cu pierdere de proteine.

Timusul este infiltrat cu celule Langerhans, are leziuni nespecifice de involuţie, displazie severă şi modificări dismorfice, aşa cum o dovedesc secţiunile obţinute la autopsia bolnavilor decedaţi cu LCH.

Afectarea sistemului endocrin (29-40%): diabetul insipid este cea mai comună manifestare din cadrul LCH şi apare mai frecvent la bolnavii cu afectare osoasă la nivelul oaselor craniului. Invers, orice copil cu diabet insipid va fi evaluat radiologic şi tomografic pentru a se exclude prezenţa unor leziuni litice osoase. Diagnosticul afectării hipotalamice în cazurile cu diabet insipid se poate preciza prin rezonanţă magnetică (MRI), care evidenţiază îngustarea tijei hipotalamohipofizare (mai mult de 2,5 mm). Asocierea unui deficit al hormonului de creştere cu nanism concomitent se întâlneşte la mai puţin de 10% dintre bolnavi.

Manifestările sistemice se întâlnesc la 1/3 dintre copiii diagnosticaţi la vârstă mică şi se manifestă prin febră, stagnare ponderală, anorexie, apatie.

Diagnostic. Writing Group of The Histiocystic Society a stabilit în anul 1987 criteriile morfologice, imunohistochimice, electronooptice şi clinice obligatorii pentru susţinerea diagnosticului de LCH.

În etapa actuală de exigenţă, diagnosticul pozitiv nu se poate susţine fără biopsie efectuată din leziunile cutanate sau după curetarea leziunilor osoase. Rezultatele obţinute după lavajul bronhoalveolar sunt considerate discutabile (vezi leziunile pulmonare). Fragmentul bioptic va fi colorat iniţial cu hematoxilină-eozină şi va fi examinat la microscopul optic. Evidenţierea celulelor Langerhans, cu nuclei polilobaţi şi incizuri la nivelul membranei nucleare, cromatină granulară, constituie doar un diagnostic preliminar (fig. 13.17). Diagnosticul de certitudine presupune două probe suplimentare de imunohistochimie, şi anume ATP-aza şi proteina S100 evidenţiată prin coloraţii speciale, precum şi identificarea markerului CD1a, considerat caracteristic histiocitelor Langerhans. Etapa finală de diagnostic presupune un examen al fragmentului bioptic la microscopul electronic, cu evidenţierea granulelor Birbeck. Aşa cum s-a arătat, acestea sunt nişte structuri tubulare cu perete pentalaminar, cu o formaţiune ter-

Fig. 13.17 – Histiocitoză cu celule Langerhans, aspect histologic al pielii (HE × 200). Infiltrat intradermic cu celule histiocitare mari mononucleare şi numeroase celule inflamatorii.

minală dilatată cu aspect de „rachetă de tenis" (fig. 13.18, 13.19, 13.20). Doar parcurgerea celor trei trepte de diagnostic asigură corectitudinea diagnosticului, fără de care formularea prognosticului şi propunerea unei scheme terapeutice nu este posibilă.

Prognostic. Depinde de vârsta bolnavului în momentul diagnosticului şi de numărul organelor afectate. O singură localizare şi vârsta mare a pacientului (adolescent, de exemplu) este considerat un element de prognostic bun. Prognosticul este sever la sugarul sau copilul mic cu multiple leziuni organice şi disfuncţie multisistemică. Aceste forme clinice pot avea evoluţie fatală. Este esenţială încadrarea bolnavilor în această subgrupă, de aceea supravegherea activă la interval de 1-6 luni se impune pentru a surprinde extensia leziunilor şi la alte

Fig. 13.18 – Celulă Langerhans, microscopie electronică (× 14820). Nucleul are formă neregulată, prezintă o incizură adâncă; se identifică granule Birbeck caracteristice (săgeata). (Laboratorul Catedrei de Histologie şi Biologie Celulară, Facultatea de Medicină Carol Davila, Bucureşti.)

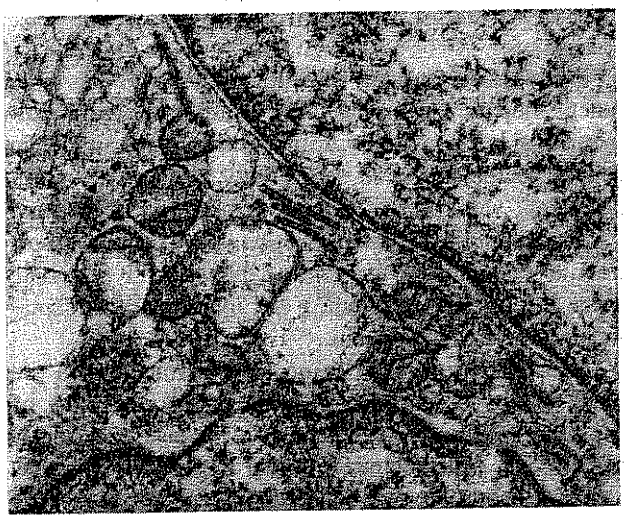


Fig. 13.19 – Celulă Langerhans – detaliu microscopie electronică (× 27950). Granule Birbeck răspândite prin organitele celulare. (Laboratorul Catedrei de Histologie şi Biologie Celulară, Facultatea de Medicină Carol Davila, Bucureşti.)

organe. Sunt publicate în literatură numeroase protocoale de supraveghere activă a cazurilor de LCH şi intervalul la care se impune reevaluarea, care variază de la 1 la 6 luni!

Fig. 13.20 – Celulă Langerhans – detaliu al granulelor Birbeck, microscopie electronică (× 54600). Se observă forma tubulară şi structura pentalaminată a granulelor Birbeck. (Laboratorul Catedrei de Histologie şi Biologie Celulară, Facultatea de Medicină Carol Davila, Bucureşti.)

Evaluările curente presupun hemoleucogramă, funcţie hepatică, osmolaritatea urinei, radiografii pulmonare şi osoase, radiografii dentare panoramice, în general „supravegherea scheletului", tomografie computerizată sau/şi MRI al axului hipotalamohipofizar.

Se acceptă că leziunile unice, de exemplu la os, trebuie considerate în general benigne şi se poate spera la regresie spontană a lor în interval de săptămâni, luni sau chiar ani.

Sechelele tardive depind de forma clinică de boală şi istoria naturală a acesteia. Se consideră că sunt mai puţin grave decât se aşteptase anterior şi oricum ele nu afectează decât 30-50% din cazuri. Cele mai comune sunt diabetul insipid, tulburările de creştere în înălţime, sechelele ortopedice, probleme neurologice şi afectarea calităţilor intelectuale. Există date care susţin că diabetul insipid rezidual se întâlneşte la numai 15% din cazuri dacă copiii au fost supuşi polichimioterapiei sistemice, faţă de 36% incidenţă dacă tratamentul a fost doar conservator. Tratamentul cu etoposid (inhibitor de topoizomerază) ar conduce la boli neoplazice secundare, aşa cum a fost raportat recent (risc leucemogenic!).

TABELUL 13.LXIII

CLASIFICAREA HISTIOCITOZELOR CU CELULE LANGERHANS ÎN FUNCŢIE DE NUMĂRUL ORGANELOR AFECTATE
(după Egeler R.M. şi D'Angio G.J., 1995, modificat)

I. Histiocitoză cu celule Langerhans, formă localizată.
   a. Rash cutanat, confirmat prin biopsie de piele, fără alte sedii de manifestare a bolii.
   b. Leziuni monoostotice, cu sau fără diabet insipid asociat, afectare ganglionară de vecinătate cu rash cutanat.
   c. Leziuni poliostotice (afectare concomitentă a mai multor oase sau mai mult de două leziuni litice la un singur os), cu sau fără diabet insipid, afectare ganglionară de vecinătate sau rash cutanat.

II. Histiocitoză cu celule Langerhans, formă extensivă.
   a. Afectarea organelor viscerale, cu sau fără leziuni osoase asociate, diabet insipid, afectare ganglionară de vecinătate şi/sau rash cutanat, dar fără semne de disfuncţie organică a oricăruia din următoarele organe: plămân, ficat, sistem hematopoietic.
   b. Afectarea organelor viscerale, cu sau fără leziuni osoase asociate, diabet insipid, afectarea ganglionilor limfatici din vecinătate şi/sau rash cutanat, dar asociată cu disfuncţie organică a oricăruia din următoarele organe: plămân, ficat, sistem hematopoietic.

Tratament. Depinde de extensia bolii (numărul organelor afectate) (tabelul 13.LXIII).

Formele localizate au prognostic bun cu remisiune spontană în cele mai multe cazuri (os, piele). Prima treaptă de tratament constă în administrare de *corticoizi topic.* Dacă leziunile nu se remit, se poate încerca chimioterapie sistemică „blândă". Azot-muştar în aplicaţii topice sau iradierea locală au condus la rezultate în unele forme.

Dacă o leziune unică osoasă se însoţeşte de durere vie, deformare a regiunii, fractură în os patologic, pierderea dinţilor definitivi, surditate prin afectarea osului temporal, se impun infiltraţii intraleziionale cu corticoizi după curăţarea leziunii, radioterapie locală în doze mici (150 cGy/zi, timp de 4 zile). Tratamentul bolnavului cu leziuni osoase multiple nu diferă de cele arătate anterior, deoarece supravegherea activă a demonstrat regresia spontană a leziunilor, fără terapie sistemică, în peste 50% din cazuri.

Formele extensive de LCH primesc tratament diferenţiat în funcţie de numărul organelor afectate şi disfuncţia acestora. Unii autori recomandă într-o primă etapă corticoterapie sistemică: prednison 2 mg/kg/zi timp de 6 săptămâni, urmat de o cură de 1 mg/kg/zi timp de alte 4 săptămâni şi apoi cură discontinuă de prednison. Această recomandare va fi făcută bolnavilor cu formă multisistemică de LCH, dar fără disfuncţie organică multiplă.

Pentru formele multiorganice cu disfuncţie severă (afectare pulmonară + afectarea măduvei osoase + afectare hepatosplenică + piele + os) se recomandă chimioterapie sistemică, mono- sau polichimioterapie. Una din scheme prevede vinblastină intravenos o dată pe săptămână în doză de 0,15 mg/kg. Doza se creşte progresiv cu 0,05 mg/kg până la apariţia leucopeniei. Doza se repetă de 6 ori. Unii autori asociază de la început şi corticoterapie sistemică (vezi mai sus).

Alte propuneri terapeutice se referă la clorambucil ca agent terapeutic unic, 5 mg/m^2/zi timp de 8 săptămâni, cu scăderea dozei la jumătate pentru etapa ulterioară. S-au mai propus ciclofosfamidă, metotrexat, mercaptopurină, vincristină şi mai recent etoposid. Oricum, rezultate favorabile nu se obţin decât în 50-60% din cazuri. Din anul 1991 se studiază, într-un protocol internaţional, avantajele terapiei cu vinblastină versus etoposid în tratamentul LCH, dar rezultatele nu au fost încă publicate.

Diabetul insipid se tratează substitutiv cu desmopresină (vezi capitolul 19 „Boli endocrine în pediatrie").

Cele mai recente publicaţii propun tratament cu ciclosporină pentru formele multisistemice cu disfuncţie organică multiplă care nu răspund la terapie convenţională. Ciclosporina are efecte imunosupresive şi imunomodulatorii de inhibare selectivă a răspunsului imun celular şi de temperare a eliberării de citokine. Există raportări privind efectul favorabil a 2-clorodezoxiadenozinei şi al terapiei cu anticorpi monoclonali, variantă terapeutică care pare a se impune în viitor.

Bibliografie

EGELER R.M., NESBIT M.E.Jr.: Current concepts and treatment in Langerhans histiocytosis. In Voute P.A., Barrett A., Lemerle J. (eds.): Cancer in children: clinical management, ed. a 3-a Springer-Verlag, Heidelberg, 1992, p. 162-72.

EGELER R.M., D'ANGIO G.J.: Langerhans cell histiocytosis. J. Pediatr. 1995; 127(1):1-11.

FAVARA B.E., JAFFE R.: The histopathology of Langerhans cell histiocytosis. Br. J. Cancer (Suppl.) 1994 (Sep.); 23:517-23.

IONESCU N., TOMA CARMEN, CIOFU E., POPESCU M., LASCU VIORICA: Disseminated Langerhans Cell Histiocytosis: A Case Report with a Light Microscopic and Ultrastructural Study. Rom. J. Morphol. Embriol. 1996, (XLII); 3-4:225-34.

JOHNO M., OISHI M., KOHMARUM M., ZOSHIMURA K., ONO T.: Langerhans cell histiocytosis presenting as a varicelliform erruption over the entire skin. J. Dermatol. 1994 (mar); 21(3):197-204.

KANNOURAKIS G., ABBAS A.: The role of cytokines in the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. Br. J. Cancer 1994; 70(SXXIII):S37-S40.

LADISCH S.: Histiocytosis Syndromes of Childhood. In Behrman R.E., Kliegman R.M., Arvin A.M. (eds.): Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Co., 1996, p. 1997-99.

LAHEY M.E.: Histiocytosis X: an analysis of prognostic factors. J. Pediatr. 1975; 87:184-9.

MIERAU G.W.: Intranuclear Birbeck granules in Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Pathol. 1994 (Nov-Dec); 14(6): 1051-54

MIERAU G.W., WILLS E.J., STEELE P.O.: Ultrastructural studies in Langerhans cell histiocytosis: a search for evidence of viral etiology. Pediatr. Pathol. 1994 (Sep.-Oct.); 14(5): 895-904.

WILLMAN C.L., BUSQUE L., GRIFFITH B.B.: Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X): a clonal proliferative disease. New Engl. J. Med. 1994; 331: 154-60.

YU R.C., CHU C., BULUWELA L., CHU A.C.: Clonal proliferation of Langerhans cell histiocytosis. Lancet 1994; 343 (8900):767-68.

***: Writing Group of the Histiocyte Society: Histiocytosis Syndrome in Children. Lancet 1987; I (8526):208-9.

Capitolul 14

BOLI ONCOLOGICE. LEUCEMII ŞI TUMORI SOLIDE

LEUCEMII ACUTE ŞI CRONICE LA COPIL

Ion Dorin Bleahu, Camelia Bleahu

Leucemiile constituie un grup relativ heterogen de boli maligne de origine hematopoietică. Formele acute reprezintă un procent de aproximativ 95-97% dintre leucemiile din perioada copilăriei, iar formele cronice au o incidenţă redusă (3-5%). Unii autori identifică o a treia formă, distinctă, respectiv leucemia congenitală, definită ca forma de leucemie cu expresie clinică în primele 7 zile după naştere. Leucemiile cu debut clinic între a 7-a zi şi a 28-a zi de viaţă sunt definite ca leucemii neonatale. În realitate, distincţia între leucemia congenitală şi cea neonatală este arbitrară, deoarece în ambele forme debutul biologic al bolii se produce intrauterin. Pe de altă parte, leucemia congenitală se comportă clinicoevolutiv ca o formă acută, ceea ce justifică încadrarea în formele acute de leucemie la copil. Leucemiile acute sunt caracterizate prin hiperproliferarea unei clone celulare maligne derivate dintr-o linie celulară hematopoietică „blocată" într-un anumit moment al diferenţierii şi maturaţiei, în timp ce formele cronice sunt caracterizate exclusiv prin mieloproliferare (boli mieloproliferative). În funcţie de nivelul de diferenţiere celulară la care se realizează leucemizarea, sunt distinse: leucemii acute limfoblastice şi nonlimfoblastice (leucemii unilineale) şi leucemii mixte sau hibride (multilineale). Formele cronice sunt reprezentate exclusiv de leucemia mieloidă cronică (tipul juvenil sau tipul adult).

Leucemii acute

Epidemiologie. Leucemia este cea mai frecventă malignitate la copil, reprezentând aproximativ 30% dintre cazurile de cancer care survin în perioada copilăriei. În Statele Unite se înregistrează anual aproximativ 2 600 cazuri nou diagnosticate sub vârsta de 16 ani. Incidenţa leucemiei acute sub vârsta de 15 ani este estimată la 4,2 cazuri la 100 000 copii în S.U.A. (raport SEER) şi 5 cazuri la 100 000 copii în Europa (statistica ECLIS). Frecvenţa leucemiei înregistrează o creştere rapidă după vârsta de 1 an, cu un maxim al incidenţei între vârsta de 3 şi 5 ani pentru leucemiile acute limfoblastice (LAL). În schimb, incidenţa anuală a leucemiilor acute nonlimfoblastice (LANL) se menţine aproape constantă de la naştere şi până la vârsta de 10 ani, înregistrând o frecvenţă crescută în adolescenţă. În Statele Unite incidenţa leucemiei acute limfoblastice este uşor crescută la rasa albă comparativ cu rasa neagră (1,8:1) şi la sexul masculin comparativ cu sexul feminin (1,2:1). Leucemiile acute limfoblastice (LAL) reprezintă un procent cuprins între 76% şi 80% din leucemiile acute la copil, raportul dintre LAL şi leucemiile acute nonlimfoblastice (LANL) fiind de 4:1, invers decât situaţia întâlnită la vârsta adultă. În perioada neonatală şi la vârsta de sugar LANL sunt mai frecvente decât LAL.

Studiile comparative asupra variaţiei geografice sunt relativ puţine. Similar cu celelalte boli maligne care apar în perioada copilăriei, în leucemiile acute au fost identificaţi mai mulţi factori de risc, respectiv factori exogeni, cât şi factori predispozanţi congenitali.

Rolul factorilor exogeni (radiaţii ionizante, câmpuri electromagnetice, substanţe chimice-medicamentoase, agenţi infecţioşi) este controversat. O corelaţie mai bună poate fi făcută între anumite clase de agenţi antineoplazici şi apariţia celei de-a doua malignităţi la copil. După tratamentul cu inhibitori de topoizomerază II (epipodofilotoxine şi antracicline) sau cu agenţi alchilanţi au fost raportate cazuri de leucemii acute în special formele LANL (M4;M5), asociate

frecvent cu rearanjamente ale genei MLL. Anumite sindroame cromozomiale, boli cu transmitere genetică, ca şi o serie de sindroame de imunodeficienţă primară conferă un risc crescut de apariţie a leucemiei la copil. Unele dintre aceste boli constituie veritabile stări preleucemice (pre-LAL sau pre-LANL). Astfel, sindroamele caracterizate prin fragilitate cromozomială, cu transmitere genetică autozomal recesivă, spre exemplu: anemia Fanconi, sindromul ataxie-telangiectazie, sindromul de ruptură cromozomială Nijmegen sau sindromul Bloom, sunt considerate stări preleucemice. Fragilitatea cromozomială, determinată de hipersensibilitatea moleculei de ADN la o serie de agenţi fizici (radiaţii ionizante, raze X) sau chimici, conduce la apariţia unor variate anomalii cromozomiale (rupturi, deleţii) care pot constitui veritabile stări preleucemice citogenetice.

Incidenţa de apariţie a leucemiei acute în cursul evoluţiei anemiei Fanconi este estimată la 35% din cazuri. Frecvent transformarea leucemică acută este precedată de o perioadă de mielodisplazie, cu posibilitatea modificării antigenelor de grup eritrocitar. Instabilitatea cromozomială în sindromul ataxie-telangiectazie (AT) apare în mod particular la nivelul regiunilor cromozomiale 7q32, 14q11, cât şi la nivelul cromozomului X. Incidenţa bolii maligne în sindromul AT este evaluată la peste 72% din cazuri, dintre care un procent de 40% este reprezentat de LAL cu celule T. Sindromul Li-Fraumeni, transmis autozomal dominant şi determinat de mutaţiile genei p53 (locus 17p13), se caracterizează prin apariţia de cancere multiple, inclusiv leucemii acute în perioada copilăriei. Copiii cu neurofibromatoză au o predispoziţie particulară pentru malignităţile mieloide (mielodisplazie, mieloproliferare). Dintre sindroamele cromozomiale, trisomia 21 (boala Down) are riscul cel mai crescut de apariţie a leucemiei, de 15 ori mai mare comparativ cu populaţia infantilă normală, în special în primii 10 ani de viaţă. În mod particular se notează incidenţa crescută a leucemiei neonatale şi a formelor de leucemie acută megacarioblastică. Raportul LAL/LANL la copiii cu sindrom Down respectă distribuţia cunoscută în perioada copilăriei, cu excepţia primului an de viaţă în care domină formele LANL (M7 în particular).

Ipoteza existenţei unui factor de risc intrafamilial se bazează pe apariţia cazurilor intrafamiliale. Din cele peste 160 cazuri de leucemii intrafamiliale, 24 cazuri au fost identificate la gemenii monozigoţi. Astfel, când unul dintre gemeni dezvoltă o leucemie, riscul de apariţie a bolii la celălalt geamăn este de 2-4 ori mai crescut decât în populaţia generală, în special în primii ani de viaţă. Apariţia leucemiei la gemeni pare a fi legată de transmiterea transplacentară a blaştilor leucemici (sau a unei clone premaligne), fapt confirmat de identitatea rearanjamentelor genice a celulelor blastice. Un studiu clinic recent demonstrează apariţia unei LAL cu blaşti T identici la gemeni monozigoţi la vârsta de 9 ani, respectiv 11 ani, ceea ce susţine ipoteza conform căreia multe dintre leucemiile acute îşi au originea intrauterin, iar expresia lor clinică poate fi precoce (forme agresive) sau tardivă.

Etiopatogenie. Progresele importante în domeniul biologiei moleculare au condus la elucidarea în mare măsură a mecanismelor patogenice, însă etiologia bolii continuă să rămână controversată. Leucemia apare printr-o proliferare clonală necontrolată a celulelor hematopoietice precursoare prin blocarea diferenţierii celulare. Acest blocaj maturativ este dublat de pierderea capacităţii de transfer a programelor normale de diferenţiere a liniilor celulare hematopoietice normale. Transformarea leucemică se poate produce la nivelul oricărui stadiu de diferenţiere hematopoietică, de la celulele stem multipotente la celulele precursoare diferenţiate pe o singură linie celulară. Producţia celulelor imature progenitoare şi precursoare (celule blastice) face parte din procesul hematopoietic normal, însă aceste celule constituie un procentaj redus din totalul celulelor (< 5%). Blaştii leucemici, celulele maligne, păstrează anumite caractere ale corespondenţilor lor celulari normali (antigene de suprafaţă, rearanjamente genice, caractere citochimice). Transformarea leucemică îşi are originea într-o clonă celulară unică. Originea clonală (teoria expansiunii clonale) este argumentată prin studiul izoenzimelor glucozo-6 fosfat dehidrogenazei (G6PD), al rearanjamentelor genelor pentru sinteza de imunoglobuline şi pentru receptorul celulei T (TCR), cât şi prin studiile citogenetice. Teoria expansiunii monoclonale este pusă în discuţie în cazul leucemiilor hibride, în care transformarea leucemică ar putea apărea concomitent la nivelul a două linii celulare diferite. În cazul leucemiilor acute limfoblastice situsul transformării leucemice este situat la nivelul liniei hematopoietice care ia naştere din celula CFU-L (colony forming unit lymphoid). În LANL leucemizarea se poate produce la orice nivel al hematopoiezei por-

nind de la celula progenitoare CFU-GEMM (colony forming granulocyte, erythroid, megakarocyte and macrophage), însă o serie de studii efectuate în cazurile de LANL la copil indică implicarea în mod curent a celulelor liniei granulocitare sau mai rar a celulei CFU-GM (colony forming unit – granulocyte macrophage). Aşa cum procesul hematopoietic normal se află sub controlul unor glicoproteine numite factori de creştere şi/sau diferenţiere, proliferarea blaştilor leucemici necesită activitatea unor factori de creştere (FC). Producţia autocrină de factori de creştere de către celula blastică poate constitui, în unele subtipuri leucemice, un eveniment patogenic esenţial. Hiperexpresia genelor FC la nivelul blaştilor leucemici ar putea fi indusă de apariţia rearanjamentelor cromozomiale. Totuşi, studiile efectuate pe modele animale au demonstrat că hiperactivitatea FC poate fi responsabilă de hiperproliferare, dar este insuficientă pentru transformarea leucemică. În LANL, anumite studii au demonstrat că principalul eveniment leucemogenic este reprezentat de blocajul diferenţierii progenitorilor şi precursorilor mieloizi, în timp ce cinetica creşterii celulare anormale constituie un eveniment secundar. Studiile actuale de biologie moleculară evidenţiază două mecanisme patogenice importante care induc transformarea leucemică, respectiv activarea protooncogenelor sau apariţia unei fuziuni genice cu proprietăţi oncogenice şi pierderea sau inactivarea genelor supresoare tumorale (antioncogene). Prin aceste mecanisme se poate realiza hiperproliferarea, blocarea diferenţierii celulare normale sau inhibiţia programelor de moarte celulară (apoptoza). Activarea protooncogenelor este rezultatul fie al unei mutaţii structurale, fie al amplificării genice sau al supraexpresiei genice. Oncogenele care par a juca un rol direct în leucemogeneză sunt reprezentate de: c-myc, c-myb, c-kit, c-ras. Oncogenele c-myc şi c-myb codează sinteza unor factori transcripţionali nucleari, a căror funcţie este asociată cu proliferarea celulară, în timp ce gena c-kit intervine în sinteza unui receptor tirozin kinază cu importanţă particulară în dezvoltarea celulelor hematopoietice. Expresia aberantă a genei c-myc a fost detectată în leucemia acută mieloblastică (LAM) şi în LAL cu celule Burkitt. Activarea oncogenei c-myc în cursul translocaţiei (8;14), t(2;8) şi t(8;22), caracteristice LAL Burkitt este bine documentată. Gena myc este situată pe cromozomul 8. În cursul translocaţiei 8;14 gena c-myc este juxtapusă în locusul genei IgH (cromozom 14). Această translocare într-un locus hiperactiv provoacă o dereglare a expresiei genice normale. Pe de altă parte, în cursul acestei translocaţii, punctul de ruptură al genei c-myc este situat la nivelul primului exon. „Decapitarea" exonului 1, responsabil de blocarea elongaţiei transcripţionale, produce dereglarea transcripţiei şi translaţiei genei şi determină pierderea reglării negative a expresiei genei în faza G0. Astfel se produc nivele ridicate ale c-myc în interfază, ceea ce conferă celulei un potenţial proliferativ ridicat. Oncogena c-myb, localizată pe cromozomul 6q-, joacă un rol important în proliferarea celulelor hematopoietice şi probabil în diferenţierea lor. Expresia aberantă a acestei oncogene a fost demonstrată în LAM, în leucemia mieloidă cronică, în sindromul 6q-, cât şi în LAL. Supraexpresia oncogenei c-kit a fost detectată în LAM, eritroleucemie şi mai rar în LAL. Mutaţii ale codonului 12,13,61 al genei RAS au fost identificate în LAM, sindroame mielodisplazice sau în anumite stări preleucemice. Cel mai frecvent, mutaţiile genei RAS au fost descrise în formele M4 şi M5 de LANL şi în leucemia mielomonocitară cronică. Protooncogena c-abl, omolog celular al v-abl (Abelson murine leukemia virus), este situată pe cromozomul 9 (9q34) şi codifică sinteza unei protein kinaze specifice. În cursul translocaţiei (9;22), numită şi cromozom Philadelphia, c-abl este juxtapusă cu gena bcr (breakpoint cluster region) de pe cromozomul 22, dând naştere unei gene de fuziune bcr-abl care induce sinteza unei protein kinaze cu greutate moleculară 210 kd (P210). Proteina 210 joacă un rol major în hiperproliferarea celulară în formele de leucemie mieloidă cronică. Cromozomul Ph1 întâlnit în anumite forme de LAL la copil este diferit de cel din LMC. Gena de fuziune bcr-abl în LAL codifică sinteza unei proteine cu greutate moleculară 185 kd. În cazurile de leucemie promielocitară acută, în cursul translocaţiei specifice (15;17) se produce fuziunea genelor PML (locusul myl) şi RARα (gena care codifică sinteza receptorilor α pentru acidul retinoic). Proteina creată de această nouă genă de fuziune PML-RARα este incapabilă să răspundă la doze fiziologice de acid retinoic, realizându-se astfel blocajul diferenţierii liniei mieloide la stadiul de promielocit. Administrarea acidului trans-retinoic în doze farmacologice poate produce deblocarea diferenţierii liniei mieloide, având implicaţii terapeutice deosebite în tratamentul acestei forme de LANL. Gena ALL-1

(numită şi HRX sau MLL) localizată pe 11q23 este produsă în cursul rearanjamentelor genice care apar la nivelul regiunii 11q23, fiind descrisă în leucemiile sugarului sau în formele secundare de leucemie acută (LAL sau LAM) care survin după tratamentul cu inhibitori de topoizomerază II. Gena ALL-1 codifică sinteza unor factori transcripţionali şi pare a fi implicată în leucemogeneză. Inactivarea genelor supresoare tumorale, numite şi antioncogene, sau deleţia lor ar putea juca un rol esenţial în leucemogeneză. Gena P53, descrisă de Lane în 1992 ca „paznic al genomului celular", este considerată o puternică antioncogenă. Ea codifică o proteină cu rol în stoparea diviziunii celulare când ADN-ul este lezat. Dacă leziunea ADN-ului celular este severă sunt declanşate programele de moarte celulară. Anumite studii au sugerat că P53 intervine în reglarea apoptozei; inactivarea sau pierderea genei P53 (sindromul Li-Fraumeni) ar conduce la blocarea apoptozei, ceea ce constituie o premisă a hiperproliferării şi transformării maligne. Acest mecanism patogenic este susţinut de o serie de alte studii de biologie moleculară care demonstrează rolul unor oncogene celulare în blocarea apoptozei. Un puternic agent antiapoptotic este oncogena bcl 2, a cărei oncoproteină blochează moartea celulară atât în liniile mieloide, cât şi în celulele limfoide T. Pierderea funcţiilor ambelor alele P53 prin deleţie sau mutaţii a fost raportată şi în cursul LAM. Mutaţiile genei P53 pot fi considerate evenimente leucemogenice relativ tardive comparativ cu o serie de mutaţii germinale, cum ar fi pierderea genei NF-1, la bolnavii cu neurofibromatoză tipul 1. Deleţia NF-1 induce hiperexpresia genelor RAS şi este asociată cu apariţia sindroamelor mieloproliferative sau a leucemiei acute. În cadrul LAL cu celule ale liniei T sau B a fost descrisă deleţia genei supresoare tumorale P16. De asemenea, pierderea unei alele a cromozomului 7 (monosomia 7) şi deleţia cromozomului 5 (sindromul 5q) sunt asociate în mod curent cu apariţia leucemiei mieloide.

Clasificare. Criteriile de clasificare includ variate metode, utilizate în egală măsură pentru caracterizarea celulelor blastice, respectiv studiul morfologic şi citochimic, markerii biochimici citoplasmatici, imunomarkerii de suprafaţă. Multe dintre aceste metode sunt necesare atât pentru identificarea subtipurilor sau tipurilor de leucemie, cât şi ca factori de prognostic. Analiza completă a blaştilor leucemici a permis corelaţia cu anumite trăsături clinice particulare.

• *Analiza morfologică şi citochimică.* Analiza morfologică este un criteriu clasic fundamental atât pentru diagnosticul de leucemie, cât şi pentru stabilirea tipului leucemic. Examenul microscopic al frotiului de sânge periferic şi al măduvei osoase, utilizând coloraţiile standard May-Grünwald Giemsa, Wright-Giemsa sau metoda Romanowsky, constituie baza diagnosticului morfologic de leucemie. Diferenţierea morfologică între blastul limfoid şi mieloid este prezentată în tabelul 14.I.

TABELUL 14.I

CARACTERE MORFOLOGICE ALE BLAŞTILOR LEUCEMICI

Caractere	*Limfoblast*	*Mieloblast*
Mărimea celulei	10-20 μm	14-20 μm
Nucleu		
Formă	rotund/oval/incizat	rotund/ovalar
Cromatină	omogenă	neomogenă, spongioasă
Nucleoli	0-2 sau nedistincţi	2-5 distincţi
Membrana nucleară	regulată	neregulată
Raport nucleo-citoplasmatic	crescut	scăzut
Citoplasmă		
Culoare	albastră	albastru cenuşiu
Cantitate	redusă	mai abundentă
Corpii Auer	absenţi	prezenţi

Pe frotiu, limfoblaştii apar ca nişte celule cu diametrul mai redus (10-20 μm), cu citoplasma bazofilă, cantitativ redusă, fără granulaţii, cu un inel perinuclear mai clar. Nucleul este rotund ovalar, uneori incizat, cu nucleoli nedistincţi sau slab vizibili. În contrast, mieloblaştii au raportul nucleocitoplasmatic mai scăzut, cu nucleoli vizibili. Citoplasma mieloblastului este mai abundentă, conţine granulaţii şi bastonaşe azurofile patognomonice (corpi Auer). În anumite cazuri aspectul morfologic poate genera dificultăţi de diagnostic. Varianta M0 a LANL poate fi caracterizată morfologic prin prezenţa unor mieloblaşti mici (micromieloblaşti) fără granulaţii sau corpi Auer vizibili, imposibil de distins morfologic de limfoblaşti. Aspectul limfoblaştilor L2 este asemănător mieloblaştilor M1. Megacarioblastul (LANL M7) poate fi uşor confundat cu limfoblastul L1. O situaţie particulară care poate genera confuzie diagnostică este reprezentată de tipul de LAL cu granulaţii intracitoplasmatice. Caracterele acestor granulaţii sunt

însă net diferite de granulaţiile seriei mieloide. La coloraţia Romanowsky granulele limfoblastice au aspecte variabile (azurofile, roşu întunecat sau necolorabile), iar analiza ultrastructurală a demonstrat că ele reprezintă resturi de organite sau imunoproteine învelite de reticul endoplasmatic. Datorită dificultăţilor şi capcanelor de diagnostic morfologic, studiul citochimic reprezintă un criteriu esenţial pentru diferenţierea limfoblaştilor de blaştii din LANL (tabelul 14.II).

raze este pozitivă în linia mieloblastică şi negativă în linia limfoblastică. Reacţia pozitivă pentru fosfataza acidă este considerată caracteristică pentru linia celulară T şi poate fi pozitivă în LAL cu granulaţii intracitoplasmatice. Dacă aceste granulaţii au conţinut lipidic reacţia Negru Sudan este pozitivă. În cazuri rare, în care aspectul morfocitochimic nu permite diferenţierea între limfoblast şi nonlimfoblast, blastul leucemic este considerat nediferenţiat citochimic.

TABELUL 14.II

REACŢII CITOCHIMICE ÎN LEUCEMII ACUTE

Reacţii de culoare	*LAL*	*LAM*	*LAMM*	*EL*	*LA Mega*
Neenzimatice					
PAS	intens P granulară	N/slab P	N/slab P granulaţie fină	intens P granulară	P/N
Negru Sudan	N	P	P	P	N
Enzimatice					
Peroxidaze	N	P	uzual N	P	N
Fosfataze alcaline	N	↓	↑	N/↑	–
Esteraze					
Naphtol-As-D cloro-acetat	N	P	N	N	–
Naphtol As-D acetat	N/P slab	P neinhibat de fluorid	P intens inhibat de fluorid	P slab	P/N
aNaphtil acetat	N	N	P intens	P intens	P/N
Fosfatază acidă	P (LAL T)	N	N	N	P

LAL = leucemie acută limfoblastică; LAM = leucemie acută mieloblastică; LAMM = LA mielomonocitară; LAMega = LA megacarioblastică; EL = eritroleucemie; P = pozitiv, N = negativ.

În peste 80% dintre cazurile de LAL limfoblaştii au reacţia PAS (Periodic Acid Schiff) pozitivă datorită conţinutului crescut de glicogen. Mieloblaştii au reacţia PAS-negativă sau uneori slab pozitivă (niciodată intens pozitivă). Reacţiile enzimatice pentru enzimele granulare (exemplu Negru Sudan) sunt, în general, dar nu întotdeauna negative în limfoblaşti şi pozitive pentru mieloblaşti. În anumite situaţii particulare (exemplu, varianta M0 LANL), în care reacţia pentru mieloperoxidază (MPO) este negativă, se poate utiliza tehnica cu anticorpi monoclonali pentru detecţia MPO, prin care pot fi detectate lanţurile α, cât şi forma de proenzimă inactivă. Reacţia MPO pozitivă, conform criteriilor FAB (French-American-British) este considerată când activitatea enzimatică atinge pragul minim de 3%. Mai recent, Pui şi colab. au demonstrat că nivelele de activitate cuprinse între 4% şi 15% sunt asociate frecvent cu markeri limfoizi, fiind astfel considerate un caracter de linie mixtă. Nivelul de activitate MPO peste 15% ar putea fi un marker sigur pentru linia mieloidă. Reacţia pentru este-

Pe baza aspectelor morfologice, grupul de cooperare FAB clasifică leucemia acută limfoblastică în trei tipuri: L1, L2, L3. Caracterele morfologice ale celor trei tipuri sunt redate în tabelul 14.III.

Tipul L1 este cel mai frecvent tip de LAL la copil (84% dintre cazurile de LAL), tipul L2 apare cu o incidenţă de 14%, iar tipul L3 este rar (1-2%). Tipul L1 este caracteristic formei comune de LAL la copil. Tipul L2 asociază frecvent trăsături citogenetice cu prognostic peiorativ. Limfoblaştii L3 corespund imunofenotipic celulelor B mature, fiind similari celulelor din limfomul Burkitt. Actual, LAL L3 şi limfomul Burkitt sunt considerate aspecte clinice diferite ale unei boli unice (boala malignă cu celule B). Au fost raportate şi variante morfologice, cum ar fi celulele blastice cu aspect de „mâner de oglindă" atât în cazurile de LAL cu celule ale liniei B, cât şi în LAL cu celule T, dar fără semnificaţie prognostică. Aşa cum rezultă din anumite studii clinice, inclusiv din experienţa noastră, există şi forme morfotipice particulare de LAL cu caractere intricate

TABELUL 14.III

CLASIFICAREA MORFOLOGICĂ LAL (FAB)

Trăsături citologice	*L1*	*L2*	*L3*
Mărimea celulei	mică	mare, heterogenă	mare, moderat heterogenă
Cromatina nucleară	omogenă	variabilă, heterogenă	fin granulară, omogenă
Forma nucleului	regulată , ocazional incizat sau dantelat	incizat sau dantelat	regulată, rotund, ovalară
Nucleolii	invizibili slab vizibili	vizibili , mari	veziculoşi, multipli
Cantitatea citoplasmei	redusă	variabilă, moderat abundentă	moderat abundentă
Bazofilia citoplasmei	slabă, moderată	variabilă	intensă
Vacuolizarea citoplasmei	variabilă	variabilă	intensă

L1/L2, a căror semnificaţie prognostică este dificil de stabilit, ţinând cont de raritatea cazurilor înregistrate. Clasificarea morfologică a LAL tinde să fie înlocuită cu clasificarea imunologică considerată adecvată pentru stabilirea conduitei terapeutice şi a prognosticului. În schimb, clasificarea morfologică a leucemiilor acute nonlimfoblastice (LANL), stabilită de grupul FAB îşi conservă importanţa şi actualitatea. Grupul FAB stabileşte opt tipuri de LANL, prezentate în tabelul 14.IV.

Tipul M0 se caracterizează prin prezenţa celulelor blastice cu diferenţiere mieloidă minimă şi cu morfologie similară limfoblaştilor L2. Markerii citochimici caracteristici liniei mieloide sunt absenţi (MPO, Negru Sudan, esteraze), însă markerii mieloizi imunologici sunt prezenţi. Blaştii sunt Tdt pozitivi (terminal-dezoxinucleotidil transferaza). Tipul M1 poate fi confundat morfologic în egală măsură cu tipul L2 LAL deoarece mieloblaştii sunt slab diferenţiaţi, însă reacţiile MPO şi Negru Sudan pot fi pozitive. Tipul M3 este caracterizat prin promieloblaşti care conţin granulaţii intracitoplasmatice vizibile (varianta hipergranulară a leucemiei acute promieloblastice) şi asociază frecvent hiperleucocitoză şi coagulopatie. Prognosticul este sever, în special la debutul tratamentului de inducţie, deoarece distrugerea rapidă şi masivă a blaştilor antrenează apariţia sindromului de coagulare diseminată intravasculară, cu evoluţie frecvent fatală. Varianta microgranulară sau hipogranulară a leucemiei acute promieloblastice asociază celule bilobate sau multilobate, citoplasmă săracă în granulaţii (granulaţii mici sau absente). Promielocitele hipergranulare sunt rare. Tipurile M4 şi M5 sunt frecvente la copii sub 2 ani şi asociază în mod particu-

TABELUL 14.IV

CLASIFICAREA LANL LA COPIL DUPĂ CRITERIILE FAB (French-American-British)

Tip FAB	*Incidenţă (%)*	*Trăsături caracteristice*	*Trăsături particulare asociate*
M0	2	blaşti agranulaţi, cu diferenţiere mieloidă minimă, reacţia mieloidă şi Negru Sudan negative, expresia cel puţin a unui antigen mieloid (ex. CD13,CD33)	expresia frecventă a CD34 şi a enzimei Tdt
M1	10-18	mieloblaşti slab diferenţiaţi, ocazional corpii Auer vizibili	
M2	27-29	mieloblaşti diferenţiaţi (<20% monoblaşti), corpii Auer proeminenţi	mieloblastoma (în special orbitară)
M3	5-8	promielocite hipergranulare, corpii Auer prezenţi	coagulare intravasculară diseminată
M3V	2	variantă M3, promielocite cu granulaţii rare sau absente, corpii Auer rari	
M4	16-25	mieloblaşti şi monoblaşti (domină monoblaştii: 20-80%)	leucemia sugarului (frecvent extramedulară)
M4E0		variantă M4 cu peste 5% eozinofile anormale în măduvă	
M5	13-22	M5a:subtip cu dominanţa monoblaştilor (peste 80% din celulele leucemice) M5b:subtip cu <80% monoblaşti din totalul celulelor leucemice	leucemie extramedulară la sugar, leucemii secundare după epipodofilotoxine
M6	1-3	eritroleucemie	
M7	4-8	megacarioblaşti şi fibroză medulară	sindrom Down

lar hiperblastoză periferică ca şi o incidenţă crescută a leucemiei extramedulare. Recent a fost descris un subtip leucemic particular, respectiv LANL cu eritrofagocitoză, caracterizat prin morfologie M4 sau M5, eritrofagocitoză, fibrinoliză, prezenţa translocaţiei 8;16 (p11p13) şi prognostic rezervat. Tipul M7 (leucemia acută megacarioblastică) este cel mai frecvent tip de LANL care apare la copii cu sindrom Down, în special sub vârsta de 3 ani. Invazia medulară cu megacarioblaşti (peste 30%) este asociată frecvent cu mielofibroza extensivă şi megacariocite anormale în sângele periferic. Megacarioblaştii se caracterizează ultrastructural, la microscopie electronică, prin prezenţa de granule care conţin peroxidază. Reacţia pentru peroxidaza plachetară este pozitivă la nivelul membranei nucleare sau la nivelul reticulului endoplasmic. Din punct de vedere imunofenotipic, megacarioblaştii sunt CD41, CD42, CD61 pozitivi.

• *Markerii biochimici.* Prin studiul biochimic al celulei limfoblastice au fost izolaţi mai mulţi markeri importanţi pentru evaluarea diagnostică: terminal-dezoxinucleotidil transferaza (Tdt), hexozaminidaza, N-alcalin fosfataza şi 3 enzime ale căii purinelor, respectiv purin–nucleozid fosforilaza, 5'-nucleotidaza, adenozin deaminaza. Majoritatea limfoblaştilor posedă receptori citoplasmatici pentru glucocorticoizi. Enzima Tdt este o ADN-polimerază, prezentă în mod normal în stadiile de diferenţiere ale celulelor T şi B, fiind absentă în celula B matură. Activitatea acestei enzime nucleare este considerată specifică pentru linia limfoblastică, fiind un marker biochimic util pentru diferenţierea LAL de LANL. Au fost descrise însă şi cazuri particulare de LANL Tdt+. Expresia enzimei Tdt în LANL poate constitui o trăsătură mixtă, hibridă. Enzima adenozin deaminaza (ADA) este considerată un marker specific pentru leucemiile limfoblastice cu celule T, comparativ cu leucemiile liniei B. Limfoblaştii T sunt caracterizaţi prin creşterea activităţii ADA şi scăderea activităţii enzimei 5'-nucleotidază. Determinarea lizozimului urinar şi a esterazelor serice poate constitui un criteriu de diferenţiere între diferitele tipuri de LANL, în special când există dificultăţi între tipurile M4, M5 şi M2.

• *Analiza imunofenotipului.* Studiul imunomarkerilor de suprafaţă are importanţă majoră pentru diferenţierea LAL de LANL, deoarece în aproape 20% dintre cazurile de LANL analiza morfocitochimică este neconcludentă. În cazurile de LAL imunofenotipul blaştilor conferă semnificaţie prognostică şi stă la baza clasificării imunologice actuale. În conformitate cu modelul actual al leucemogenezei, blaştii leucemici, care reprezintă o deviaţie clonală a celulelor hematopoietice normale, ar trebui să conserve o „fidelitate" fenotipică completă în raport cu precursorul normal. Acest sincronism de linie celulară se reflectă în conservarea antigenelor şi rearanjamentelor genice. Fenotipul imun al celulelor blastice reflectă în mare proporţie fenotipul celulei normale din care provine. Descoperirea şi utilizarea anticorpilor monoclonali (AcMo) în tehnica de imunofenotipare a condus la posibilitatea identificării antigenelor de suprafaţă, care au fost reunite în peste 70 clase de diferenţiere (CD). Imunomarkerii relativ specifici pentru linia mielomonocitară sunt reprezentaţi de CD33, CD13, CD15, CD11b, CD14 şi CD36. Aceşti markeri apar în peste 90% dintre cazurile de LANL şi într-un procent de 5-15% dintre cazurile de LAL. Relaţia dintre markerii imunologici de suprafaţă şi tipurile FAB de LANL este redată în tabelul 14.V.

Clasificarea imunofenotipică în LANL nu are semnificaţie prognostică şi nu influenţează decizia terapeutică. Imunomarkerii caracteristici liniei limfoblastice sunt redaţi în tabelul 14.VI.

Un marker important pentru diferenţierea LAL cu celule ale liniei B de LAL T este antigenul de histocompatibilitate HLA-DR. LAL cu celule B precursoare şi cu celule B mature sunt HLA-DR+ în contrast cu LAL T, care sunt HLA-DR-. Imunomarkerii caracteristici pentru LAL cu celule B sunt: CD19, CD22, CD20, CD21. Markerul CD10, numit anterior CALLA

TABELUL 14.V

IMUNOMARKERII DE SUPRAFAŢĂ RELATIV SPECIFICI TIPURILOR FAB DE LANL

Tip FAB	*CD33*	*CD34*	*CD15*	*CD14*	*CD13*	*CD11b*	*HLA-DR*	*Glicoforin*	*CD41;42;61*
M1/M2	+	+	+				+		
M3/M3V		+	+		+	+			
M4/M5	+	+	+	+	+	+	+		
M6	+	+			+		+	+	
M7	+	+			+		+		+
M0	+	+			+				

TABELUL 14.VI

IMUNOMARKERII DE SUPRAFAŢĂ UTILIZAŢI PENTRU DIFERENŢIEREA LIMFOBLAŞTILOR

Clasa imunomarkerilor	*Celulă corespondentă*
CD1	timocit stadiul II , monocit
CD2	pan-T
CD3	timocit stadiul III , celulă T periferică
CD4	T-helper
CD5,CD7	pan-T
CD8	T supresoare, citotoxică
CD10 (CALLA)	linia B, linia T (inconstant)
CD19	pan-B
CD20,21,22,23	subset celule B
CD24	B matur, granulocit
CD25	B matur, T (ocazional)
CD79a	celula pre-pre-B

(Common Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen), este detectat în 90% dintre LAL cu celule ale liniei B şi în 10% până la 27% dintre cazurile de LAL cu celule T. Expresivitatea acestui marker pare a fi corelată cu celulele Tdt+, el fiind în mod egal absent în limfocitele B şi T mature. Prezenţa antigenului CD10 conferă LAL un prognostic mai bun. Imunomarkerii caracteristici pentru LAL cu celule T sunt reprezentaţi de CD7, CD2, CD1, CD4, CD8 şi complexul molecular TCR-CD3 (receptorul celulelor T). Antigenul CD7 a fost descris în 6,5% până la 12% dintre LA mieloblastice, iar expresia antigenului CD2 este pozitivă în 16% dintre LANL. Markerul CD5, relativ caracteristic liniei T poate fi exprimat şi de o subpopulaţie de celule B (celule B tonsilare). Recent au fost descrise cazuri de LAL CD5+, CD72+.

• *Rearanjamentele genice.* Detectarea rearanjamentelor genelor care codifică sinteza intracelulară a imunoglobulinelor şi a receptorului celular T constituie un progres remarcabil în studiul celulei blastice. Rearanjamentele genelor (Rg) care controlează sinteza lanţurilor uşoare (IgL) şi a lanţurilor grele de imunoglobuline (IgH) sunt specifice liniei celulare B; secvenţa recombinărilor corespunde unui anumit stadiu de citodiferenţiere. Stadiile celulare timpurii, respectiv celula pre-B, posedă Rg IgH şi sintetizează exclusiv lanţuri grele mu intracitoplasmatice (cIgμ). Într-un stadiu mai avansat (celula pre-B tranzitională) apar rearanjamente ale genelor care codifică sinteza lanţurilor uşoare K şi λ, celula prezentând lanţuri K/λ intracitoplasmatice, iar la nivelul celulelor B mature recombinările genice produc imunoglobuline de suprafaţă (sIg) de tip IgM (B imatur) şi IgM/IgD (B matur).

Linia celulară T exprimă pe suprafaţa celulelor un complex molecular specific CD3- Ti. Porţiunea Ti este receptorul celulelor T (TCR), un heterodimer αβ sau γδ. Sinteza lanţurilor α,β,γ,δ -TCR este controlată de gene asemănătoare genelor Ig, formate din subunităţi V-D-J şi regiuni C care realizează recombinări secvenţiale productive. Detecţia unor Rg specifice la nivelul celulei maligne este utilă în special în formele de LA nediferenţiate citomorfologic şi imunologic, în cursul recăderii pentru identificarea infidelităţii clonale.

• *Clasificarea imunologică.* În contrast cu LANL, în care tehnica imunofenotipării are un interes limitat, în cazurile de LAL analiza imunologică combinată cu studiul Rg a condus la identificarea unor subtipuri leucemice distincte cu importanţă prognostică şi terapeutică particulară. În egală măsură au fost izolate leucemiile mixte (hibride) ca tipuri leucemice distincte. Subclasele imunologice ale leucemiei acute limfoblastice sunt prezentate în tabelul 14.VII.

TABELUL 14.VII

SUBCLASE IMUNOLOGICE IN LAL LA COPIL

Tip imunologic	*Markeri caracteristici*	*Incidenţă (%)*
celule pre-pre-B (celule pre-B μ -)	cCD22, CD19, CD22, CD79a, cIg(μ)-,sIg-	60-70
celule pre-B0 (cu lanţuri μ)	cIgμ+	15-20
celule pre-B de tranziţie	cIgμ+; sIg+/-; sIgL-	4-5
celule B mature	sIg+; sIgk / λ+	1-3
celule T	cCD3, CD7+, CD2+, CD5+	15-20

Leucemiile mixte (hibride): formele leucemice caracterizate prin coexistenţa a două populaţii de celule blastice sau prin apariţia de celule blastice „infidele" în raport cu precursorii normali sunt considerate leucemii hibride.

Clasic, au fost descrise trei tipuri distincte de leucemie hibridă, respectiv: forma bifenotipică, caracterizată prin coexistenţa pe aceeaşi celulă a markerilor limfoizi şi mieloizi sau a liniei limfoide T şi B, forma biclonală (bilineală), în care apar două populaţii de celule blastice distincte şi forma cu schimbarea liniei în cursul recăderii. Studiile actuale au demonstrat faptul că leucemiile hibride reprezintă

un grup extrem de heterogen, astfel încât, în funcţie de complexitatea analizei markerilor celulari, incidenţa lor variază în limite largi între 5% şi 25% din toate leucemiile copilului. Analiza imunomarkerilor şi a recombinărilor genice a dovedit că procentul trăsăturilor de linie mixtă este crescut în LANL comparativ cu LAL. Cele mai frecvente tipuri de translocaţii care apar în cazurile cu leucemie mixtă sunt t(4;11) şi t(9;22). Leucemia cu t(4;11) constituie o variantă distinctă de leucemie. Au fost elaborate două modele patogenice care ar putea explica producerea clonelor maligne „infidele", şi anume infidelitatea lineală şi „promiscuitatea lineală". Recent au fost izolate o serie de subtipuri leucemice mixte distincte: leucemia acută CD7+, CD4-, CD8-, LAL CD2+, CD19+ LANL cu trăsături limfoide T, leucemia acută cu t(4;11). Subtipul LA CD7+ CD4- CD8-, descris de Kurtzburg, este încadrat şi în grupul leucemiilor acute nediferenţiate (V), fiind caracterizat prin frecvenţa crescută a limfadenopatiilor masive mediastinale sau/şi a invaziei timice, a leucemiei SNC la debut şi a infiltraţiei tegumentare. Leucemia acută cu translocaţie 4;11 apare în mod particular la vârstă mică, sub 2 ani, în special la sugar, fiind cunoscută în literatură sub denumirea de LAL a sugarului. A fost descrisă şi în perioada neonatală. Pe plan clinic domină un sindrom tumoral important asociat cu hiperleucocitoză şi mai rar cu sindrom de coagulare diseminată intravasculară. Studiul markerilor celulari arată caractere de linie mixtă prin coexpresia frecventă a antigenelor limfoide şi mielomonocitare. Prognosticul leucemiilor hibride este de regulă sever, fiind legat de dificultatea alegerii programului terapeutic şi de rezistenţa blastică la chimioterapie.

Leucemia acută nediferenţiată: considerată ca o formă inclasabilă, acest tip de leucemie are o incidenţă de sub 1% şi un prognostic sever în absenţa transplantului medular. Celula blastică nu poate fi clasificată morfocitochimic imunologic sau citogenetic. Originea clonală a celulei leucemice pare a fi un progenitor hematopoietic nediferenţiat sau slab diferenţiat. Au fost identificate 5 tipuri de leucemii acute nediferenţiate (LAN):

LAN tip I: absenţa oricărei diferenţieri limfoide sau mieloide (HLA-DR+/-; CD34+/-; Tdt-; MPO-)

LAN tip II: caracterizat prin evenimente de diferenţiere timpurie limfoidă (HLA-DR+/-; CD34+/-; Tdt+; MPO-)

LAN tip III: caracterizat prin evenimente de diferenţiere timpurie mieloidă (HLA-DR+/-; CD34+/-; Tdt-; MPO+)

LAN tip IV: caracterizat prin diferenţiere timpurie pe linia limfoidă şi mieloidă (HLA-DR+/-; CD34+/-; Tdt+; MPO+)

LAN tip V: LA CD7, CD4-, CD8-.

Genetică. Modificările cromozomiale ale blaştilor leucemici, detectate prin tehnica bandării cromozomiale standard sau cu rezoluţie înaltă, precum şi anomaliile genetice moleculare identificate prin metode de biologie moleculară (hibridizare in situ prin fluorescenţă, reacţia de amplificare polimerazică în lanţ, analiza prin restricţie enzimatică endonucleazică) constituie argumente importante ale rolului mecanismelor genetice în leucemogeneză. Pe de altă parte, investigaţia citogenetică are o importanţă practică particulară atât ca parte componentă a diagnosticului, cât şi în orientarea terapeutică şi prognostică. Multe dintre anomaliile citogenetice ale celulelor blastice sunt corelate cu anumite trăsături clinice morfologice şi imunofenotipice, realizând veritabile subtipuri leucemice. Anomaliile genetice blastice au o incidenţă crescută, fiind detectate în peste 90% dintre cazurile de leucemie acută la copil. Mecanismele responsabile nu sunt încă elucidate, fiind incriminate existenţa situsurilor fragile în punctul de ruptură cromozomială sau erorile transcripţionale care apar în procesul de recombinare genetică.

Anomalii citogenetice în LAL. Anomaliile citogenetice recurente care apar în LAL şi semnificaţia lor prognostică este prezentată în tabelul 14.VIII. În cursul anumitor translocaţii se realizează o serie de rearanjamente sau fuziuni genice cu importanţă prognostică particulară. Translocaţia 12;21 asociază fuziunea genică TEL/AML1 (numită şi ETV6/CBFA2) care constituie un factor de prognostic favorabil. Fuziunea genică E2A/PBX1 este particulară translocaţiei 1;19. Prezenţa dic (9;12) asociază o rată de supravieţuire la 5 ani de aproape 90%. Rearanjamentul genic TAL1 (SCL) sau deleţia TAL1 apar frecvent în cursul translocaţiei 1;14 şi constituie o trăsătură peiorativă. Regiunea 11q23 (t(4;11)) reprezintă peste 78% din rearanjamentele genice care apar în LA la sugar şi conţine gena MLL (fuziunea MLL/AF4). Prognosticul LA cu t(4;11), respectiv t(11;19) şi t(9;11) care asociază rearanjamente MLL, este sever.

Anomalii citogenetice în LANL. În cazurile de LANL, au fost descrise, ca şi în LAL, o serie de anomalii cromozomiale recurente, relativ specifice unui tip FAB, care au semnificaţie prognostică. Cele mai frecvente anomalii citogenetice (prezentate în tabelul

TABELUL 14.VIII

ANOMALII CROMOZOMIALE RECURENTE ÎN LAL

Anomalie genetică	*Trăsături particulare asociate*	*Supravieţuire fără recidivă la 5 ani (%)*	*Prognostic*	*Incidenţă (%)*
hiperdiploidie	precursor celular B,L1	80-90	favorabil	27-40
hipodiploidie	L2	20-30	defavorabil/sever	< 3
cariotip-cvasi haploid	L2	–	sever	< 0,5
t(8;14)(q24;q32) t(2;8) şi t(8;22)	L3 (celulă Burkitt)	80-90	favorabil	< 3
t(12;21)(p12;q22)	LAL cu precursor B	85-90	favorabil	20
t(1;19)(q23;p13)	celulă pre-B	75-80	favorabil	< 7
t(5;14)(q31;q32)	hipereozinofilie	?	relativ bun	< 1
del 9 (9p) şi dic (9;12)		90	favorabil	< 10
t(1;14)(p34;q11)	LAL T,CD10-	< 30	defavorabil	< 8
t(10;14),t(7;11), t(11;14)	LAL T cu hiperleucocitoză	< 30	defavorabil	< 5
t(4;11)(q21;q23)	fenotip B, CD10-; LAL la sugar	< 20	sever	< 4
t(9;22)(q34;q11)	celule pre-pre-B	< 10	sever	< 6

14.IX) includ t(8;21), t(15;17), inv16, translocaţiile benzii 11q23 şi trisomia 8. O translocaţie cromozomială particulară a fost descrisă în tipul M7FAB, respectiv t(1;22). Monosomia sau deleţia cromozomilor 5 şi 7 apar mai frecvent în cazurile de LANL secundare sindroamelor mielodisplazice. Prin tehnici de biologie moleculară s-a demonstrat că multe dintre genele situate în punctele de ruptură cromozomială sunt factori transcripţionali. Astfel, în cursul translocaţiei 8;21 se realizează fuziunea genei AML1 (CR21) cu gena ETO (CR8). Gena AML1 codifică sinteza unui factor transcripţional nuclear sugerând implicarea în leucemogeneză. Peste 70% dintre tipurile M4 şi M5 asociază translocaţii în care este implicată banda 11q23, purtătoare a genei MLL, similar cu tipurile de LAL care apar la sugar şi copilul mic şi cu leucemiile secundare tratamentului cu inhibitori de topoizomerază II. Translocaţia 15;17 este specifică cazurilor de leucemie acută promieloblastică (M3) şi implică fuziunea genei RARα, care codifică proteina receptor pentru acidul retinoic, cu gena PML care codifică sinteza unei proteine nucleare.

Această fuziune genică are drept rezultat blocarea receptorilor pentru acidul retinoic şi implicit a diferenţierii şi maturaţiei celulare.

Manifestări clinice şi paraclinice. Leucemia acută este o boală originară în măduva hematopoietică, astfel încât manifestările clinice sunt determinate de supresia hematopoiezei normale prin infiltrarea măduvei (sindrom infiltrativ medular) şi de infiltraţia cu

TABELUL 14.IX

ANOMALII CROMOZOMIALE RECURENTE ÎN LANL LA COPIL

Tip FAB	*Anomalii cromozomiale*	*Gene*
M0	del5,del7	?
M2	t(8;21)(q22;q22)	AML1, ETO
M3	t(15;17)(q22;q21)	PML, RARα
M2,M4	t(6;9)(o23;q34)	DEK, CAN
M4E0	inv(16); t(16,16)(p13;q22)	SMMHC, CBFb
M4,M5	t(9;11)(p22;q23) t(10;11)(p12;q23); del 11 t(11;19)(q23;p13)	MLL MLL; AF10 MLL, ELL
M7	t(1;22)(p13;q13)	
LANL precedată de mielodisplazie	5q-,7q-,del 7, +8	

celule blastice a organelor şi ţesuturilor extramedulare (leucemie extramedulară).

Infiltraţia blastică medulară realizează o insuficienţă medulară cu pancitopenie periferică (anemie, trombocitopenie, neutropenie). Anemia este uzual normocitară, normocromă, caracterizată clinic prin paloare, anorexie, tahicardie, sufluri sistolice. Valorile hemoglobinei variază între 2,7g/dl şi 14g/dl (cifra medie: 7g/dl). Ocazional, datorită hematopoiezei de stres, pe frotiul realizat din sângele periferic apar hematii în picătură, în lacrimă şi celule roşii nucleate. Trombocitopenia este moderată, cu valori sub 50 000/mm^3 în peste 50% dintre cazuri şi antrenează apariţia sindromului hemoragic cutanat (peteşii,

echimoze, purpură) sau epistaxis şi gingivoragii. Hematuria şi menometroragia sunt rare. O trombocitopenie severă (<10 000/mm^3) apare în situaţii rare şi poate reflecta o coagulare intravasculară diseminată (CID). Sindromul CID cu manifestări clinice sau pur biologice constituie o manifestare relativ curentă în cazurile de leucemie acută promieloblastică (M3) la debut. Neutropenia favorizează apariţia infecţiei. Situsul infecţios la debut este în general unifocal (angină eritematoasă, pultacee, pneumonie, stomatită), mai rar multifocal (infecţie sistemică). În cazuri extrem de rare febra este de origine neinfecţioasă, fiind produsă prin infiltraţia mezencefalului. Angina ulceronecrotică, descrisă clasic ca o manifestare clinică caracteristică, apare rar în practica clinică. Numărul de leucocite variază de la leucopenie (forme numite în trecut „aleucemice") la hiperleucocitoză până la 1 milion/mm^3. Leucocitoza este legată de hiperblastoza periferică. Aproape 20% dintre leucemiile acute sunt forme hiperleucocitare (peste 100 000/mm^3). Leucemiile hiperleucocitare cu peste 200 000 blaşti/mm^3 prezintă riscul de leucostază. În formele de LANL riscul de leucostază este mai crescut comparativ cu LAL.

Morfologia blaştilor periferici nu reflectă întotdeauna statusul medular şi poate constitui o capcană diagnostică. În anumite situaţii în periferie pot fi detectaţi mieloblaşti, în timp ce la nivel medular infiltratul este limfoblastic. Acest aspect definit ca reacţie leucoeritroblastică poate apărea în cursul oricărui proces infiltrativ medular şi, din acest motiv, pentru un diagnostic corect este esenţial examenul frotiurilor obţinute din aspiratul medular. Frotiul medular evidenţiază o celularitate crescută, omogenă, pe seama infiltratului blastic, celulele hematopoietice normale sunt reduse cantitativ, iar stadiile intermediare de citodiferenţiere sunt absente (hiatus leucemic). În situaţia în care obţinerea aspiratului medular este dificilă (infarctizare, fibroză, necroză medulară) se recurge la biopsie osteomedulară.

Sindromul infiltrativ extramedular (leucemia extramedulară) poate afecta orice organ sau ţesut iar infiltraţia blastică poate fi aparentă clinic sau ocultă (decelabilă exclusiv histologic). Infiltraţia blastică ocultă reziduală (boala reziduală minimă) poate persista după obţinerea remisiunii la nivel medular sau în anumite organe, numite situsuri sanctuare, respectiv sistem nervos, rinichi, testicul şi polul anterior al ochiului. Apariţia focarelor leucemice reziduale în situsurile sanctuare pare a fi legată de penetrabilitatea scăzută a agenţilor chimioterapeutici la nivelul acestor ţesuturi.

Hepatosplenomegalia şi adenopatiile superficiale izolate constituie manifestări clinice relativ frecvente la debutul bolii. Adenopatiile mediastinale sunt corelate cu LAL cu celule T şi reprezintă de regulă o descoperire radiologică.

În cazuri mai rare, când volumul maselor mediastinale este important, se realizează compresia venei cave superioare (sindrom cav superior) şi a arborelui traheobronşic. Pe plan clinic sindromul cav superior determină grade variabile de insuficienţă respiratorie acută, turgescenţa jugularelor, edem „în pelerină", pletoră facială, tuse seacă şi voce bitonală prin compresia nervului laringian recurent. Infiltraţia leucemică a timusului realizează radiologic o masă mediastinală anterioară (fig. 14.1), fiind notată într-un procent de 10% dintre cazuri. Peste 95% dintre masele timice sunt corelate cu LAL cu celule T.

Fig. 14.1 – Imagine CT-scan mediastinal într-un caz de leucemie acută limfoblastică cu limfocite T, cu infiltraţia timusului.

Manifestările osteoarticulare apar în aproape 40% dintre cazurile nou diagnosticate, fiind mai frecvente în LAL comparativ cu LANL. Manifestarea clinică curentă este durerea osoasă difuză sau localizată juxtaarticular la nivelul metafizelor oaselor lungi. Manifestările articulare apar într-un procent redus de cazuri, fiind reprezentate de semne de artrită la nivelul articulaţiilor mari şi conduc frecvent la confuzia diagnostică cu reumatismul articular acut sau cu

artrita cronică juvenilă. Mecanismele prin care se realizează simptomatologia osteoarticulară pot fi multiple: infiltraţia blastică periostală, infarctizări osoase, expansiunea cavităţii medulare prin infiltrat blastic masiv. Modificările radiologice, localizate în mod curent la nivelul oaselor lungi în ariile de creştere rapidă pot fi sistematizate astfel: formare de ţesut osos subperiostal, osteoliză, demineralizare difuză, linii transverse metafizare cu densitate crescută, benzi clare transversale metafizare (semnul Bety-Vogt). Cu excepţia focarelor de osteonecroză, care sunt considerate un factor de prognostic peiorativ, restul modificărilor osoase sunt lipsite de semnificaţie prognostică.

Leucemia sistemului nervos central (SNC) are o incidenţă de 5% în cazurile de LAL nou diagnosticate şi aproape de 15% în LANL. Procentul recăderilor SNC la bolnavii trataţi cu protocoale chimioterapeutice agresive este estimat la 10-15% dintre cazuri. Din experienţa noastră au fost depistate şi cazuri de leucemie SNC cu expresie clinicobiologică latentă în primele 4 săptămâni de la debutul tratamentului de inducţie. Formele latente la debut au un prognostic sever. Marea majoritate a formelor de meningită leucemică sunt asimptomatice, astfel încât practicarea punctiei lombare este obligatorie la debutul bolii. Criteriul obligatoriu pentru diagnosticul de meningită leucemică este identificarea a minimum 5 celule blastice/μl de lichid cerebrospinal centrifugat. În cazuri mai rare au fost raportate manifestări neurologice polimorfe cu caracter difuz sau focal, respectiv semne de hipertensiune intracraniană (cefalee, vărsături, edem papilar, pareza nervilor cranieni VI, VII, redoare de ceafă) sau manifestări convulsivante. Infiltraţia parenchimului cerebral poate conduce la apariţia semnelor neurologice focale. Infiltraţia axului hipotalamohipofizar, excepţională, realizează polifagie, obezitate, diabet insipid. Leucoencefalopatia multifocală şi mielinoza pontină au fost descrise extrem de rar. Infiltratul leucemic epidural, descris în special în LANL, excepţional în LAL determină semne de compresie a măduvei spinale, respectiv dureri radiculare, pareză flască a membrelor inferioare, tulburări sfincteriene, sindrom Brown-Sequard. În aceste situaţii se impune examenul RMN (rezonanţă magnetică nucleară) la nivelul spinal.

Leucemia testiculară, ocultă sau manifestă clinic prin tumefacţie locală dureroasă este o modalitate rară de debut, fiind o cauză frecventă de recădere. Factorii de risc ai leucemiei SNC şi testiculare sunt reprezentaţi de imunofenotipul T, hiperleucocitoza iniţială peste 25 000/mm^3, prezenţa unui sindrom infiltrativ visceral important şi trombocitopenia sub 30 000/mm^3 (în special pentru leucemia testiculară). Infiltratul leucemic ovarian are o incidenţă extrem de redusă.

Leucemia renală, decelabilă prin nefromegalie evidenţiată echografic, apare în 18% dintre cazurile de LAL şi în rare cazuri de LANL. Priapismul este o manifestare clinică foarte rară în LAL la copil, fiind descris în cazurile cu hiperleucocitoză masivă.

Manifestările gastrointestinale sunt notate frecvent în cursul leucemiilor acute, fiind legate de hemoragie, infecţie sau de tratamentul antileucemic. Una dintre complicaţiile intestinale redutabile este enterocolita necrozantă, a cărei localizare comună este cecul (tiflita necrozantă).

Manifestările oculare raportate în peste 30% dintre cazuri sunt dominate de hemoragie retiniană şi edem papilar. Infiltraţia leucemică a retinei, coroidei, a nervului optic sau a camerei anterioare cu hipopion constituie situaţii rare.

Pancardita leucemică sau pericardita leucemică au fost raportate excepţional.

Infiltraţia blastică cutanată (leucemide) a fost descrisă în peste 50% dintre cazurile de leucemii congenitale în special în LANL, fiind o manifestare clinică excepţională la alte vârste. Hiperplazia gingivală este o manifestare clinică relativ caracteristică în tipurile M4-M5.

O manifestare clinică particulară a LANL este reprezentată de mieloblastomatoză. Mieloblastoamele, cunoscute şi sub numele de sarcoame granulocitare sau cloroame, sunt tumori solide formate din mieloblaşti, localizate în mod tipic la nivelul oaselor, în ţesuturile moi din regiunea capului şi gâtului, la nivelul orbitei sau în spaţiul epidural. Au fost descrise cazuri cu localizare mediastinală. Incidenţa lor este estimată la 5% dintre cazurile de LANL şi pot constitui o capcană de diagnostic.

Diagnostic pozitiv şi diferenţial. În aproape 90% dintre cazuri diagnosticul pozitiv se pune fără dificultate pe baza examenului de sânge periferic şi din aspiratul medular, corelat cu reacţiile citochimice, cu analiza imunofenotipului şi cu examenul citogenetic. Dificultatea diagnosticului tipului leucemic apare în special în cazurile de LANL M0 şi M7 (confuzie cu LAL) sau în formele de LAN tipul V (con-

fuzie cu LALT) şi în formele de leucemii mixte (hibride). Sarcomul granulocitar cu localizare mediastinală poate genera dificultăţi de diagnostic cu LALT. O criză blastică acută care apare în evoluţia unei leucemii mieloide cronice poate fi confundată cu LAL Ph1+.

Diferenţierea dintre LAL şi limfoamele maligne non-hodgkin stadiul IV (cu invazie medulară) se realizează pe baza procentului de blaşti din măduvă. Dacă procentul de blaşti este sub 25% din celularitatea medulară diagnosticul este de limfom limfoblastic, iar dacă invazia blastică medulară depăşeşte 25% se stabileşte diagnosticul de LAL T. În schimb, LAL cu celule B se diferenţiază de limfomul Burkitt prin invazie blastică medulară peste 90% şi prin absenţa maselor tumorale abdominale sau în sfera ORL.

Conform criteriilor FAB distincţia dintre LANL şi sindroamele mielodisplazice se bazează în egală măsură pe procentul blaştilor medulari. Un procent de peste 30% de celule blastice la nivel medular este considerat suficient pentru diagnosticul de LANL. O serie de dificultăţi de diagnostic pot apărea în cazul pancitopeniilor din evoluţia unei mielodisplazii cu măduvă hipoplazică sau în cursul aplaziilor medulare (preleucemice sau nonleucemice).

Clasic, diagnosticul unei aplazii preleucemice poate fi susţinut pe răspunsul favorabil la corticoterapie şi în special pe existenţa anomaliilor citogenetice în culturile medulare. Există o serie de argumente care susţin ideea conform căreia aplazia preleucemică ar putea fi considerată o formă particulară de leucemie lent proliferativă sau chiar nonproliferativă. O reacţie leucemoidă (leucoeritroblastică) în perioada neonatală, asociată bolii hemolitice prin incompatibilitate Rh, septicemiilor neonatale sau neuroblastomului poate simula tabloul clinic şi hematologic al unei leucemii congenitale. În perioada neonatală au fost descrise reacţii leucemoide tranzitorii (RLT) la copii cu trisomie 21, imposibil de distins clinicohematologic de o veritabilă leucemie congenitală. RLT constituie un sindrom proliferativ (mieloproliferativ în special), caracterizat prin sindrom tumoral important şi hiperleucocitoză, cu o evoluţie autolimitată. Au fost descrise şi RLT urmate de apariţia unei veritabile leucemii acute după un interval de timp.

O serie de dificultăţi de diagnostic diferenţial apar în cazul sindroamelor mononucleozice, în special în situaţia în care sunt asociate cu purpură trombocitopenică sau cu anemia hemolitică autoimună şi în cazul pancitopeniilor autoimune (sindrom Evans). Distincţia între formele de LAL cu manifestări articulare şi reumatism articular acut sau artrită cronică juvenilă constituie mai degrabă o capcană în evaluarea clinică iniţială decât o problemă de diagnostic diferenţial.

Evoluţie şi complicaţii. În absenţa tratamentului, evoluţia bolii este constant fatală, într-un interval de timp scurt. Obiectivul imediat al chimioterapiei de inducţie este obţinerea remisiunii complete (RC), definitivă prin dispariţia simptomatologiei clinice iniţiale, normalizarea hemogramei şi a medulogramei cu un procent de blaşti medulari sub 5%. Remisiunea parţială este definită prin persistenţa unor semne clinice şi/sau a unui procent de blaşti leucemici medulari între 5% şi 25%. Imposibilitatea obţinerii remisiunii după 2 cicluri de chimioterapie indică categoria foarte rară la copil a leucemiilor refractare. Persistenţa bolii reziduale minime medulare evidenţiată prin metoda PCR (polymerase chain reaction), în cursul remisiunii complete este un factor de prognostic nefavorabil.

Evoluţia postremisiune este cuantificată prin supravieţuirea fără evenimente (Event Free Survival, EFS). Un eveniment poate fi reprezentat de recădere, deces toxic sau infecţios. În LAL cu celule non-B şi în LANL o supravieţuire fără recidivă la 5 ani posttratament ar putea fi echivalată cu vindecarea, deoarece recăderea după acest interval este extrem de rară. În LAL cu celule B, tratate cu chimioterapie agresivă (protocolul LMB) vindecarea se poate afirma după un an de EFS de la oprirea tratamentului.

În pofida progreselor terapeutice remarcabile procentul global al recăderilor este de aproximativ 20% dintre cazuri. Recăderea poate fi izolată (medulară, SNC, gonade, polul anterior al ochiului) sau combinată. Recăderile care apar în intervalul cuprins între momentul primei remisiuni şi primele 6 luni de la oprirea tratamentului sunt considerate recăderi precoce. Şansele de supravieţuire pe termen lung prin chimioterapie convenţională sunt minime, în afara transplantului medular. Recăderile tardive tratate cu regimuri chimioterapeutice intensive au rata de EFS la 5 ani de aproximativ 30% din cazuri. O serie de studii multicentrice au demonstrat că supravieţuirea fără recidivă la 5 ani este semnificativ mai redusă pentru recăderile medulare izolate (15%)

comparativ cu recăderile combinate (42%) sau extramedulare izolate (47%). Recăderile extramedulare se produc prin „activarea" unor focare blastice, care, de regulă, îşi conservă chimiosensibilitatea (sensibilitate de tip „virgin"), ceea ce conduce la un răspuns terapeutic favorabil, în timp ce blaştii reziduali medulari dezvoltă mecanisme variate de chimiorezistenţă.

Modificările fenotipului sau genotipului blaştilor leucemici în cursul recăderii constituie un factor de prognostic peiorativ. Introducerea în tratament a unor scheme terapeutice agresive a condus la îmbunătăţirea speranţei de viaţă în special în LAL. Procentul global al vindecărilor în LAL non-B este de aproximativ 70% din cazuri, în LAL B variază între 80 şi 90% dintre cazuri, în timp ce în LANL este doar de 40-60%.

Complicaţiile pot fi legate de evoluţia bolii în sine sau de tratament. Marea majoritate a complicaţiilor bolii propriu-zise constituie în egală măsură urgenţe terapeutice majore, respectiv sindromul cav superior, compresia epidurală a măduvei spinării, sindromul de liză blastică, leucostaza, coagulopatia, hemoragiile severe. Infecţia este o complicaţie a bolii şi/sau a chimioterapiei.

Prezenţa unei mase leucemice tumorale în spaţiul epidural constituie o situaţie particulară rară (0,4% dintre cazurile de leucemii acute), legată în special de formele de LANL cu sarcom granulocitar. Manifestările neurologice variază în funcţie de volumul tumoral şi de localizare.

Sindromul de liză blastică este o complicaţie frecventă a leucemiilor acute hiperleucocitare sau a formelor leucemice cu sindrom infiltrativ tumoral important (mase mediastinale, hepatomegalie gigantă), care survine prechimioterapie sau în primele 24 h de la debutul tratamentului de inducţie.

Distrugerea masivă blastică spontană sau prin atacul chimioterapeutic conduce la perturbări metabolice majore: hiperuricemie, hiperkaliemie, hiperfosfatemie cu hiperfosfaturie şi frecvent hipocalcemie. Hiperuricemia şi mai rar hiperfosfatemia antrenează precipitarea uraţilor sau fosfaţilor în tubii colectori renali şi instalarea unei insuficienţe renale acute oligurice sau cu diureză conservată. Hiperkaliemia scade potenţialul electric celular transmembranar şi creşte excitabilitatea celulară în special la nivelul miocardului. Funcţia cardiacă este perturbată când nivelele serice ale potasiului depăşesc 7 mmol/l.

Măsurile terapeutice profilactice includ hiperhidratarea (3 litri/m^2/zi), alcalinizarea urinei şi administrarea de alopurinol (10 mg/kg corp/zi). Dializa peritoneală sau hemodializa sunt indicate în cazurile rare când se instalează oliguria severă, când creatinina serică depăşeşte 1 000 mol/l sau când apare o creştere necontrolată a potasemiei.

La debutul leucemiilor mieloblastice hiperleucocitare şi mai rar în formele limfoblastice cu hiperblastoză periferică peste 200 000/mm^3 poate apărea fenomenul de leucostază, în special în teritoriile pulmonar şi cerebral (tromboze vasculare prin „agregate" de celule blastice).

Hemoragia cerebrală constituie o complicaţie redutabilă. În cazuistica noastră am semnalat un caz de tromboză de venă renală într-un caz de LAL T cu hiperleucocitoză severă (300 000/mm^3). Sindromul de secreţie inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH) constituie o complicaţie rară, secundară infiltratului leucemic al axului hipotalamohipofizar. Sindromul hemoragic sever este de regulă rezultatul unui sindrom de coagulare intravasculară diseminată, complicaţie cu risc vital imediat care survine la debutul leucemiei M3. Măsurile terapeutice includ: corectarea factorilor de coagulare consumaţi, a trombocitopeniei şi heparinoterapie.

Complicaţiile terapeutice sunt legate de efectele toxice acute ale agenţilor terapeutici sau de efectele toxice pe termen lung realizate de chimioterapie şi iradiere (sechele terapeutice). Principalele efecte toxice acute ale chimioterapiei sunt prezentate în tabelul 14.X.

TABELUL 14.X

EFECTE TOXICE ACUTE ALE CHIMIOTERAPIEI

Medicament	*MS*	*M*	*F*	*R*	*C*	*N*	*A*
Ciclofosfamidă	+	–	–	+	+ (HD)	–	+
Ifosfamidă	++	–	–	+	+	+/–	+
Metotrexat	+/–	+	+	+	–	+	–
6-Mercaptopurină	+	+	+	–	–	–	–
Citarabină	++	+	+	+	–	+	–
Antracicline	+	+	–	–	++	–	+
Alcaloizi Vinca	–	–	+ (HD)	–	–	+	–/+
Asparaginază	–	–	+	–	–	+	–
Etoposid/Teniposid	+	+	–	–	–	+/–	+

MS = Mielosupresie; M = mucozită; F = ficat; R = rinichi; C = cord; N = neurologic; A = alopecie.

Sechelele neurologice, în special determinate de iradierea craniană includ grade variate de deficite neuropsihologice (disfuncţii cognitive şi intelec-

tuale). O complicaţie neurologică severă, care apare după luni sau ani de zile postterapie, este encefalopatia demielinizantă cronică progresivă (leucoencefalopatie), care poate fi efectul combinat al tratamentului cu metotrexat şi al iradierii. Conform unor studii preliminare, administrarea carboxipeptidazei G2 s-a dovedit eficace în prevenirea neurotoxicităţii induse de metotrexat. Toxicitatea pe termen lung a tratamentului poate induce apariţia unor disfuncţii endocrine reflectate în efectele asupra dezvoltării staturale prin deficit al hormonului de creştere, disfuncţii gonadice, implicit sterilitate, obezitate, pubertate precoce, osteoporoză. Osteonecroza aseptică multifocală pare a fi în principal rezultatul iradierii.

Cardiomiopatia antraciclinică este o complicaţie tardivă care poate apărea după 10-20 ani de la tratament, fiind corelată de regulă cu doza cumulativă totală apreciată după diferite studii ca variabilă, între 360-450 mg/m^2. Prevenirea cardiomiopatiei se poate realiza prin utilizarea cardiotoxicului în tratamentul iniţial. Ciclofosfamida în doze mari sau amsacrina produc în mod egal efecte cardiotoxice. Riscul de apariţie a celei de-a doua malignităţi este estimat după diferite studii la un procent de 8-12% dintre cazurile de leucemii acute. Copiii cu vârsta sub 5 ani care au beneficiat de iradiere craniană sunt susceptibili la apariţia tumorilor cerebrale. Leucemia mieloidă acută reprezintă cea mai frecventă malignitate secundară tratamentului cu epipodofilotoxine (teniposid, etoposid).

Aspectele psihosociale ale copiilor vindecaţi au fost studiate de dr. Koocher, care le-a numit în mod sugestiv sindromul Damocles. Complicaţiile infecţioase sunt favorizate în egală măsură de efectele bolii în sine asupra liniilor de apărare antiinfecţioasă (anomalii ale funcţiilor fagocitelor, deficite imune celulare sau umorale) şi de citotoxicitatea tratamentului. Riscul infecţios este corelat cu severitatea şi durata neutropeniei. O neutropenie profundă (sub 0,2/l) sau prelungită (peste 21 zile) conduce la apariţia unor infecţii sistemice severe, cu o rată mare a mortalităţii. Germenii uzuali sunt reprezentaţi de Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa şi Candida albicans. În principiu, apariţia unui episod febril la un bolnav neutropenic, indiferent de prezenţa sau absenţa unor manifestări infecţioase focale (digestive, respiratorii, urinare, SNC), constituie semnul cardinal al debutului unei infecţii. Peste 50% dintre copiii cu leucemie nu dezvoltă semne evidente ale unui proces infecţios localizat datorită limitării sau absenţei unei reacţii inflamatorii locale.

Evoluţia rapidă şi potenţial severă a infecţiei în cazurile cu neutropenie impune iniţierea imediată a unui tratament empiric cu spectru larg înainte de obţinerea rezultatelor bacteriologice (hemocultură, urocultură, coprocultură, culturi din LCR), fungice sau virusologice. Regimurile terapeutice utilizate în diferite centre de tratament includ: asocierea unei cefalosporine de generaţia a III-a (ceftazidim; cefoperazonă) cu aminoglicozid, monoterapie cu meropenem, asociere de vancomicin cu imipenem sau cefalosporine de generaţia a III-a. Persistenţa febrei şi a neutropeniei peste 7 zile ridică problema unei infecţii fungice (genul Candida sau Aspergillus) şi tratamentul cu amfotericină B. Utilizarea factorilor de creştere (GM-CSF, G-CSF) obţinuţi prin tehnica recombinării genice poate fi eficace pentru scurtarea duratei neutropeniei postchimioterapie şi implicit pentru reducerea riscului infecţios. Riscul infecţios poate fi diminuat şi prin aplicarea unor metode terapeutice profilactice, respectiv măsuri de izolare şi igienă riguroasă, imunizarea pasivă (imunoglobuline) sau activă şi utilizarea agenţilor imunomodulatori (citokine). Dintre metodele de profilaxie antiinfecţioasă singura indicaţie profilactică care şi-a dovedit eficacitatea este tratamentul cu biseptol (5 mg TMP/kg în regim 3/7) aplicat pe toată durata chimioterapiei, pentru prevenirea pneumoniei cu Pneumocystis carinii.

Tratament. În ansamblu, măsurile terapeutice vizează eradicarea blaştilor prin chimioterapie (tabelul 14.XI) sau radioterapie (în situaţii particulare), prevenirea şi tratamentul complicaţiilor infecţioase sau neinfecţioase şi tratamentul suportiv hematologic.

• *Tratament în cazurile nou diagnosticate.* În ultimii 20 ani au fost elaborate şi îmbunătăţite o serie de protocoale terapeutice adaptate diferitelor tipuri de leucemie acută la copil. Aceste protocoale multicentrice poartă numele grupurilor de cooperare care le-au elaborat, spre exemplu: Berlin-Frankfurt-Munster Group (BFM), Pediatric Oncology Group (POG), Children's Cancer Group (CCG), Medical Research Council (UKAML). Indiferent de diferenţele care există între aceste protocoale, etapele chimioterapiei sunt aceleaşi, şi anume: faza de inducţie a

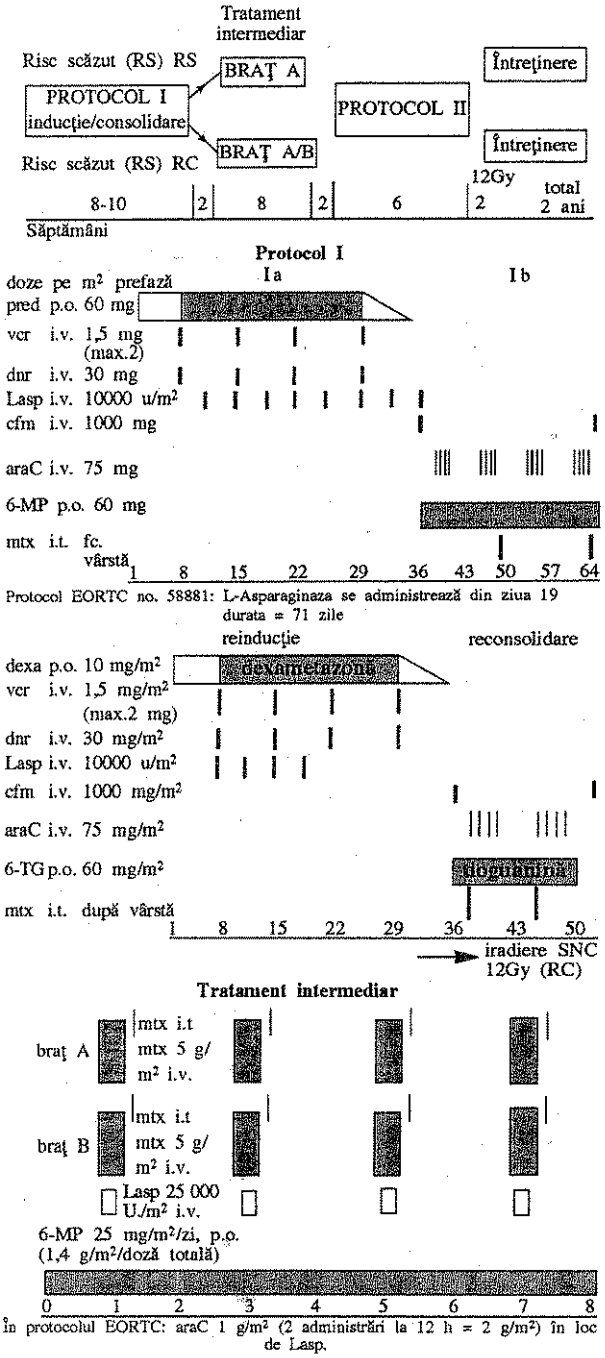
TABELUL 14.XI

AGENŢI CHIMIOTERAPEUTICI UTILIZAŢI ÎN MOD CURENT ÎN LAL LA COPIL

Medicament	*Mecanism de acţiune*
Alchilanţi	
Ciclofosfamidă	alchilare prin legături încrucişate
Ifosfamidă	inter- şi intra-dublu helix ADN
Antimetaboliţi	
Metotrexat	blochează conversia dihidrofolaţilor în tetrahidrofolaţi, inhibă sinteza timidinei, inhibă sinteza de novo a purinei
6-Mercaptopurină	blochează sinteza purinei, încorporare în molecula de ADN, ARN
6-Tioguanină	încorporare în molecula ADN, defect de replicare ADN
Citozin-arabinozid	încorporare în molecula ADN, inhibă ADN-polimeraza
Antibiotice antitumorale	
Antracicline: daunorubicin, doxorubicin, epirubicin	intercalare în molecula ADN, rupturi ale lanţurilor ADN mediate de topoizomeraza II, formare de radicali liberi şi superoxizi
Alcaloizi din plante Vinca	
Alcaloizi: vincristin, vindesin	leagă moleculele de tubulină, inhibă formarea fusului mitotic
Epipodofilotoxine: etoposid, teniposid	inhibă topoizomeraza II, împiedică refacerea dublului helix ADN şi replicarea celulară, rupturi ale lanţurilor ADN
Diverse	
Corticosteroizi	insuficient elucidat; induce apoptoza limfoblaştilor care posedă receptori pentru glucocorticoizi
L-Asparaginaza	converteşte L-asparagina în acid aspartic, induce depleţia L-asparaginei în celula leucemică, blochează sinteza proteică

remisiunii, faza de consolidare şi de intensificare care are drept obiectiv distrugerea celulelor blastice reziduale, tratamentul profilactic (sau curativ) al leucemiei SNC şi faza de întreţinere (inutilă după grefa de măduvă şi discutabilă în anumite forme de leucemie). Un alt principiu comun tuturor protocoalelor este stratificarea bolnavilor în funcţie de factorul de risc (scăzut, crescut, foarte crescut) şi adaptarea agresivităţii chimioterapiei în funcţie de riscul leucemiei.

Schema generală a protocolului BFM-LAL non-B şi etapele chimioterapiei în formele cu risc scăzut şi în cele cu risc crescut sunt redate în fig. 14.2. Cu excepţia LAL cu celule B, pentru care durata



vcr = vincristin; dnr = daunorubicin; Lasp = L-asparaginază; cfm = ciclofosfamidă; araC = citozin-arabinozid; 6-MP = 6-mercaptopurină; mtx = metotrexat; 6-TG = 6-tioguanină; i.t. = intratecal.

Fig. 14.2 – Schema generală a protocolului BFM-LAL non-B pentru formele cu risc scăzut sau crescut.

tratamentului este scurtă (sub 6 luni), dar chimioterapia este extrem de agresivă, incluzând combinaţii de ciclofosfamidă HD (high-dose), doxorubicin, vincristin, citarabin, metotrexat HD, etoposid, celelalte tipuri de LAL şi LANL necesită un tratament de lungă durată (2-2,5 ani).

• *Tratamentul de inducţie.* Are drept obiectiv obţinerea remisiunii complete. Regimurile chimioterapeutice în LAL non-B se bazează pe combinaţia de glucocorticoizi (prednison sau dexametazonă) cu vincristină, asparaginază şi antracicline, obţinându-se o remisiune completă în peste 95% dintre cazuri. În LANL tratamentul clasic al inducţiei remisiunii include asocierea de citozin-arabinozidă (ARA-C) şi daunorubicin. Asocierea acestor doi agenţi antileucemici cu alţi agenţi citotoxici (tioguanină, etoposid sau mitoxantron) nu a demonstrat o eficienţă superioară combinaţiei clasice. Recent au fost utilizate în LANL la copil (studii preliminare în S.U.A.) combinaţii de idarubicin, un analog de daunorubicin, cu ARA-C, 2-clorodezoxiadenozin (CdA), fludarabin cu ARA-C, sau homoharringtonine (un ester de cefalotaxină) în combinaţie cu ARA-C sau cu etoposid. Având în vedere aria restrânsă de utilizare, eficacitatea acestor noi combinaţii nu poate fi evaluată.

Combinaţia clasică (ARA-C, daunorubicin) conduce la obţinerea remisiunii complete în aproximativ 75% dintre cazurile de LANL, astfel încât 1/3 dintre bolnavi necesită două cicluri terapeutice pentru obţinerea RC. În formele de leucemie acută promielocitară cu t(15;17), monoterapia cu acid transretinoic (ATRA) a condus la o rapidă rezoluţie a coagulopatiei şi la o rată a remisiunii cel puţin egală cu cea obţinută prin chimioterapie. Totuşi, multe dintre grupurile terapeutice actuale preferă o combinaţie între chimioterapie şi ATRA (doze: 25 mg-100 mg/m^2/zi). Efectele toxice majore ale ATRA (aşa-numitul sindrom al acidului retinoic) includ: semne de detresă respiratorie şi pseudotumor cerebri.

• *Tratamentul de consolidare şi intensificare.* În LAL non-B consolidarea se realizează utilizând o combinaţie de ciclofosfamidă (1 g/m^2), ARA-C (citozin-arabinozidă) şi 6-MP (6-mercaptopurină) şi este urmată de o intensificare cu metotrexat în doze mari (MTX-HD: 5 g/m^2 × 4 administrări). În LAL-B sunt utilizate în tratamentul de intensificare doze mari de MTX (8 g/m^2) în combinaţie cu ciclofosfamidă, vincristină, prednison (protocol LMB). Tratamentul de intensificare în LANL poate fi realizat fie prin chimioterapie cu ARA-C-HD (3 g/m^2) sau prin grefă medulară (allografă sau autografă). Studiile comparative BFM-AML, POG, CCG au demonstrat o eficacitate sensibil egală cu o rată de supravieţuire la 5 ani variabilă între 40% şi 60%. În schimb, în protocolul francez LAMF, supravieţuirea la 5 ani a bolnavilor care au beneficiat de transplant medular a fost de 72% comparativ cu cei trataţi cu chimioterapie care au avut o EFS de 52%. Astfel, în timp ce grupul BFM izolează forme de LANL cu prognostic bun, care pot fi tratate exclusiv prin chimioterapie şi forme cu prognostic peiorativ care constituie indicaţie de transplant, grupul francez LAMF consideră necesară allografa pentru toate cazurile de LANL care au donatori de măduvă histocompatibili.

• *Profilaxia leucemiei SNC.* Se bazează pe administrarea intratecală de metotrexat sau combinaţii între metotrexat, ARA-C şi corticoizi. Dacă în cazul LAL ea trebuie aplicată sistematic, în LANL este necesară doar în tipurile M4; M5 şi în formele hiperleucocitare. Iradierea craniană este rezervată doar cazurilor cu leucemie SNC la debut sau în formele de LAL cu risc foarte crescut (exemplu, LAL Ph1+).

• *Tratamentul de întreţinere.* Se aplică în toate cazurile de LAL cu risc scăzut sau crescut. În formele de LAL cu risc foarte crescut care beneficiază de o chimioterapie extrem de agresivă sau în LAL B, aplicarea tratamentului de întreţinere nu aduce nici un beneficiu. În LAL, conform schemei standard, este recomandată o combinaţie de 6-MP şi MTX oral, dozele fiind adaptate în funcţie de hemogramă. În LANL tratamentul clasic comportă asocierea de 6-MP şi ARA-C în doze scăzute. În cazurile de LANL care au beneficiat de doze mari de ARA-C în cursul fazei de intensificare, terapia de întreţinere nu este necesară.

• *Tratamentul în cursul recăderilor.* Utilizarea protocoalelor chimioterapeutice actuale în LAL la copil a condus la o scădere spectaculoasă a incidenţei recăderilor (5% din cazuri), situsul prepondererent fiind cel medular. Datorită faptului că recăderea medulară apare în mod curent cu blaşti parţial sau total chimiorezistenţi, allografa de măduvă pare a fi tratamentul de elecţie în aceste cazuri. Autografa medulară nu conduce la rezultate superioare chimioterapiei convenţionale. În cazurile care nu au

donatori histocompatibili (familiali sau extrafamiliali) există posibilitatea practicării unei grefe medulare histoincompatibile, însă rezultatele sunt relativ modeste. Infuzia de celule stem recoltate din cordonul ombilical, HLA identice, poate constitui o alternativă a transplantului medular allogenic. Opţiunea terapeutică în recăderile SNC depinde de tipul tratamentului profilactic aplicat anterior, cât şi de agresivitatea chimioterapiei antileucemice. În cazurile cu recădere SNC care nu au beneficiat de iradiere craniană anterior recăderii, chimioterapia intensivă şi iradierea craniană conduc la obţinerea unei remisiuni complete durabile în peste 75% dintre cazuri. În cazul bolnavilor care au fost expuşi la iradiere craniană profilactică, rata remisiunilor nu depăşeşte 30%, chiar în condiţiile unei chimioterapii agresive combinate cu iradiere. În cazurile cu recădere SNC care au beneficiat de o chimioterapie agresivă anterior recăderii, transplantul medular allogenic este opţiunea terapeutică cea mai indicată. De asemenea, orice recădere precoce, în condiţiile unui tratament adecvat tipului de LAL, constituie o indicaţie de elecţie a transplantului medular. Studii anterioare au demonstrat că 30% dintre cazurile de LAL care prezintă o recădere testiculară precoce şi 70% dintre cele cu recăderi tardive au o supravieţuire de lungă durată cu tratament chimioterapic agresiv şi iradiere testiculară. Aceste rezultate nu pot fi extrapolate cazurilor care beneficiază de schemele terapeutice actuale. Lipsa unor studii clinice actuale semnificativ statistice, datorată numărului mic de recăderi testiculare, conduce la dificultatea aprecierii eficacităţii chimioterapiei şi iradierii în recăderile testiculare versus allografă medulară. Incidenţa recăderilor în cazurile de LANL care nu au beneficiat de grefă medulară după prima remisiune este de aproape 50%. Recăderile sunt de regulă medulare şi survin în primii 2 ani postremisiune. Tratamentul chimioterapeutic cu doze mari de ARA-C şi mitoxantronă sau idarubicină şi VP 16[1] poate conduce la obţinerea unei a doua remisiuni complete în 60% dintre cazuri, dar şansele de supravieţuire pe termen lung sunt reduse. Această situaţie impune ca tratament de elecţie transplantul medular autolog sau allografa.

• *Tratamentul suportiv.* Trombocitopenia izolată, la debutul bolii sau în cursul aplaziei medulare post-chimioterapie reprezintă cea mai frecventă cauză de hemoragie, şi necesită transfuzie plachetară. Indicaţiile transfuziilor plachetare sunt redate în tabelul 14.XII. Anumite situaţii clinice sunt asociate cu insuficienţa sau absenţa eficacităţii transfuzionale, respectiv alloimunizarea, infecţia, hipersplenismul. Scăderea nivelelor serice ale hemoglobinei sub 7 g/dl constituie indicaţie pentru transfuzia de masă eritrocitară. Alloimunizarea este o complicaţie rară a transfuziei de eritrocite. Boala grefă contra gazdă (GVHD) posttransfuzională constituie o complicaţie cu potenţial letal care apare la bolnavii imunosupresaţi după 4-30 zile de la transfuzie. Apariţia ei este legată de limfocitele active din sângele donatorului, de aceea se recomandă iradierea prealabilă a preparatelor hematologice. Transfuzia cu granulocite realizează în mod curent reacţii adverse majore (alloimunizare, GVHD, leucostază pulmonară, hipersensibilizare), fiind indicată doar în situaţii extreme (septicemii cu gramnegativi necontrolate de antibioterapie). Suportul nutriţional în cazurile cu stomatită sau esofagită erozivă sau tiflită necrozantă poate fi realizat prin nutriţie parenterală totală.

TABELUL 14.XII

INDICAŢIILE TRANSFUZIILOR PLACHETARE

Trombocite/µl	*Indicaţii*
< 50 000	prezenţa sindromului hemoragic, intervenţie chirurgicală majoră
< 20 000	infecţie, sindrom hemoragic, intervenţie chirurgicală minoră
< 10 000	indicaţie absolută

• *Progrese şi perspective terapeutice.* Deşi chimioterapia este în prezent „arma" terapeutică majoră, eşecurile înregistrate într-un număr de cazuri au impus noi direcţii de cercetare. Una dintre problemele actuale este reprezentată de testarea chimiosensibilităţii celulelor leucemice şi combaterea chimiorezistenţei. Testarea chimiosensibilităţii blastice se poate face cu testul MTT (M dimetil-tiazol-difenil tetrazolium bromid), prin care celulele leucemice viabile sunt identificate prin abilitatea lor de a reduce MTT. Un alt test prin care pot fi diferenţiate celulele viabile de cele neviabile este testul de citotoxicitate bazat pe diferenţa de colorabilitate a culturilor de celule leucemice tratate cu un agent chimioterapic. Rezistenţa celulei blastice la diferiţi agenţi chimioterapeutici a fost identificată atât pretratament, cât şi în cursul tratamentului. Alterările biochimice din celulele leucemice, care le

[1] VP-16 – etoposid (clasa epipodofilotoxine).

conferă rezistenţă în cursul chimioterapiei, sunt multiple, fiind expresia unor mutaţii genice spontane. În anumite cazuri, în special în formele de LANL, chimiorezistenţa poate apărea încă de la debutul bolii. Unul dintre mecanismele cel mai bine studiate prin care celula blastică devine rezistentă la debutul bolii sau în cursul chimioterapiei este fenomenul MDR (multirezistenţă la drog) legat de activitatea crescută a unei proteine membranare GP170, care acţionează ca o pompă de eflux capabilă să evacueze drogurile citotoxice din celulă. GP170 este codificată de gena mdr 1 situată pe cromozomul 7. Hiperexpresia genei mdr 1 (posibil şi a genei mdr 2) conferă rezistenţă la anumiţi agenţi chimioterapici: alcaloizi Vinca, epipodofilotoxine, antracicline. O serie de medicamente sunt capabile de inducţia reversiei fenomenului MDR şi de restabilirea chimiosensibilităţii, respectiv: ciclosporină, verapamil, chinină, Sandoz PSC833. Utilizarea lor este limitată de toxicitate. Tratamentul cu interleukină 2 (IL-2) în monoterapie, într-o serie de cazuri de leucemii acute mieloblastice, conduce la obţinerea remisiunii, în special când procentul blaştilor medulari nu depăşeşte 25%. Mecanismul pare a fi legat de stimularea clonelor limfocitare proprii cu activitate antileucemică. Anumite studii promovează utilizarea tratamentului cu IL-2 ca modalitate de consolidare după chimioterapie intensivă sau după autogrefa medulară. Tratamentul cu anticorpi monoclonali specifici celulelor leucemice se află într-o fază experimentală. Există o serie de încercări clinice terapeutice în LAL, în special cu anticorpi monoclonali obţinuţi prin recombinare genică anti-TAC cuplaţi cu imunotoxine (imunoconjugatul PE-AcMo-anti-TAC) sau AcMo cuplaţi cu radionuclizi care emit radiaţii α sau β. O altă direcţie de cercetare este terapia genică. Tratamentul cu oligonucleotide antisens, obţinute prin inginerie genetică poate bloca mecanismele de activare a oncogenelor.

Prognostic. Au fost descrise mai multe categorii de factori de prognostic, respectiv factorii de risc individuali (sex, vârstă, rasă), factori de risc corelaţi cu masa iniţială de celule leucemice (hiperleucocitoza iniţială, leucemia extramedulară), cu caracterele biologice ale blaştilor (tip FAB, imunofenotip, anomalii citogenetice, index mitotic) şi cu răspunsul la chimioterapia iniţială. Adaptarea protocoalelor terapeutice şi implicit a agresivităţii chimioterapiei, ca şi realizarea transplantului medular allogenic în funcţie de factorii de risc prezenţi la debutul bolii constituie un progres terapeutic important şi conferă tratamentului aplicat o valoare prognostică deosebită.

În LAL sunt consideraţi factori de prognostic favorabili: vârsta între 1 an şi 9 ani, sexul feminin, valoarea leucocitozei iniţiale sub 20 000/mm^3, absenţa unui sindrom tumoral important, morfotipul L1, imunofenotipul B, prezenţa antigenului CALLA, hiperdiploidia izolată, indexul mitotic al celulei blastice peste 1;16.

Factorii de prognostic nefavorabil în LAL sunt reprezentaţi în principal de sexul M, vârsta sub 1 an sau peste 9 ani, hiperleucocitoza peste 50 000/mm^3, prezenţa leucemiei SNC la debut, imunofenotipul celular T sau formele mixte/ nediferenţiate, prezenţa cromozomului Ph1 şi a translocaţiei 4;11 sau rearanjamente 11q23, hipodiploidia, indexul mitotic sub 1. Impactul prognostic al vârstei sub 1 an poate fi explicat prin asocierea frecventă la această grupă de vârstă a rearanjamentelor genei MLL. Fuziunea genică bcr/abl ca şi rearanjamentele genei MLL sunt frecvente la copiii cu vârsta peste 9 ani care prezintă hiperleucocitoză importantă. Peste 70% dintre bolnavii care au vârsta cuprinsă între 1 an şi 9 ani asociază trăsături citogenetice favorabile (hiperdiploidie, rearanjamente TEL/AML1). Aceste date demonstrează că vârsta nu reprezintă un factor de prognostic în sine, existând în mod frecvent o corelaţie între vârstă şi alţi factori.

Pe baza trăsăturilor citogenetice, LAL cu celule precursoare B pot fi clasificate în trei grupe de risc, respectiv: LAL cu risc scăzut, care include bolnavii cu hiperdiploidie, fuziune TEL/AML1 sau dic (9;12), LAL cu risc intermediar, care include leucemiile cu t(1;19) şi LAL cu risc crescut, care reprezintă cazurile cu rearanjamente MLL, fuziune bcr/abl sau hipodiploidie.

Explicaţia faptului că hiperdiploidia este un factor de prognostic favorabil rezidă din capacitatea celulei hiperdiploide de a realiza concentraţii intracelulare crescute de metotrexat şi a metaboliţilor săi activi poliglutamaţi, cât şi din capacitatea ei de apoptoză.

Similar cu leucemiile acute limfoblastice în cazurile de LANL cu vârsta sub 1 an, hiperleucocitoza peste 100 000/mm^3 şi prezenţa unui sindrom tumoral important reprezintă factori de prognostic nefavorabili.

Formele M4 şi M5 au o evoluţie mai severă decât formele mieloblastice M1 şi M2. În schimb, tipul M4EO (cu eozinofilie medulară) are un prognostic favorabil cu o rată de supravieţuire fără recidivă la 5 ani de peste 80%. Tipurile M6 şi M7 au un prognostic peiorativ, cu excepţia formelor M7 care apar în boala Down şi care au un prognostic extrem de favorabil. Formele M0 au un prognostic rezervat. Într-un studiu al grupului BFM prezenţa corpilor Auer în tipul M1 este asociată cu o supravieţuire de lungă durată. Asocierea în cazurile de LANL a translocaţiei 8;21 sau a inv 16 este considerată un factor de prognostic extrem de favorabil. În schimb, prezenţa monosomiei 7 (7q-), a rearanjamentelor MLL, ca şi a mielodisplaziei prealabile sau a unei LANL secundare sunt considerate factori de prognostic peiorativ. Lipsa remisiunii complete după prima cură de inducţie conferă un prognostic rezervat. Forma M3 cu t(15;17) are un prognostic favorabil.

Leucemii cronice

Formele cronice sunt reprezentate exclusiv de leucemia mieloidă cronică şi au o incidenţă scăzută, reprezentând un procent de 3-5% dintre leucemiile copilului. Leucemia mieloidă cronică, cel mai frecvent sindrom proliferativ din perioada copilăriei, se prezintă sub două forme: tipul adult (Ph1 pozitiv) şi tipul juvenil.

Leucemia mieloidă cronică tip adult (LMCA)

Este o boală mieloproliferativă clonală a celulelor stem primitive hematopoietice, caracterizată prin asocierea cu cromozomul Philadelphia şi prin evoluţie bifazică (faza cronică şi faza de transformare sau criza blastică).

Etiologia bolii este încă neelucidată. Datorită absenţei unor molecule de aderenţă (glican fosfatidilinozitol), celulele LMC au o aderenţă redusă la stroma medulară. Reducerea aderenţei membranei celulare favorizează eliberarea de celule imature în circulaţie şi facilitează apariţia hematopoiezei extramedulare. Timpul de semiviaţă al granulocitelor LMC este de 5-10 ori mai mare decât al granulocitelor normale. Diviziunea celulelor LMC progenitoare este mai lentă decât a celulelor progenitoare normale şi apoptoza este redusă. În acelaşi timp, expresia antigenului HLA-DR este deficitară, ceea ce produce o scădere a sensibilităţii celulelor progenitoare LMC la prostaglandină E şi acid isoferitin. Aceste modificări conduc la modificarea mecanismului de feed-back care reglează mielopoieza, antrenând o mieloproliferare.

Manifestări clinice: în faza cronică caracteristice sunt anemia şi splenomegalia gigantă. Hepatomegalia şi limfadenopatiile apar mai rar. Frecvent sunt notate dureri abdominale, osoase şi articulare, modificarea stării clinice generale, febră, scădere ponderală.

Tabloul hematologic este caracterizat prin hiperleucocitoză masivă (peste 100 000/mm^3) cu apariţia în periferie a elementelor imature ale seriei mieloide, trombocitoză (peste 400 000/mm^3) şi valori scăzute ale hemoglobinei.

În pofida leucocitozei masive, fenomenul de leucostază cerebrală apare mai rar comparativ cu LA mieloblastică. Nodulii cutanaţi, secundari hematopoiezei extramedulare au o incidenţă redusă. Frotiul din aspiratul medular evidenţiază hiperplazie granulocitară şi/sau megacariocitară, bazofile şi eozinofile displazice şi mai rar macrofage încărcate cu lipide, asemănătoare celulelor Gaucher. Procentul blaştilor medulari este redus (sub 5% din celularitatea medulară).

Activitatea fosfatazei alcaline leucocitare este scăzută. În peste 90% dintre cazuri celulele LMC prezintă translocaţia 9;22 (cr. Ph1) şi fuziunea bcr/abl. În mod uzual, în evoluţia LMCA apare faza de transformare acută (criza blastică) într-un interval de maximum 3 ani de la diagnostic. Criza blastică este precedată de o fază de tranziţie, care durează între 3 luni şi 6 luni, numită fază accelerată. Cel mai frecvent criza blastică este de tip mieloid sau bifenotipic, dar au fost descrise şi crize limfoblastice (pre-B sau T).

Leucemia mieloidă cronică tip juvenil (LMCJ)

LMCJ apare de regulă la vârstă mică, în primii ani de viaţă (vârsta medie sub 2 ani), fiind caracterizată printr-o proliferare malignă a seriei monocitomacrofagice (numită din acest motiv şi leucemie mielomonocitară cronică). Particularităţile biologice

ale celulelor LMCJ sunt: imunofenotipul specific seriei monocitare (HLA-DR, 61 D3, 63 D3), producţia autocrină de TNFα (factor de necroză tumorală) şi hipersensibilitatea progenitorilor CFU-GM la factorul de creştere GM-CSF. Hiperproducţia de TNF inhibă hematopoieza normală şi induce proliferarea malignă a celulelor seriei monocitomacrofagice.

Semnele clinice uzuale la debut includ: organomegalie, erupţie cutanată, noduli cutanaţi xantomatoşi sau eczematoizi, sindrom hemoragic (purpură, peteşii, epistaxis, gingivoragii), febră persistentă de origine infecţioasă. Limfadenopatiile sunt mai frecvente, iar splenomegalia este mai redusă decât în formele de LMCA.

Trăsăturile hematologice sunt reprezentate de: trombocitopenie, leucocitoză moderată (15 000-85 000/μl), eritroblastoză, monocitoză cu prezenţa de monocite imature, atipice, ocazional eritroblaşti. Aspectul aspiratului medular este hipercelular, cu hiperplazie mieloidă, monocitoză cu frecvente celule atipice (monoblastoide), hipoplazie megacariocitară. Cromozomul Ph1 este absent. Sunt prezente caractere ale eritropoiezei fetale, respectiv creşterea hemoglobinei fetale, creşterea concentraţiei enzimelor eritrocitare (G6PD, fosfoglicerat kinaza, enolaza), scăderea expresiei antigenului eritrocitar I. În mod curent, trigliceridele plasmatice sunt crescute. Au fost descrise şi o serie de anomalii imunologice asociate.

Diagnosticul diferenţial al LMCJ include: sindromul de monosomie 7, sindroame de imunodeficienţă combinată, infecţii virale congenitale sau persistente (în special infecţia cu virus Epstein-Barr şi cu virus citomegalic).

Prognostic: este sever în ambele forme de LMC, cu o medie a supravieţuirii de 9 luni în LMCJ şi 3 ani în LMCA.

Tratament: transplantul medular allogenic constituie unica şansă de supravieţuire pe termen lung a copiilor cu LMC. Chimioterapia are o valoare limitată, indiferent de regimurile terapeutice folosite, iar rezultatele obţinute nu sunt încurajatoare. Hidroxiureea, considerată clasic agentul chimioterapeutic de elecţie în faza cronică a LMCA, produce o mielosupresie profundă, prelungită şi uneori fatală. Remisiunile obţinute prin tratament cu hidroxiuree sau busulfan (mai rar utilizat în practica pediatrică) sunt tranzitorii şi frecvent clinicobiologice (niciodată citogenetice). În LMCA au fost încercate o serie de modalităţi terapeutice noi, şi anume: interferon α, asocierea de interferon α cu hidroxiuree sau interferon α cu ARA-C. Monoterapia cu interferon α a condus la remisiuni durabile, clinice, biologice şi citogenetice, în 25% dintre cazuri, cu o rată medie a supravieţuirii de 60-65 luni. Recent au fost raportate remisiuni complete durabile cu interferon α şi în LMCJ. Tratamentul cu acid 13-cis-retinoic în LMCJ are o aplicabilitate limitată, rata remisiunilor fiind de 25% dintre bolnavi.

Bibliografie selectivă

BLEAHU D.I., DRAGOMIR D., POPESCU V.: Anomalii citogenetice în leucemia acută limfoblastică la copil. Pediatria 1994; 43(3):33-41.

BLEAHU D.I., ZAMFIRESCU A., POPESCU V.: Leucemii acute mixte (hibride). Pediatria 1994; 43(1):5-18.

BLEAHU D.I.: Leucemiile acute limfoblastice la copil. Edit. D&M, Bucureşti, 1997.

BOULARD F., KERNAN N.: Treatment of childhood acute nonlymphoblastic leukemia: A review. Cancer Invest. 1997; 4:545-564.

CREUTZIG U., HARBOTT J., SPERLING C. şi colab: Clinical significance of surface antigen expression in children with acute myeloid leukemia: Results of study AML-BFM. Blood 1995; 86:3097-3108.

EBB D.H., WEINSTEIN H.J.: Diagnosis and treatment of childhood acute myelogenous leukemia. Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44(4):847-862.

KELLY K.M., LANGE B.: Oncologic Emergencies. Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44(4):809-830.

LANZA C., VOLPE G., BASSO G. şi colab.: Outcome and lineage involvement in t (12;21) childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br.J.Haematol. 1997; 97(2):460-462.

LANZKOWSKI P.H.: Leukemias. In Ketty Willis (ed.): Pediatric Hematology and Oncology, ed. a 2-a. Churchill Livingstone, New York, 1995, p. 293-330.

LEBLANC T., BERGER R.: Molecular cytogenetics of childhood acute myelogenous leukemias. Eur. J. Haematol. 1997; 59:1-13.

LEMONS R.S., KELLER S., GIETZEN D. şi colab.: Acute promyelocytic leukemia. J. Pediatr. Haematol. Oncol. 1996; 18(4):198-209.

MICHEL G., LEVERGER G., LEBLANC T. şi colab.: Allogenic bone marrow transplantion vs agrressive post remission chemotherapy for children with acute myeloid leukemia in first complete remission. Bone Marrow Transplant 1996; 17:191-196.

MOSCOW J.: Multidrug resistence. J. Cancer Inst. Natl. 1995; 88:14-20.

NIEMEYER L.M., SALLAN S.E.: Acute lymphoblastic leukemia. In Nathan D.G., Oski F.A. (eds.): Hematology of infancy and childhood 2, ed. a 4-a. W.B. Saunders, New York, 1993, p. 1249-1287.

POPESCU V., ANTRASIAN A., ZAMFIRESCU A.: Leucemiile acute limfoblastice, factori de prognostic. Pediatria 1993; 42(1):7-15.
POPESCU V., DRAGOMIR D.: Leucemiile la copil. Edit. Medicală, Bucureşti, 1984.
PUI H.C.: Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44(4):831-846.
RAIMONDI S.C., FRESTEDT J.L., PUI C.H. şi colab.: Acute lymphoblastic leukemias with deletion of 11q23 or novel inversion 11 (p 13q23) lack MLL gene rearrangements and have favorable clinical features. Blood 1995; 86:1881-1898.
SCHAISON G., LEBLANC T., AUVRIGNON A. şi colab.: Traitement des leucemies aigues myeloides primitives et secondaires. Ann. Pediatr. 1998: 45(4):235-245.
STEINHERZ P.G., GAYNON P.S, BRENEMAN J.C. şi colab.: Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia: The importance of early marrow response; Report from the Children's Cancer Group. J. Clin. Oncol. 1996; 14:389-396.
THIRMAN M.J., GILL H.J., BURNETT R.C. şi colab.: Rearrangement of MLL gene in acute lymphoblastic and acute myeloid leukemias with 11q23 chromosomal translocations. New Engl. J. Med. 1993; 329:909-914.
UCKUN F.M., SATHER H., GAYNON P. şi colab.: Clinical features and treatment outcome of children with myeloid antigen positive acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Group. Blood 1998; 88:3122-3143.
WELLS R.J., ARNDT C.A.: New agents for treatment of children with acute myelogenous leukemia. J. Pediatr. Haematol. Oncol. 1996; 18(4):225-241.
ZELTZER L.K, CHEN E., WEISS R.: Comparison of psyhologic outcome in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia versus sibling controls. J. Clin. Oncol. 1998; 16:547-560.

LIMFOAME

Constantin Arion, Bogdan Dinu

Boala Hodgkin

Definiţie. Limfoamele hodgkiniene constituie malignităţi ale ţesutului limfatic, descrie prima oară ca entităţi de Thomas Hodgkin (1832). Ele sunt definite prin:

– proliferarea malignă a unor celule de origine foarte probabil limfocitară (elementele celulare caracteristice fiind celula Paltauf-Sternberg-Reed şi celula Hodgkin);

– proliferarea inflamatorie granulomatoasă, implicând granulocite, eozinofile, histiocite, limfocite, plasmocite şi fibroblaşti.

Rezultatul acestui proces proliferativ mixt este infiltrarea progresivă şi distrugerea structurii ganglionului limfatic, cu posibilă extensie limfatică şi/sau extralimfatică a bolii.

Epidemiologie. Se apreciază că boala Hodgkin reprezintă aproximativ 5% din malignităţile copilului. Incidenţa bolii este cuprinsă între 3,6 şi 5,7 cazuri la 1 milion populaţie infantilă. Deşi au fost raportate, excepţional, şi cazuri la sugar şi copilul mic, limfoamele maligne hodgkiniene rareori debutează înaintea vârstei de 5 ani. Numărul de cazuri creşte progresiv cu vârsta având două vârfuri de incidenţă în populaţia pediatrică: între 5 şi 7 ani şi 10-15 ani. Interesează predominant sexul masculin (raport M/F: 3-4/1).

Etiopatogenie. Caracterul neoplazic al bolii a fost demonstrat prin studiile citogenetice, care au evidenţiat aneuploidia şi clonalitatea celulelor gigante Reed-Sternberg şi a celulelor Hodgkin, acceptate azi ca reprezentând populaţia tumorală în boala Hodgkin. Majoritatea autorilor sunt în prezent de acord că celula Hodgkin şi celula Reed-Sternberg sunt de origine limfocitară, sunt heterogene fenotipic şi pot fi atribuite atât liniei celulare T, cât şi liniei celulare B. Ele reamintesc celulele T şi B aflate într-un stadiu diferenţiat şi activate (Stein şi colab., 1989).

Studiile epidemiologice au sugerat unii factori etiologici posibili, din care s-au impus actualmente: un posibil factor infecţios şi intervenţia unei dereglări a sistemului imunologic, genetic determinată. În schimb, intervenţia unor factori „anectodotici" ca, de exemplu, amigdalectomia şi expunerea ambientală la unele substanţe chimice (fenoxiacizi, clorofenoli ş.a.) este practic exclusă de studiile mai recente.

Rolul factorilor infecţioşi. În ţările avansate, boala Hodgkin are o prevalenţă crescută la bolnavii cu istoric de mononucleoză infecţioasă în antecedente şi care prezintă titruri semnificative de anticorpi faţă de diverse antigene ale virusului Epstein-Barr (Levine şi colab., 1971). Există, de asemenea, evidenţa că celulele Reed-Sternberg conţin genomul virusului EB în peste 50% din cazuri.

În ţările subdezvoltate, boala Hodgkin apare mai frecvent înaintea vârstei de 10 ani, ceea ce sprijină ipoteza conform căreia un agent infecţios neprecizat are un rol în etiologia acestei boli.

Rolul dereglărilor imunologice genetic determinate. Intervenţia acestora a fost sugerată de raporta-

rea cu o frecvenţă mai mare a cazurilor în anumite fratrii[1], ca şi asocierea bolii cu unele deficienţe imune congenitale (sindromul ataxie-telangiectazie, sindromul Wiskott-Aldrich) sau câştigate (SIDA[2]).

Studiile citogenetice în boala Hodgkin, deşi nu au demonstrat modificări constante ale cariotipului, au evidenţiat afectarea frecventă a unor cromozomi: 1, 2, 7, 11, 14, 15, 21. Se cunoaşte, de asemenea, că cel puţin unii din aceşti cromozomi (7 şi 11) sunt semnificativ afectaţi şi în leucemiile acute, ceea ce a ridicat problema unei instabilităţi cromozomiale genetic determinate care ar interveni în etiopatogenia limfoamelor hodgkiniene.

Ipoteza patogenică actuală. Boala Hodgkin pare să fie rezultatul unei stimulări antigenice cronice, iar virusul Epstein-Barr apare a fi interesat într-un număr semnificativ de cazuri (Müller, 1990).

Stimularea antigenică cronică, pe lângă posibilitatea activării unor protooncogene şi a transformării maligne a clonelor de limfocite diferenţiate activate, poate fi responsabilă şi de expresia sau amplificarea unor gene normale ce controlează producerea de citokine la nivelul acestor celule. Secreţia crescută de citokine explică proliferarea granulomatoasă, prezenţa de celule nemaligne („inflamatorii") în vecinătatea celulelor Hodgkin şi Reed-Sternberg.

Particularităţile evoluţiei procesului malign în boala Hodgkin. Din studiile efectuate la adult, s-au desprins o serie de particularităţi evolutive ale procesului malign în boala Hodgkin:

– debutul frecvent unicentric, mai ales la nivelul ganglionilor limfatici superficiali;

– progresia iniţială din aproape în aproape, „ordonată" în interiorul sistemului limfatic, urmând sensurile normale ale releelor limfatice. Se cunoaşte, din acest punct de vedere, că afectarea ganglionară cervicală dreaptă progresează spre afectare mediastinală, în timp ce afectarea iniţială a ganglionilor cervicali stângi evoluează spre afectarea ganglionilor abdominali. Adenopatia supraclaviculară se însoţeşte frecvent de interesarea în evoluţie a ganglionilor din etajul superior abdominal, pe calea ductului toracic, scurtcircuitând mediastinul. Există, de asemenea, o corelaţie între afectarea splenică şi hepatică, aceasta din urmă fiind de regulă consecinţa localizării splenice;

– afectarea prin contiguitate a ţesuturilor extralimfatice din vecinătatea ganglionilor patologici;

– progresia, în final, pe cale extralimfatică, vasculară, cu producerea de metastaze la distanţă (progresie „dezordonată", invazia organelor nelimfatice, „generalizare").

La copil, tabloul clinic, histopatologic şi modalităţile de extensie ale bolii Hodgkin nu prezintă diferenţe majore faţă de adult. Se notează, totuşi, unele aspecte particulare ale procesului malign la această vârstă:

– predominanţa debutului localizat cervical;

– incidenţa mai mare a aspectelor histopatologice de malignitate mai atenuată;

– discreţia semnelor clinicobiologice de activitate;

– infiltraţia mai rară a organelor extralimfatice;

– răspunsul terapeutic este, în general, mai favorabil, probabil în relaţie cu debutul unicentric, potenţial curabil, şi extensia mai lentă a bolii;

– frecvenţa mai crescută a complicaţiilor legate de laparoscopie pentru stadializare şi de splenectomie, ceea ce explică renunţarea, la copil, la aceste proceduri;

– susceptibilitatea mai crescută faţă de infecţii, în raport cu modificările imunologice ce vor fi ulterior prezentate.

Tablou histopatologic. Un diagnostic corect este posibil numai prin examenul histopatologic al unor preparate adecvate, rezultate din prelevarea unui ganglion afectat obţinut prin biopsie chirurgicală. Preparatele obţinute prin puncţie ganglionară sau secţiunile din materialul ganglionar prelucrat prin congelare nu sunt corespunzătoare pentru studiul arhitecturii limfoganglionare şi al elementelor celulare stromale.

Celula caracteristică pentru boala Hodgkin este *celula Reed-Sternberg,* o celulă gigantă, multinucleată, cu nucleoli evidenţi, *„inclusion-like"*, înconjuraţi de un halou clar. Variante ale celulei Reed-Sternberg sunt *celula Hodgkin* (mononucleară) şi *celula Reed-Sternberg lacunară,* ultima fiind caracteristică formei histologice de scleroză nodulară.

Trebuie subliniat că prezenţa acestor celule, deşi necesară pentru diagnostic, nu este suficientă pentru diagnosticul histologic de boală Hodgkin, deoarece celule similare pot fi găsite şi în procesele reactive ganglionare, în mononucleoza infecţioasă,

[1] În aceste cazuri, s-a întâlnit o concordanţă remarcabil de crescută a antigenelor HLA la persoanele afectate în aceeaşi fratrie!

[2] Mai frecvent, în infecţia cu virus HIV se descrie apariţia limfoamelor non-hodgkiniene.

în pseudolimfoamele induse de fenitoină, în rubeolă, în reacţia „grefă contra gazdă" şi chiar limfoamele non-hodgkiniene.

Un al doilea element important din punct de vedere histopatologic în boala Hodgkin este reprezentat de dezorganizarea structurii ganglionului limfatic prin acumularea de celule reactive: limfocite de diverse mărimi, histiocite, granulocite, eozinofile, plasmocite, fibroblaşti. Se notează, de asemenea, prezenţa de benzi de fibroză sau fibroză difuză a ganglionului, precum şi procese de necroză. Uneori, procesul proliferativ interesează sau depăşeşte capsula ganglionului limfatic.

Raportul între celulele Sternberg-Reed, limfocite şi procesul de scleroză este important pentru *stadializarea histopatologică a bolii* (clasificarea Rye, Lukes şi colab., 1966) (tabelul 14.XIII).

Deşi clasificarea histopatologică a bolii pierde din importanţă datorită progreselor actuale în terapia bolii Hodgkin, se pot face o serie de corelaţii cu tabloul clinic şi evoluţia:

– Tipul cu predominanţă limfocitară este asociat deseori cu adenopatie cervicală sau inghinală la debut. Lukes şi Butler descriu două subtipuri: nodular şi difuz. Subtipul nodular este caracterizat prin interesarea unui singur sediu ganglionar şi progresie extrem de lentă, chiar fără terapie. O parte din bolnavi pot totuşi dezvolta ulterior o altă formă histologică de boală Hodgkin (cu celularitate mixtă sau depleţie limfocitară), iar un procentaj foarte mic pot evolua spre un limfom malign non-hodgkinian cu celule mari, chiar în absenţa chimioterapiei (Oberlin şi Mc Dowell, 1992). Subtipul difuz este mai „agresiv".

– Tipul de scleroză nodulară este, de obicei, întâlnit în formele cu afectare mediastinală la adolescent şi are un prognostic favorabil.

– Tipurile cu celularitate mixtă şi cu depleţie limfocitară (ultimul rar la copil) sunt caracterizate prin forme mai difuze de boală Hodgkin, cu afectare ganglionară supra- şi subdiafragmatică, prognosticul fiind mai sever.

Tablou clinic. *Debutul* bolii Hodgkin – şi la copil – este cel mai frecvent insidios, cu o lungă perioadă asimptomatică. În momentul diagnosticului, afecţiunea este în general mult mai extinsă decât o sugerează tabloul clinic. Manifestarea clinică obişnuită la debut este adenopatia (a se vedea mai jos).

TABELUL 14.XIII

CLASIFICAREA HISTOPATOLOGICĂ A BOLII HODGKIN
(după Lukes şi Butler, modificată la Simpozionul asupra bolii Hodgkin. Rye, 1965)

Tipul histopatologic	*Descrierea histopatologică*	*Frecvenţa la copil*[1]	*Observaţii*
Predominanţă limfocitară	Predominanţa limfocitelor mici şi/sau a histiocitelor reactive. Rare eozinofile şi plasmocite. Nu există necroze ganglionare. Nu există interesare a capsulei ganglionare. Obişnuit, nu există fibroză ganglionară. Celulele Reed-Sternberg sunt rare şi dificil de evidenţiat.	10%	Sunt descrise două subtipuri: a) Subtipul difuz b) Subtipul nodular
Scleroză nodulară	Benzi de colagen care circumscriu noduli de ţesut limfoid anormal. Nodulii conţin histiocite atipice situate în spaţii clare (celule lacunare). Eozinofilele sunt obişnuit prezente în cadrul infiltratului celular. Necrozele sunt frecvente. Celulele Reed-Sternberg sunt dificil de evidenţiat. Scleroza ganglionară se extinde progresiv şi se însoţeşte de proliferarea vaselor mici sanguine.	63%	–
Celularitate mixtă	Varietatea componentelor histologice (eozinofile, plasmocite, polimorfonucleare, limfocite, histiocite). Numeroase celule Reed-Sternberg dispuse într-o structură fibroasă ce deteriorează structura foliculară ganglionară normală. Posibile necroze ganglionare.	25%	–
Depleţie limfocitară	Depleţie a celulelor limfocitare. Celulele Reed-Sternberg în număr mare, cu morfologie tipică sau atipică (lobulare marcată a nucleului, configuraţie bizară, hipercromatism şi gigantism nucleolar). Prezenţa histiocitelor atipice.	1%	Două subtipuri: a) Fibroză difuză, cu reducerea globală a numărului celulelor b) Tipul reticular, cu prezenţa histiocitelor atipice şi număr mare de celule Reed-Sternberg, tipice sau atipice
Inclasificabil sau necunoscut		1%	

[1] Studiu din S.U.A. pe 800 cazuri.

Manifestări clinice:

• *Adenopatia* este o manifestare constantă a bolii. În stadiile iniţiale, adenopatia este localizată şi asimetrică. Peste 50% din cazuri prezintă adenopatie cervicală sau supraclaviculară la debut. Localizarea iniţială axilară sau inghinală este mai rară, ca şi cea mediastinală, pe când ganglionii retroperitoneali sunt foarte rar afectaţi la debut. În general, ganglionii superficiali afectaţi sunt indolori, mobili şi cu o consistenţă variabilă, în raport cu tipul histopatologic (elastică în formele cu predominanţă limfocitară, fermă în formele cu scleroză nodulară). Modificările inflamatorii periganglionare şi tendinţa spre ulcerare lipsesc.

Adenopatia în boala Hodgkin se caracterizează şi prin persistenţă şi progresivitate, care poate fi uneori ondulatorie. Urmând debutului localizat şi asimetric, se constată bilateralizarea progresivă (la nivel cervical realizându-se aspectul clasic de „gât proconsular"), apoi generalizarea adenopatiilor şi formarea de mase tumorale.

Localizarea profundă a adenopatiilor, aşa cum s-a menţionat şi anterior este rară la debut. Localizarea mediastinală unică poate fi asimptomatică sau însoţită de semne de compresiune (insuficienţă respiratorie, sindrom de compresiune a venei cave superioare).

Adenopatiile cu sediu abdominal (retroperitoneale, paraspinale, cu localizare iliacă sau femurală) sunt iniţial asimptomatice, ulterior exteriorizându-se prin semne de compresiune pe vena cavă inferioară sau vena portă sau – mai rar – printr-un tablou de ocluzie intestinală.

• *Splenomegalia* este rară la debut, în evoluţie putând fi prezentă la aproximativ 75% din bolnavi. Precedă, în mod obişnuit, afectarea hepatică. Interesarea splenică poate fi difuză sau nodulară. De obicei este asimptomatică, mai rar manifestându-se prin semne de compresiune şi/sau hipersplenism.

• *Hepatomegalia* este, de asemenea, foarte rară la debutul bolii, ulterior putându-se nota în 50-70% din cazuri. În general este asimptomatică, dar în evoluţie pot apărea cazuri simptomatice (cu icter).

• *Manifestările pulmonare* sunt mai rar întâlnite comparativ cu limfoamele maligne non-hodgkiniene. Pot consta în pleurezie hemoragică sau cu lichid serocitrin, precum şi pneumonie micro- sau macronodulară.

• *Afectările digestive* pot fi notate, în evoluţie, până la 30% din bolnavi şi pot interesa oricare segment al tractului gastrointestinal. Se manifestă prin vărsături, diaree, hemoragie digestivă.

• *Determinările osoase* au o frecvenţă cuprinsă între 10-15% şi 50% în seriile de bolnavi prezentate în literatură; frecvenţa lor creşte în stadiile tardive ale bolii. Se pot manifesta ca dureri, tumefacţii osoase sau ca fracturi pe os patogenic.

• *Afectarea cardiacă* este rară şi se poate exprima prin tulburări de ritm şi/sau semne de insuficienţă cardiacă (infiltraţia miocardică) sau printr-o pericardită hemoragică (infiltraţia pericardului).

• *Determinările neurologice* sunt, de asemenea, rare (10% din cazuri), iar sediul poate fi invers: afectarea radiculomedulară, cu paraplegie sau cu sindrom de coadă de cal, nevrite periferice, afectare cerebrală.

• *Afectările viscerale rare:* în această categorie sunt incluse: determinarea timică (primară sau secundară), renală, a glandei mamare sau gonadelor, precum şi a glandelor endocrine (tiroidă, suprarenale etc.). Afectarea oculoorbitală este excepţională în boala Hodgkin.

• *Leziunile cutanate* sunt notate cu o frecvenţă de 10% la debut, putând fi întâlnite în evoluţie până la 80% din cazuri. Leziunile cutanate pot preceda, uneori, cu 1-2 ani alte manifestări ale bolii. Sunt de tip infiltrativ, difuz sau nodular, uneori putându-se ulcera. De subliniat că în boala Hodgkin pot exista o multitudine de leziuni cutanate, în relaţie doar indirectă cu boala (manifestări urticariene, herpes-zoster recidivant etc.).

• *Manifestările generale* sunt întâlnite, la copil, cu o frecvenţă mai redusă comparativ cu adultul (13-15%), cu precădere în stadiile avansate ale bolii. În rândul simptomelor generale specifice ale bolii Hodgkin sunt incluse:

– febra neinfecţioasă, pseudoseptică, remitentă sau ondulantă (Pel-Ebstein);

– transpiraţiile profuze, generalizate sau localizate în jumătatea superioară a corpului, predominant nocturne;

– scăderea ponderală, fără o acuză evidentă;

– pruritul (adesea urmat de suprainfecţii cutanate şi hiperkeratoză).

De subliniat că majoritatea acestor simptome generale constituie *criterii clinice de evoluţie a bolii* (a se vedea mai jos).

• *Manifestările autoimune:* în asociere cu boala Hodgkin, au fost descrise şi la copil tablouri pato-

logice exprimând o patogenie autoimună: anemie hemolitică autoimună, purpură trombocitopenică, sindrom nefrotic secundar.

Investigaţii paraclinice şi de laborator. *Tabloul hematologic:*

– *Examenul sângelui periferic:* anemia este prezentă, în momentul diagnosticului, la 50% din bolnavi. Iniţial, aspectul este de anemie normocromă, normocitară, hiporegenerativă sau de anemie microcitară hipocromă – traducând insuficienţă medulară şi/sau blocarea fierului la nivelul sistemului reticuloendotelial, consecutive procesului neoplazic şi inflamator cronic. Ocazional, pot fi notate şi aspecte de anemie macrocitară sau anemie hemolitică autoimună.

Numărul de leucocite este variabil afectat (normal, leucopenie sau leucocitoză). În 20% din cazuri este prezentă eozinofilia, iar limfopenia este întâlnită în stadiile avansate ale bolii. Excepţional pot fi întâlnite celulele Reed-Sternberg în concentratele leucocitare.

Modificările seriei trombocitare sunt variabile şi inconstante (trombocitoză, trombocitopenie, anizocitoză trombocitară, macrotrombocitoză).

– *Examenul măduvei osoase:* afectarea medulară este, în general, tardivă şi rară în limfoamele hodgkiniene ale copilului. Prezenţa modificărilor specifice (infiltrarea medulară cu celule Sternberg-Reed) traduce un prognostic nefavorabil.

Modificările biochimice: constituie, în general, teste de evolutivitate a bolii Hodgkin.

– *Probele inflamatorii:* VSH este crescută, ca şi valorile fibrinogenului seric în perioadele de activitate ale bolii.

– *Modificările proteinogramei serice:* proteinele serice totale sunt, în general, normale, dar pot avea valori scăzute, îndeosebi în stadiile avansate ale bolii. Albuminele sunt scăzute, α_2-globulinele sunt crescute (exprimând creşterea valorilor haptoglobinei şi ceruloplasminei serice). Gamaglobulinele serice pot fi crescute, uneori cu aspect de gamapatie monoclonală, dar în stadiile avansate ale bolii se notează hipogamaglobulinemie.

– *Modificările metabolismului fierului şi cuprului:* sideremia este scăzută în fazele evolutive ale bolii, concomitent cu scăderea transferinei serice; în schimb, feritina serică este crescută. Cupremia este scăzută, iar valorile ceruloplasminei serice sunt crescute, ambele constituind teste de evolutivitate.

– *Modificările enzimatice:* fosfatazele alcaline leucocitare (FAL) sunt crescute. Nivelurile serice crescute ale fosfatazei alcaline traduc afectarea hepatică, în timp ce creşterea valorilor fosfatazei acide serice este un semn de afectare osoasă.

– *Alte modificări biochimice:* hiperuricemia şi hiperuricozuria iniţiale sunt considerate semne de gravitate, fiind în corelaţie cu mărimea maselor tumorale în cadrul bolii Hodgkin.

Mai recent, demonstrarea unor valori crescute ale formei solubile a antigenului CD8 s-a dovedit a fi corelată cu stadiile avansate ale bolii (III B - IV B) şi cu aspectul histopatologic de celularitate mixtă.

De asemenea, în boala Hodgkin a fost evidenţiată o afectare constantă a imunităţii celulare, îndeosebi în stadiile III şi IV şi în forma histopatologică cu depleţie limfocitară. Această afectare este manifestă pe plan paraclinic prin deprimarea reacţiei de hipersensibilizare cutanată faţă de unele antigene (PPD, anatoxina tetanică, streptokinaza, Candida ş.a.), prin scăderea numărului limfocitelor T (Th şi, în stadiile avansate, Ts şi T citotoxice), prin răspunsul scăzut al limfocitelor în cultură la stimuli mitogeni nespecifici (PHA)[1] sau specifici (antigene). Imunitatea umorală este indemnă la debut, dar în stadiile avansate hipoimunoglobulinemia şi scăderea răspunsului de anticorpi la stimularea antigenică sunt evidente.

Modificările examenelor radiologice, radioizotopice şi imagistice:

– *Explorările radiologice:* radiografia toracică este obligatorie în cadrul bilanţului iniţial al copilului cu limfom Hodgkin şi evidenţiază adenopatia tumorală cu localizare în mediastinul anterior şi mijlociu.

Interesarea pulmonară este rară, cu precădere în forma histologică de scleroză nodulară. Aspectele radiologice mai caracteristice de afectare pulmonară sunt considerate:

– opacitatea pulmonară solitară, realizată prin extensie de la ganglionii mediastinali sau hilari (stadiul II E);

– opacităţile peribronhovasculare hilifuge, cu punct de plecare în ganglionii hilari;

– pleurezia, succedând în mod obişnuit afectarea mediastinală anterioară;

– opacităţile nodulare diseminate, uneori evoluând spre excavare (stadiul IV E).

---

[1] PHA – fitohemaglutinină.

Radiografia scheletului poate evidenţia afectarea osoasă (interesare predominant osteolitică, cu localizare predilectă la nivelul vertebrelor şi pelvisului).

Limfografia pedioasă bilaterală era considerată anterior un examen radiologic indispensabil stadializării iniţiale a copilului cu limfom Hodgkin. Utilizarea acestei explorări constă, îndeosebi, în demonstrarea afectării ganglionilor din etajul subdiafragmatic prin demonstrarea măririi volumului acestora şi prin perturbarea opacifierii lor (aspecte lacunare, inelare etc.).

Există, însă, o serie de impedimente ce au limitat foarte mult în prezent utilizarea „de rutină" a acestui examen. Tehnica este dificilă şi – la copilul mic – necesită practicarea sub anestezie generală. Limfografia este contraindicată în caz de masă mediastinală importantă sau de afectare pulmonară în cadrul bolii Hodgkin (risc de embolie pulmonară!). O serie de investigaţii mai noi, mai puţin invazive (echografia abdominală, TCA)[1] suplinesc în bună măsură limfografia, deşi valoarea lor informaţională este mai puţin bogată. În fine, progresele terapeutice recente au făcut mai puţin necesară stadializarea anatomică exactă a bolii Hodgkin la copil, schemele actuale terapeutice permiţând o valoare ridicată a supravieţuirilor, chiar în stadii relativ avansate ale bolii. În scop de cercetare, tehnica rămâne însă de neînlocuit.

Examenul radiologic cu substanţă de contrast al tubului digestiv, urografia endovenoasă, cavografia inferioară şi radiografia de craniu constituie tehnici de examinare cu indicaţii restrânse în boala Hodgkin la copil, impuse de semnele clinice de afectare a sistemelor respective.

Scintigrafia cu ^{97}Ga pentru evidenţierea adenopatiilor sau maselor limfomatoase, cu ^{199}Au coloidal sau ^{99m}Tc pentru demonstrarea afectării hepatosplenice şi cu ^{99m}Tc pentru schelet constituie mijloace de explorare informative pentru diagnosticarea localizării procesului malign în boala Hodgkin la copil.

Echografia abdominală constituie, astăzi, o tehnică neinvazivă de rutină în diagnosticul afectării subdiafragmatice în boala Hodgkin la copil; ea permite evidenţierea ganglionilor măriţi cu un diametru de peste 2 cm şi, în special, a adenopatiilor în hilul splenic, peripancreatice, pancreatice, portale, mezenterice şi paraileale.

Examenul tomografic computerizat (CT) este esenţial în diagnosticarea afectării ganglionare mediastinale şi retroperitoneale în boala Hodgkin; ganglionii cu dimensiuni de peste 1,5 cm diametru sunt consideraţi patologici.

Examenele bioptice în diagnosticul bolii Hodgkin la copil:

– *Biopsia ganglionară:* după cum s-a arătat şi anterior, efectuarea biopsiei ganglionare este esenţială atât pentru diagnosticul, cât şi pentru stadializarea histopatologică a bolii Hodgkin la copil. Stadializarea histopatologică a fost înfăţişată în tabelul 14.XIII.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv în boala Hodgkin la copil se face pe baza datelor clinice şi a explorărilor paraclinice înfăţişate anterior.

Un aspect important al abordării diagnostice îl constituie eforturile de stadializare a bolii; scopul procedeelor de stadializare îl constituie adecvarea tratamentului la gradul de extensie a procesului patologic.

Stadializarea clinică. Eforturile de stadializare încep odată cu examenul clinic, care trebuie să acorde o deosebită atenţie grupelor ganglionare interesate (ganglionii periferici).

Afectarea grupelor ganglionare profunde necesită investigaţii paraclinice adecvate:

– Interesarea mediastinală este demonstrată prin radiografia toracică antero-posterioară şi standard, prin tomografia convenţională şi prin examenul CT. Acestea permit şi aprecierea extensiei extralimfatice, la pericard, pleură sau în parenchimul pulmonar.

– Afectarea ganglionilor subdiafragmatici şi retroperitoneali se vizualizează echografic, prin examenul CT abdominopelvin şi prin scintigrafia cu ^{67}Ga sau examenul scintigrafic cu anticorpi monoclonali. Demonstrarea interesării hepatice, în cazul afectării hepatice nodulare este posibilă prin biopsia pe ac, ghidată de examenul CT; pentru cazurile de afectare hepatică difuză se poate practica puncţia biopsie hepatică sau – conform indicaţiilor mai recente ale SIOP[2] – minilaparotomia. Diagnosticul afectării splenice este realizat prin tehnicile scintigrafice şi imagistice actuale.

– Afectarea ţesutului limfatic orofaringian şi nazofaringian necesită practicarea examenului ORL, a radiografiei de cavum şi a biopsiilor de ţesut limfatic din regiune; interesarea inelului Waldeyer este însă excepţional de rară la copil (1 din 220 copii într-o serie recent raportată în Franţa – Oberlin, 1992).

– Aprecierea afectării măduvei osoase necesită practicarea puncţiei şi biopsiei medulare. Deşi rară

[1] TCA – tomografie computerizată abdominală.

[2] SIOP – Societé Internationale de Oncologie Pédiatrique.

la copil (sub 3% din studiul francez mai sus menţionat), suspiciunea acestei interesări este susţinută de prezentarea bolnavului într-un stadiu avansat al bolii, de prezenţa simptomelor sistemice, a anomaliilor hemogramei, ca şi de coafectarea osoasă localizată[1].

– Interesarea altor sedii extraganglionare (rinichi, piele, SNC) este rareori prezentă iniţial şi nu necesită investigaţii de rutină pentru demonstrarea acestor localizări.

Tabelul 14.XIV prezintă o ierarhizare a examenelor clinice şi paraclinice necesare stadializării în boala Hodgkin la copil.

Stadializarea chirurgicală şi splenectomia. Stadializarea chirurgicală, prin laparotomie, este considerată – în prezent – costisitoare, legată de unele riscuri anestezice şi puţin indicată în comparaţie cu tehnicile moderne de investigaţie neinvazivă. De asemenea, schemele chimioterapice actuale fac nenecesară aprecierea cu maximă exactitate a interesării ganglionare subdiafragmatice. Este de menţionat şi riscul tardiv al laparotomiei în boala Hodgkin (obstrucţie intestinală prin bride în 1-10% din cazuri – Jakin şi Berey, 1980).

În schemele de abordare a bolii Hodgkin la adult, în cazul interesării splenice, se practică, cu ocazia laparotomiei, şi splenectomia. La copil, splenectomia a condus la rezultate nefavorabile, fiind legată de riscul septicemiei (incidenţa infecţiilor bacteriene severe este cuprinsă, în diverse statistici europene şi nord-americane, între 1-10%, după Donaldson şi colab., 1978). În plus, splenectomia ca act terapeutic în boala Hodgkin la copil şi-a pierdut importanţa, în condiţiile în care, în prezent, cu 4-6 cicluri de chimioterapie combinată, asociată sau nu cu iradierea câmpurilor afectate, se obţin rezultate bune în majoritatea cazurilor din stadiile II şi III ale bolii. De aceea, indicaţiile splenectomiei în boala Hodgkin la copil sunt restrictive: grupul de studiu DHL[2] o rezervă cazurilor de demonstrare CT a afectării splenice sau în caz de mărire de volum a ganglionilor din hilul splenic (Brämswig şi colab., 1990).

După splenectomie, este probabil indicată o profilaxie antibiotică (cu penicilină per os) pe toată durata vieţii bolnavului, pentru reducerea riscului infecţiilor pneumococice severe; studiile efectuate au arătat că răspunsul de anticorpi după vaccinarea pneumococică este variabil şi, în general, nesatisfăcător la copil. Rolul vaccinării împotriva H. influenzae este, de asemenea, dezbătut în prezent; majoritatea autorilor indică o profilaxie orală cu rifampicină la copiii splenectomizaţi care au avut contact epidemiologic cert.

Tabelul 14.XV înfăţişează stadializarea în boala Hodgkin la copil.

Diagnosticul diferenţial al bolii Hodgkin constituie, practic, diagnosticul etiologic al adenopatiilor în practica pediatrică. În tabelul 14.XVI sunt prezentate cauzele adenopatiilor la copil, iar în fig. 14.3 şi 14.4 algoritmul diagnostic în cazul măririi de volum a ganglionilor.

TABELUL 14.XIV

PROCEDEE NECESARE STADIALIZĂRII ÎN BOALA HODGKIN LA COPIL
(modificat după O. Oberlin şi H.P. Mc Dowell, 1992)

I. **Procedee obligatorii**
1. Anamneza cu atenţie asupra prezenţei semnelor sistemice (febră, transpiraţii nocturne, scădere ponderală neexplicată)
2. Examenul clinic, cu indicaţia de biopsie a ganglionilor aparent afectaţi
3. Biopsia ganglionară chirurgicală
4. Hemograma completă şi VSH
5. Radiografia toracică (incidenţă antero-posterioară şi profil)
6. Limfografia pedioasă bilaterală[1]

II. **Procedee cu indicaţii limitate**
1. Examen CT toracic, dacă există indicaţii sau este suspectată afectarea mediastinală
2. Echografie/examen CT abdominal, dacă limfografia este echivocă, dacă sunt prezente hepatomegalia, splenomegalia şi/sau simptome sistemice în condiţiile unei limfografii normale
3. Examen ORL, radiografie de cavum ± biopsia ţesutului limfatic, în caz de afectare a ganglionilor cervicali
4. Puncţie medulară/biopsie medulară, în caz de simptome sistemice, anomalii ale hemogramei, afectare ososasă localizată şi în stadiile avansate ale bolii (III-IV)
5. Puncţie biopsie hepatică, în caz de afectare hepatică omogenă sau puncţie pe ac, ghidată TCA, în caz de afectare hepatică nodulară
6. Scintigrafie osoasă, în stadiul IV
7. Puncţie pleurală/examen citologic al lichidului pleural în caz de revărsat pleural demonstrabil clinic sau radiologic

III. **Procedee cu caracter de studiu**
1. Scintigrafia cu ^{67}Ga
2. Examen RMN
3. Alţi indicatori biologici de activitate (cupremie, siderofilină, transferină etc.)
4. Studiul receptorilor pentru interleukina-1 şi dozajul CD8 seric
5. Minilaparotomie

[1] La copil, majoritatea autorilor sunt de acord că limfografia – laborioasă, cu unele riscuri mai ales în cazurile de afectare mediastinală şi pulmonară nu constituie în prezent o indicaţie de rutină. Pentru copilul mic, ea este înlocuită de examenul CT sau RMN.

[1] Obişnuit, afectarea osoasă este rară la debut. În boala Hodgkin sunt interesate, în evoluţie, în special vertebrele şi oasele iliace.

[2] DHL – Deutsche Hodgkins Lymphoma.

TABELUL 14.XV

STADIALIZAREA CLINICĂ A BOLII HODGKIN LA COPIL (după Carbone şi colab., 1971, Lister D.A. şi colab., 1989)

Stadiul I (localizat): interesarea unei singure regiuni ganglionare sau structuri limfoide[1] (I) sau a unui singur organ sau sediu extralimfatic (I E).

Stadiul II (regional): interesarea a două sau mai multe grupe ganglionare de aceeaşi parte a diafragmului (II) sau interesarea localizată a unui singur organ extralimfatic şi a uneia sau mai multor grupe ganglionare de aceeaşi parte a diafragmului (II E). Facultativ, se notează numărul regiunilor ganglionare interesate, ex: II (3).

Stadiul III (diseminat)[2]: interesarea regiunilor ganglionare sau a structurilor limfoide de ambele părţi ale diafragmului (III), cu/fără interesarea localizată a unui organ extralimfatic (III E), sau interesarea splinei (III S) sau a ambelor (III SE).

Stadiul IV (generalizat): afectarea difuză a uneia sau mai multor organe extralimfatice, cu/fără adenomegalii[3].

Simptome sistemice

A: asimptomatic.

B: prezenţa unuia sau mai multora din următoarele simptome sistemice:
- Scădere ponderală neexplicată de peste 10% din greutatea corporală într-un interval de 6 luni precedent stadializării iniţiale.
- Febră neexplicată – persistentă sau recurentă – peste 38°C, în intervalul de o lună înaintea stadializării iniţiale.
- Transpiraţii nocturne recurente, în intervalul de o lună înaintea stadializării iniţiale.

Observaţii:

X: prezenţa unei mase tumorale ≥10 cm dimensiune maximă (bulky disease).

E: extensia extranodală (interesarea ţesutului extralimfatic prin extensie directă limitată de un sediu ganglionar adiacent sau o singură afectare extranodală, compatibilă cu extensia de la o regiune ganglionară interesată).

Stadializarea histologică (Pathologic stage, P.S.) este desemnată când există confirmarea histologică a prezenţei afectării unui sediu specific: M (măduvă osoasă), H (ficat), L (plămân), O (os), P (pleură), D (piele).

[1] Structuri limfoide sunt: splina, timusul, inelul Waldeyer (amigdala retronazală, amigdala faringiană, ţesutul limfatic de la baza limbii), apendicele, plăcile Peyer.

[2] La Consfătuirea de la Cotswolds (Anglia) 1988, s-a propus subdiviziunea stadiului III:

III1: afectare splenică sau interesarea ganglionilor splenici, celiaci sau portali (tipul subdiafragmatic superior);

III2: afectarea ganglionilor paraaortici, iliaci sau mezenterici (tipul subdiafragmatic inferior).

[3] Afectarea hepatică este totdeauna considerată difuză şi impune includerea în stadiul IV. De asemenea, boala extranodală multiplă este încadrată în stadiul IV.

TABELUL 14.XVI

CAUZELE ADENOPATIILOR LA COPIL

I. Adenopatii localizate

A. *Benigne*
- Limfadenite satelite din infecţiile cu piogeni în teritoriul de drenaj (streptococ, stafilococ)
- Boli infecţioase bacteriene (scarlatină, difterie)
- Limfadenite acute virale (adenovirus 3 şi 8, ECHO, Coxsackie, Epstein-Barr)
- Tuberculoză de primo-infecţie, infecţiile cu mycobacterii atipice
- Boala ghearelor de pisică
- Lues
- Herpes-zoster
- Actinomicoză
- Postvaccinale

B. *Maligne*
- Limfoamele maligne hodgkiniene şi non-hodgkiniene[1]
- Metastaze (neuroblastom, carcinom tiroidian, rabdomiosarcom, cancer pulmonar, ovarian etc.)

II. Adenopatii generalizate[2]

A. *Benigne*
- Limfoproliferări reactive virale (rubeolă, mononucleoză infecţioasă, virus citomegalic, rujeolă, varicelă, hepatită virală ş.a.)
- Infecţia HIV (Po = sindrom mononucleozic, P2A = limfadenopatie cronică generalizată)
- Infecţii bacteriene (listerioză, bruceloză, salmoneloze, tularemie)
- Infestaţii parazitare (toxoplasmoză, leishmanioză)
- Infecţii micotice (histoplasmoză, coccidioidomicoză)
- Boala serului
- Boli autoimune (LES, ACJ, boala Kawasaki, dermatomiozită, PAN ş.a.)
- Limfoproliferări reactive medicamentoase (fenitoină, primidonă, trimetadionă ş.a.)
- Boli limfoproliferative benigne (sarcoidoză, hiperplazia limfoidă pseudotumorală cu histiocitoză sinusală masivă, limfohistiocitoză eritrofagică familială)
- Boli metabolice („boli de tezaurizare": boala Gaucher, boala Niemann-Pick, analfalipoproteinemia ş.a.)
- Alte cauze (rare): limfadenopatia pseudolimfomatoasă cronică, granulocitoza septică cronică, sindromul Job, boala Chédiak-Higashi, neutropeniile cronice şi ciclice, disgamaglobulinemia primară cu limfadenopatie etc.

B. *Maligne*
- Leucemii acute şi cronice
- Forme generalizate ale limfoamelor maligne
- Metastaze ganglionare (neuroblastom ş.a.)
- Histiocitoza X şi histiocitozele maligne

[1] Adenopatii tumorale, cu sediu unic sau multiplu. În boala Hodgkin, sediul este iniţial unic, apoi diseminat, iar ganglionii afectaţi sunt de vârste şi mărimi diferite, de consistenţă fermă, elastică, nedureroşi, fără semne de periadenită. În limfoamele maligne non-hodgkiniene există adenomegalie, uneori monstruoasă, de consistenţă elastică. Într-o treime din cazuri, adenopatia este localizată iniţial, dar în 60-70% este generalizată în momentul diagnosticului.

[2] Ganglioni măriţi de volum din două sau mai multe regiuni ganglionare neînvecinate.

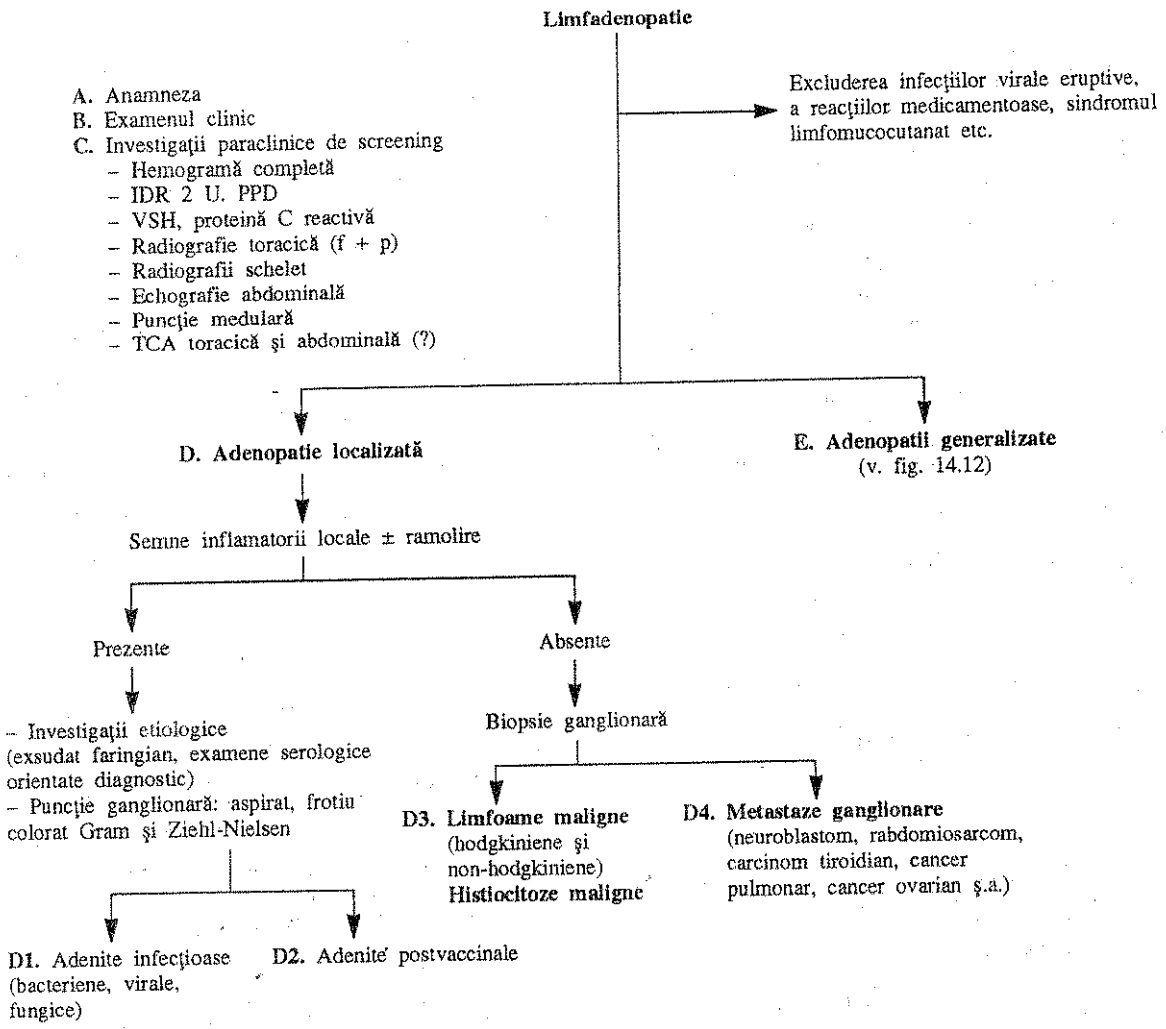


Fig. 14.3 – Algoritm diagnostic în adenopatii (I) (după Valeriu Popescu şi colab., 1999).

Tratament. Conform cunoştinţelor actuale, principiul de bază al terapiei în boala Hodgkin la copil îl constituie încercarea de a obţine vindecarea (remisiunea pe termen lung fără semne de boală) utilizând un minimum de resurse terapeutice şi minimalizând, pe cât posibil, efectele secundare. Evitarea sechelelor legate de terapie – şi, în special, de radioterapie – are o importanţă majoră la copil.

Mijloacele terapeutice. Dispunem, în prezent, de un arsenal terapeutic relativ bogat în boala Hodgkin la copil, deşi există controverse legate de asamblarea mai eficientă a acestor mijloace în cazul unor scheme terapeutice unanim acceptate.

– *Radioterapia.* Istoric, radioterapia este primul mijloc terapeutic, utilizat începând din deceniul al 30-lea al acestui secol. Întrebuinţată izolat, şi-a dovedit eficienţa în stadiile precoce ale bolii (stadiul I). În prezent, există numeroase controverse în lumea oncologilor pediatri, legate de necesitatea utilizării în continuare a radioterapiei, de extensia câmpurilor utilizate şi de dozele întrebuinţate la copil.

Experienţa ultimelor două decenii tinde să impună unele reguli de întrebuinţare a radioterapiei în boala Hodgkin la copil:

– Este utilizată, de predilecţie, iradierea zonală limitată a regiunilor interesate (limited involved fields),

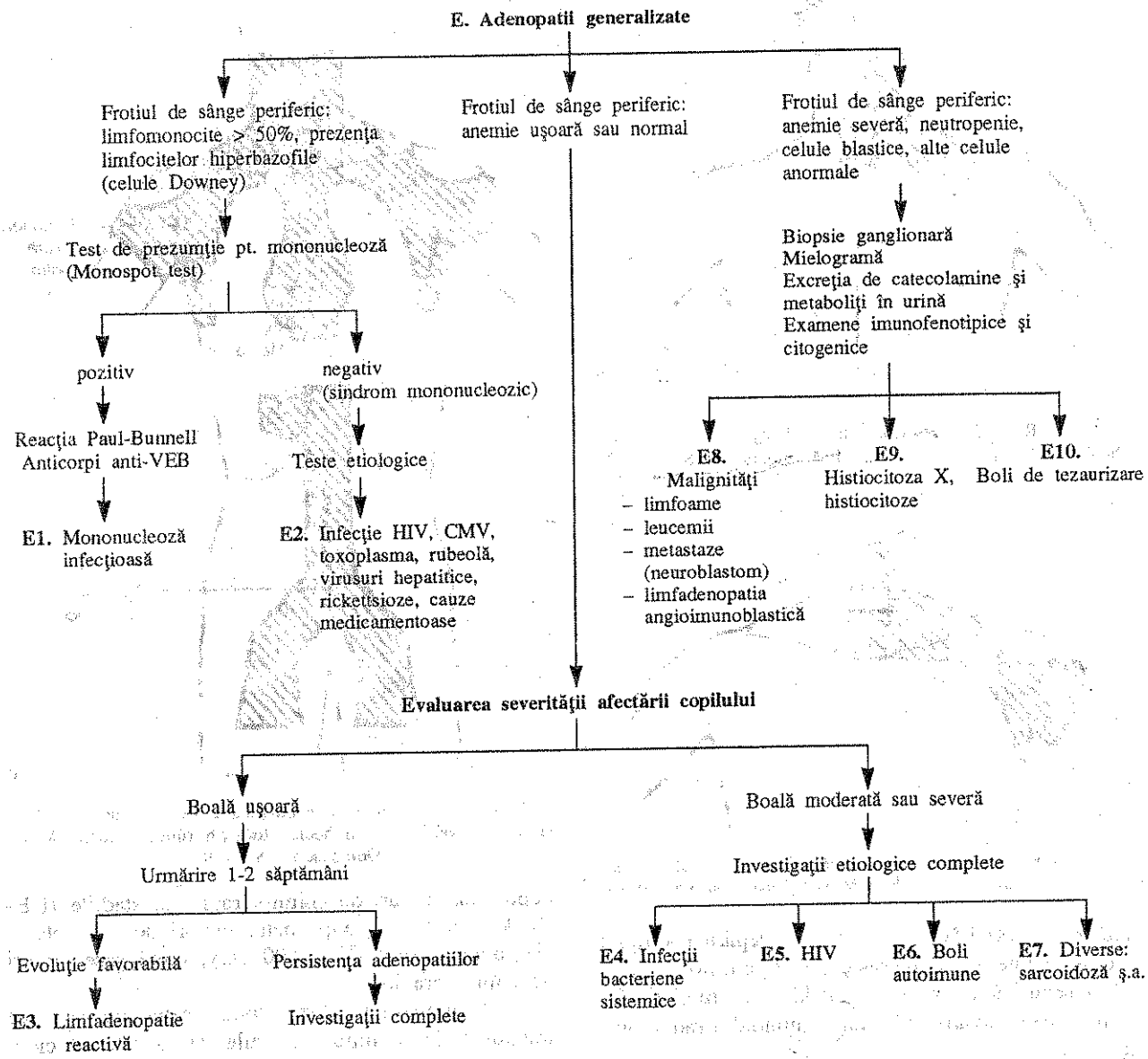


Fig. 14.4 – Algoritm diagnostic în adenopatii (II) (după Valeriu Popescu şi colab., 1999).

(fig. 14.5) deşi există încă unele controverse privind delimitarea acestor zone. Definirea câmpurilor de iradiere se face conform criteriilor de stadializare Ann-Arbor.

Iradierea zonală lărgită (extended fields) (fig. 14.6) are încă unii adepţi, pornind de la constatarea – de exemplu – a afectării subclinice a ganglionilor supra- şi infraclaviculari şi a pachetului de ganglioni din vârful axilei în cazul bolii Hodgkin stadiul I cu localizare cervicală sau a afectării hilare bilateral în cazurile cu localizare mediastinală.

Iradierea „în manta" (mantle field) (fig. 14.7) are ca indicaţie prezenţa în cadrul bolii a unei mase mediastinale importante, cu fenomene de obstrucţie – prin compresiune – a căii aeriene sau a circulaţiei venoase (symptomatic bulky disease). În aceste situaţii se impune iradierea de urgenţă, cu o doză

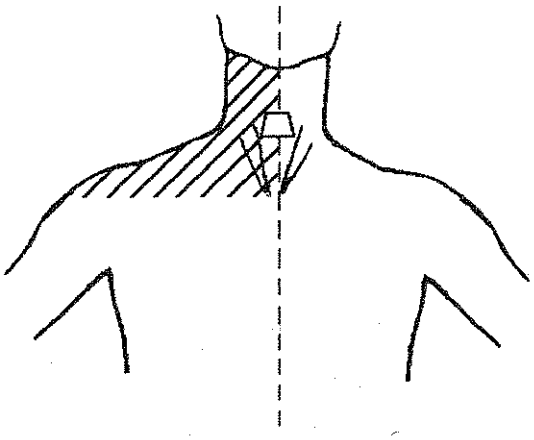


Fig. 14.5 – Reprezentarea schematică a iradierii zonale limitate în boala Hodgkin (după Hudson M.M., Donaldson S.S., 1997).

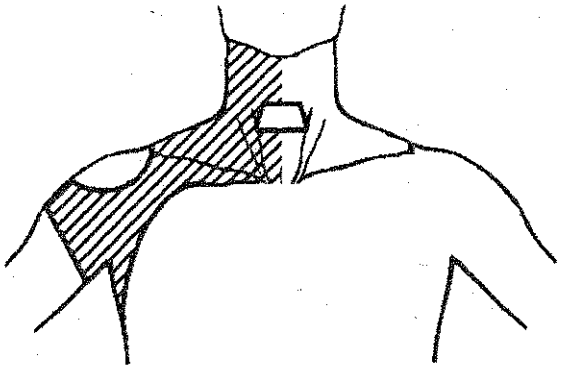


Fig. 14.6 – Reprezentarea schematică a iradierii zonale extinse în boala Hodgkin (după Hudson M.M., Donaldson S.S., 1997).

totală de 1 000-1 500 cGy, care îndepărtează rapid riscurile legate de compresiunea structurilor vitale.

S-a renunţat la iradierea totală a ţesutului limfatic în stadiile avansate (total lymphoid irradiation), (fig. 14.8).

– Radioterapia se efectuează în mod opţional cu un accelerator liniar de particule, ideal cu particule de înaltă energie (6 MeV). Sursele de slabă energie au fost abandonate.

– Se utilizează, în general, doze totale limitate, de 2 500-4 000 cGy şi chiar ≤ de 2 000 cGy dacă s-a obţinut, în formele localizate, reducerea prin chimioterapie a tumorii cu un volum ≥ de 70% din volumul iniţial.

– Radioterapia se utilizează, de preferinţă, în asociere cu chimioterapia: în stadiile I-II A: 2 500 cGy,

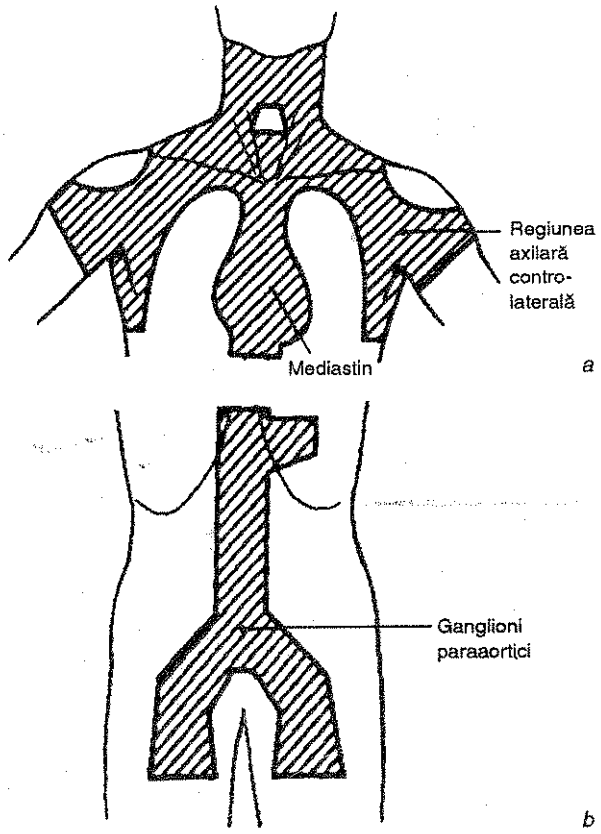


Fig. 14.7 – Reprezentarea schematică a iradierii „în manta" (a) şi în Y inversat (b) în boala Hodgkin (după Hudson M.M., Donaldson S.S., 1997).

după două cicluri de chimioterapie; în stadiile II B-III A: 3 000 cGy, după patru cicluri de chimioterapie; după stadiul IV: 2 500 cGy, după şase cicluri de chimioterapie.

– Administrarea dozei totale calculate se face fracţionat, la minimum 30 zile de la ultimul ciclu de chimioterapie.

– În caz de necesitate a iradierii abdominopelvine la fetiţe, sunt indicaţii ca aceasta să fie precedată de ooforopexie (ovariopexie).

Experienţa a demonstrat, de asemenea, că – la copil – radioterapia este grevată de numeroase *efecte secundare:*

– Afectarea dezvoltării scheletice şi a părţilor moi, care dă copilului care a fost supus iradierii terapeutice un aspect somatic particular: facies „îngustat", hipoplazia mandibulei, gât subţire, torace îngust, hipoplazia claviculelor.

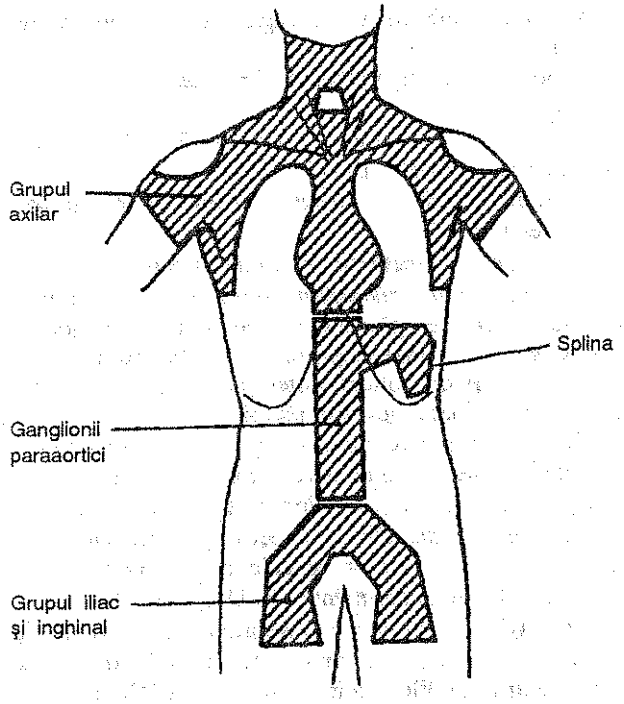


Fig. 14.8 – Reprezentarea schematică a iradierii limfoide totale în boala Hodgkin (după Hudson M.M., Donaldson S.S., 1997).

– Relativ frecventă este şi enterita de iradiere, cu sindrom de malabsorbţie secundar şi/sau sindrom subocluziv/ocluziv.

– Disfuncţia tiroidiană este consecutivă iradierii cervicale. Cel mai frecvent, este vorba de un hipotiroidism compensat (cu niveluri sanguine crescute ale TSH, valorile T_3 şi T_4 fiind normale), care este legat şi de o predispoziţie crescută pentru adenom/carcinom tiroidian. Aceste malignităţi apar după o lungă perioadă de latenţă. În acest caz de iradiere cervicală cu doze ≥ 2 600 cGy, riscul disfuncţiei tiroidiene este apreciat la 78%. Acest risc este crescut de limfografia practicată anterior iradierii.

– Afectarea pulmonară este reprezentată de fibroza pulmonară cu insuficienţă pulmonară restrictivă.

– Secundar iradierii toracice, poate apărea şi revărsatul pleural sau pericardic, în ultimul caz cu posibilitatea evoluţiei spre pericardita constrictivă.

– Riscul crescut de boală coronariană cronică la vârsta adultă.

– Fibroza ţesuturilor „moi", ca de exemplu fibroza retroperitoneală cu obstrucţia ureterală sau edemul limfatic al membrelor.

Chimioterapia. Constituie, în prezent, mijlocul terapeutic de bază, eficient, al bolii Hodgkin la copil (singură sau în asociere cu radioterapia). În esenţă, se foloseşte polichimioterapia. Schemele terapeutice de bază sunt MOPP (Carbone, 1967) sau ABVD (1974), utilizate izolat sau în asociere, alternativ (nu prezintă fenomenul de chimiorezistenţă încrucişată). Ciclurile se repetă lunar, în general 4-8 cicluri (sau până la obţinerea remisiunii complete), plus două cicluri adiţionale.

Tabelul 14.XVII înfăţişează scheme de chimioterapie utilizate în boala Hodgkin la copil (în general, scheme derivate din oncologia adulţilor).

Şi chimioterapia prezintă însă efecte secundare considerabile, atât pe termen scurt, cât şi la distanţă. O serie de complicaţii sunt minore (reversibile, în general nu dau sechele): alopecie, disfuncţii organice minore, sechele neurologice uşoare.

O serie de complicaţii pe termen scurt pot fi însă serioase, ameninţătoare de viaţă: afectarea imunităţii cu infecţii oportuniste (bacteriene, în caz de terapie combinată cu o frecvenţă de 2%, sau virale, dintre care cea mai frecventă este infecţia cu virus varicelo-zosterian, întâlnită până la 35% din cazuri).

Redutabile sunt însă efectele secundare pe termen lung ale chimioterapiei:

– Sterilitatea masculină prin azoospermie, însoţită de creşterea nivelurilor sanguine ale FSH (observată după terapia cu agenţi alchilanţi şi – în special – după procarbazină).

– Scăderea capacităţii pulmonare (insuficienţă respiratorie cronică), ca şi scăderea capacităţii de difuziune a gazelor (observată în special în urma tratamentelor cu bleomicină).

– Afectarea funcţiei cardiace.

– Incidenţa crescută a neoplaziilor secundare, care constituie un risc serios al chimioterapiei, cu o frecvenţă globală de 4% la 10 ani şi 18% la 20 ani. Se întâlnesc atât leucemii acute (interval mediu de apariţie: 5 ani), cât şi limfoame maligne non-hodgkiniene şi, mai rar, tumori solide (interval mediu de apariţie: 12 ani, apariţie de predilecţie în teritoriile care au fost supuse iradierii).

– Problemele psihosociale.

În prezent, orientarea este spre *noi regimuri chimioterapeutice,* de o mai mare eficacitate şi cu efecte secundare cât mai reduse (Etoposid-Vinblastin-Bleomicină-Prednison, Oncovin-Etoposid-Prednison,

TABELUL 14.XVII

SCHEME DE CHIMIOTERAPIE COMBINATĂ UTILIZATE ÎN TERAPIA BOLII HODGKIN LA COPIL

MOPP	Mecloretamină 6 mg, i.v., zilele 1, 8 Oncovin (Vincristin) 1,4 mg/m^2, i.v., zilele 1, 8 Procarbazin 100 mg/m^2, p.o., zilele 1→14 Prednison 40 mg/m^2/zi, p.o., în 3 prize zilnice, zilele 1→14, în ciclurile 1 şi 4 Fiecare ciclu se repetă lunar, în general 6 cicluri de tratament.
ABVD	Adriamicină (Doxorubicin) 25 mg/m^2, i.v., zilele 1 şi 15 Bleomicină 10 mg/m^2, i.v., zilele 1 şi 15 Vinblastin 6 mg/m^2, i.v., zilele 1 şi 15 Dacarbazin (DTIC) 375 mg/m^2, i.v., zilele 1 şi 15 Fiecare ciclu se repetă lunar, în general 6 cicluri de tratament.
CVPP	Clorambucil 6 mg/m^2, i.v., zilele 1 şi 14 6 mg/m^2, p.o., zilele 1 şi 8 Vinblastin 6 mg/m^2, i.v., zilele 1→8 Procarbazin 100 mg/m^2, p.o., zilele 1→14 Prednison 40 mg/m^2, p.o., zilele 1→14 Fiecare ciclu se repetă lunar.
MVPP	Mecloretamină 6 mg/m^2, i.v., zilele 1 şi 8 Vinblastin 6 mg/m^2, i.v., zilele 1 şi 8 Procarbazin 100 mg/m^2, p.o., zilele 1→14 Prednison 40 mg/m^2, p.o., zilele 1→14 Fiecare ciclu se repetă lunar.
MVOPP	Mecloretamină 0,4 mg/kg, i.v., ziua 1 Vinblastin 6 mg/m^2, i.v., zilele 22, 29, 36 Oncovin (Vincristin) 1,4 mg/m^2, i.v., zilele 1, 8, 15 Procarbazin 100 mg/m^2, p.o., zilele 22→49 Prednison[1] 40 mg/m^2, p.o., zilele 2→22, scăzând progresiv doza în zilele 22→36, numai în primul ciclu Fiecare ciclu se repetă la interval de 6 săptămâni.
COPP	Ciclofosfamidă 500-600 mg/m^2, i.v., zilele 1 şi 8 Oncovin (Vincristin) 1,5 mg/m^2, i.v., zilele 1 şi 8 Procarbazin 100 mg/m^2, p.o., zilele 1→14 Prednison[1] 40 mg/m^2, p.o., zilele 1→14, numai în ciclurile 1 şi 4 Fiecare ciclu se repetă lunar, în total 6 cicluri în general.
ACOPP	Adriamicină 20 mg/m^2, i.v., zilele 1, 2, 3 Ciclofosfamidă 1200 mg/m^2, i.v., ziua 40 Oncovin (Vincristin) 1,5 mg/m^2, i.v., zilele 14, 21, 28, 35 Procarbazin 50-100 mg/m^2, p.o., zilele 13→42 Prednison[1] 40 mg/m^2, p.o., zilele 14→42 Ciclurile se repetă la fiecare 8-9 săptămâni.
OPPA	Oncovin (VCR) 1,5 mg/m^2, i.v., zilele 1, 8, 15 Procarbazin 100 mg/m^2, p.o., zilele 1→15 Prednison[1] 60 mg/m^2, p.o., zilele 1→15 Adriamicină 40 mg/m^2, i.v., zilele 1 şi 15 Ciclurile se repetă lunar, în total 6 cicluri, în general.

[1] Doza zilnică de Prednison se divide în 3 prize egale.

Oncovin-Etoposid-Prednison-Adriamicină etc.). Prezentăm în cele ce urmează schema OEPA, inclusă în regimul terapeutic DAL-HD-90:

Oncovin (vincristină) 1,5 mg/m^2 (maximum 2 mg) i.v., în zilele 1, 8, 15

Etoposid 125 mg/m^2/zi, în PEV de 60 minute, în zilele 3→6

Prednison 60 mg/m^2/zi, p.o., în 3 prize zilnice, administrat în zilele 1→15

Adriamicină 40 mg/m^2/zi, în PEV de 30 minute, în zilele 1 şi 15

Ciclurile se repetă la intervale lunare.

Terapia combinată/multimodală. Asociind chimioterapia şi radioterapia, ea este aplicată în majoritatea centrelor în prezent şi constă într-un număr variabil de cicluri de polichimioterapie, în raport cu stadiul bolii, urmate de radioterapie.

Pentru ţările care nu dispun de facilităţi curente de radioterapie de înalt nivel (cum este, în general, şi cazul ţării noastre), s-a încercat utilizarea polichimioterapiei izolate. Dintre experienţele prezentate în literatură, redăm succint pe cele mai convingătoare:

– Un studiu experimental în Ungaria, utilizând 6 cicluri MOPP, raportează o supravieţuire globală la 5 ani de 67% şi – în raport cu stadiul bolii – de 75% pentru stadiile clinice I-III A şi 67% în stadiile III B-IV. Supravieţuirea la 10 ani este doar de 47%.

– Utilizarea schemei de polichimioterapie MVOPP în Africa de Sud a permis creşterea supravieţuirii la 5 ani la 90% pentru copiii din stadiile I-II de boală, în timp ce în stadiile III-IV aceasta s-a cifrat la valori doar de 55%.

– Rezultatele favorabile s-au obţinut în boala Hodgkin la copil şi prin utilizarea a 6 cicluri MOPP în stadiile I-II de boală şi a 6-12 cicluri MOPP pentru stadiile III şi IV de boală, conform unui studiu australian.

Terapia recăderilor în boala Hodgkin la copil. Prognosticul recăderilor – ca şi al lipsei de răspuns la tratament – era anterior foarte nefavorabil, înregistrându-se puţine remisiuni şi supravieţuiri de durată. Progresele recente, legate de mai buna cunoaştere a biologiei bolii Hodgkin la copil şi – în special – legate de noile regimuri terapeutice, au permis îmbunătăţirea prognosticului acestor copii. Referitor la biologia bolii, este de subliniat că:

– recăderile precoce răspund mai bine la o salvage-chemotherapy intensă;

– recăderile apărute în câmpurile deja iradiate au un prognostic mai sever;

– prognosticul recăderilor este în general nefavorabil, sub chimioterapie agresivă obţinându-se remi-

siuni doar în aproximativ 50% din cazuri, şi – de obicei – de scurtă durată. Tratamentul recăderilor este în funcţie şi de modalitatea terapeutică anterioară:

a. în cazul utilizării anterioare a unor cure MOPP + radioterapie sau ABVD + radioterapie, se poate încerca obţinerea remisiunii prin cura de chimioterapie alternativă, dată fiind absenţa rezistenţei încrucişate între cele două scheme de chimioterapie;

b. în cazul unor recăderi apărute la copilul tratat anterior cu cure secvenţiale MOPP/ABVD + radioterapie, prognosticul este nefavorabil. S-au imaginat noi scheme de chimioterapie, mai agresive, ca de exemplu: IEP, CEP, IPP (tabelul 14.XVIII).

TABELUL 14.XVIII

REGIMURI TERAPEUTICE INDICATE ÎN TERAPIA RECĂDERILOR ÎN BOALA HODGKIN LA COPIL (selectiv după Nathan şi Oski, 1944, O. Oberlin şi H.F. Mc Dowell, 1992)

IEP	Ifosfamidă 2 mg/m²/zi, în PEV continuă de 24 ore, în zilele 1→15 (sub protecţie de Mesna) Etoposid 120 mg/m², în PEV de scurtă durată (60 minute), în zilele 1→5 Prednison 100 mg/m²/zi, p.o., în 3 prize zilnice, în zilele 1→5 Curele se pot repeta la intervale de 15 zile, până la obţinerea remisiunii, plus încă 2 cicluri suplimentare.
CEP	CCNU (Carmustin) 40 mg/m², p.o., ziua 1 Etoposid 100 mg/m², în PEV de scurtă durată (60 minute), în zilele 1→5 Prednison 60 mg/m², p.o., în zilele 1→5 Curele se pot repeta la intervale de 15 zile, până la obţinerea remisiunii, plus încă 2 cicluri suplimentare.
IPP	Ifosfamidă 2 g/m²/zi, PEV continuă de 24 ore, în zilele 1→5 (sub protecţie de Mesna) P (Cisplatin) 20 mg/m²/zi, în PEV de scurtă durată (30 minute), în zilele 1→5 Prednison 100 mg/m²/zi, p.o., în 3 prize zilnice, în zilele 1→5 Curele se pot repeta la intervale de 15 zile, până la obţinerea remisiunii, plus încă 2 cicluri suplimentare.

O altă alternativă o reprezintă transplantul de măduvă osoasă allogenică, precondiţionarea făcându-se prin chimioterapie mieloablativă şi/sau iradiere corporală totală. În această situaţie, s-au obţinut deja rezultate bune la adulţi; la copii alternativa este în studiu (Bess şi colab., 1990). Există unele indicaţii că efectele favorabile s-ar datora mai degrabă chimioterapiei/radioterapiei intensive şi mai puţin transplantului de măduvă osoasă. De menţionat că în protocolul german DAL-HL-90, în cazul recăderilor s-au obţinut remisiuni de calitate utilizând 2 cicluri IEP, alternând cu 2 cicluri ABVD, urmate de două blocuri COPP (sau COP) şi, în final, de radioterapie pe zonele afectate şi neiradiate anterior cu doze de 10-30 cGy.

Evoluţie şi prognostic. Factorii de prognostic în boala Hodgkin la copil sunt reprezentaţi de vârstă, tipul histopatologic (tipul cu scleroză nodulară având un prognostic mai bun, în timp ce forma cu depleţie limfocitară corespunde fazelor avansate ale bolii), absenţa sau prezenţa interesării mediastinale masive (bulky mediastinal disease), răspunsul la chimioterapia primară (un răspuns bun însemnând reducerea cu ≥ 70% a volumului iniţial al tumorii) şi stadiul clinic al bolii (stadiul IV având, îndeosebi, un prognostic nefavorabil).

Cu regimurile terapeutice actuale, rezultatele pot fi considerate satisfăcătoare, în funcţie şi de stadiul în care este diagnosticată boala:

– Stadiile I-II A – supravieţuire la 5 ani ~ 90-95%, din care aproximativ 90% fără semne de boală (event free survival).

– Stadiile III B-IV – supravieţuire la 5 ani ~ 70-80%, din care doar 50-80% fără semne de boală (event free survival).

Bibliografie selectivă

ARMITAGE J.O.: Early bone marrow transplantation in Hodgkin's disease. Ann. Oncol. 1994; 5 (Suppl.2):161.

BAKER L.L., PARKER B.R. şi colab.: Staging of Hodgkin's disease in children: comparison of CT and lymphography with laparotomy. AJR 1990; 154:1251.

BHATIA S., ROBINSON L.L. şi colab.: Breast cancer and other second neoplasm after childhood Hodgkin's disease. New Engl. J. Med. 1996; 334:745.

BONADONNA G., ZUCALT R. şi colab: Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin and iimidazole carboxamide versus MOPP. Cancer 1975; 36:252.

DANEMAN A., MARTIN D.J. şi colab.: Computed tomography and lymphogram correlation in children with Hodgkin's disease. J. Computed Assist. Tomogr. 1983; 7:115.

FLEMING I.D., BLACK T.L. şi colab.: Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. Cancer 1984; 53:878.

FRYER C.J., HUTCHINSON R.J. şi colab.: Efficacy and toxicity of 12 courses of ABVD - chemotherapy followed by low-dose regional radiation in advanced Hodgkin's disease in children: a report from the CCSG. J. Clin. Oncol. 1990; 8:1971.

GEHAN E.A., SULLIVAN M.P. şi colab.: The Intergroup Hodgkin's Disease in Children. A study of stages I and II. Cancer 1990; 65: 1429.
GREEN D.M., GHOORAH J. şi colab.: Staging laparotomy with splenectomy in children and adolescents with Hodgkin's disease. Cancer Treat. Rev. 1983; 10:23.
GUTENSOHN N., COLE P.: Epidemiology of Hodgkin's disease in the young. Int. J. Cancer 1977; 19:595.
HANCOCK S.L., COX R.S. şi colab.: Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. New Engl. J. Med. 1991; 325:599.
HANCOCK S.L., TUCKER M.A. şi colab.: Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. JAMA 1993; 270:1949.
HORNING S.J., ADHIKARI A. şi colab.: Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study. J. Clin. Oncol. 1994; 12:297.
HORNING S.J., NEGRIN R.S. şi colab.: Fractionated total-body irradiation, etoposide and cyclophosphamide plus autografting in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 1994; 12:2552.
HUDSON M.M., GREENWALD C. şi colab.: Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 1993; 11:100.
HUDSON M.M., DONALDSON S.S.: Hodgkin's Disease. In Ph. A. Pizzo. D.G. Poplack (eds.): Principles and Practice of Pediatric Oncology, ed. a 3-a. Cap XXI. Lippincott – Raven, Philadelphia, New York, 1997, p. 589-614.
HUNGER S.P., LINK M.D. şi colab.: ABVD / MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stamford experience. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 2160.
JENKIN D., DOYLE J. şi colab.: Hodgkin's Disease in Children: treatment with MOPP and low-dose, extended field irradiation without laparotomy. Late Results and Toxicity. Med. Pediatr. Oncol. 1990; 18:265.
KADIN M.E.: Activated helper T-cell origin for lymphomatoid papulosis, mycosis fungoides and some types of Hodgkin's disease. Lancet 1985; 2:864.
KADOTA R.P., BURGERT E.O. şi colab: Cardiopulmonary function in long-term survivors of childhood Hodgkin's lymphoma: a pilot study. Mayo Clin. Proc. 1988; 63:362.
KALDOR J.M., DAY N.E, şi colab.: Leukemia following Hodgkin's disease. New Engl. J. Med. 1990; 322:7.
MUELLER N., EVANS A. şi colab.: Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus: altered antibody pattern before diagnosis. New Engl. J. Med. 1989; 320:689.
OBERLIN O., LEVERGER G. şi colab.: Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease: the experience of the SFOP. J. Clin. Oncol. 1992; 10:1602.
PARKER B., CASTELLINO R., KAPLAN H.: Pediatric Hodgkin's disease. I. Radiographic evaluation. Cancer 1976; 37:2430.
PHILLIPS G.L., REECE D.E. şi colab.: Allogeneic marrow transplantation for refractory Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 1989; 7:1039.
POPEMA S., LENNERT K.: Hodgkin's disease in childhood. Histopatologic classification in relation to age and sex. Cancer 1980; 45:1443.
POPESCU V: Sindromul adenomegalic. In V. Popescu (ed.): Algoritm diagnostic şi terapeutic în Pediatrie. Edit. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1999, p. 566-572.
REGULA D., HOPPE R., WEISS L.: Nodular and diffuse types of lymphocyte predominance in Hodgkin's disease. New Engl. J. Med. 1988; 318:214.
RITTER J., SCHELLONG G., WANNENMACHER M.: Treatment of Hodgkin's disease in children. In H. Riehm (ed.): Monographs in Pediatrics. Malignant Neoplasms in Children and Adolescent. Vol. XVIII. Karger, Basel, 1986, p. 187-205.
RUSSEL K., DONALDSON S. şi colab.: Childhood Hodgkin's disease: patterns of relapse. J. Clin. Oncol. 1984; 2:80.
SCHELLONG G., BRAUNSWIG J.H. şi colab.: Treatment of children with Hodgkin's disease - Results of the German Pediatric Oncology Group. Ann. Oncol. 1992; 3:73.
SCHELLONG G., BRAUNSWIG J.H. şi colab.: Hodgkin's disease in children: combined modality treatment for stages IA, IB and IIA. Results in 356 patients of German/Austrian Pediatric Study Group. Ann. Oncol. 1994; 5:113.
STEIN H., GERDES J. şi colab.: Evidence of Sternberg-Reed cells being derived from activated lymphocytes. Haematol. Blood Trans. 1985; 29:441.
SY ORTIN T.T., SHESTAK C.A., DONALDSON S.S.: Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stamford experience. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989; 17:117.
VECCHI V., PILERI S. şi colab.: Treatment of pediatric Hodgkin's disease tailored to stage, mediastinal mass, and age. Cancer 1993; 72:2049.
WEISS L., MOVAHED L. şi colab.: Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. New Engl. J. Med. 1989; 320:502.
WILLMAN K.Y., COX R.S. şi colab.: Radiation induced height impairment in pediatric Hodgkin's disease. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1994; 28:85.

Limfoame maligne non-hodgkiniene

Definiţie. Limfoamele maligne non-hodgkiniene (LMNH) reprezintă proliferări clonale ale celulelor sistemului imunitar. Celulele constitutive ale sistemului imunitar derivă din lineaje celulare limfoide diferite şi exercită funcţii specifice. Celulele limfoide circulă, în mod normal, între diversele organe limfoide („traficul" acestor celule include ganglionii limfatici, măduva osoasă hematogenă, sângele periferic şi situsurile care conţin agregate de ţesut limfoid, ca tractul gastrointestinal, ficatul, splina ş.a.).

Înţelegerea structurii sistemului imunitar şi a maturaţiei normale a limfocitelor este importantă pentru cunoaşterea procesului malign din LMNH.

Sistemul celulelor limfoide este divizat în compartimente distincte funcţional:

a) *Compartimentul celulelor stem şi al progenitorilor limfoizi din măduva osoasă,* care dă naştere tuturor subclaselor de limfocite.

b) *Organele limfoide centrale* (timusul pentru celulele T şi, probabil, măduva osoasă pentru celulele B), care sunt responsabile pentru dezvoltarea celulelor T şi B mature imunocompetente, capabile să participe la răspunsul imun. Evenimentele moleculare din procesul de maturare au ca punct final expresia moleculelor de suprafaţă (imunoglobulinele de suprafaţă pentru limfocitele B şi expresia moleculelor receptoare ale celulelor T). Prin expresia acestor receptori de suprafaţă, celulele limfoide capătă competenţa de a răspunde la antigene.

c) *Organele limfoide periferice,* care conţin populaţii limfocitare deja programate la nivelul organelor limfoide centrale şi capabile să genereze un răspuns imun după contactul cu antigenul (ganglionii limfatici, splina, ţesutul limfoid asociat intestinului şi tractului respirator, pielea). Aceste organe sunt legate între ele prin sistemul circulator, care facilitează migrarea şi cooperarea celulelor implicate în răspunsul imun.

Proliferarea malignă se poate produce la nivelul oricărei subpopulaţii de celule limfoide din sistemul imunitar, distincte morfologic şi funcţional, şi la nivelul oricărui organ limfoid central sau periferic, de unde heterogenitatea morfologică, imunofenotipică şi clinică a limfoamelor maligne non-hodgkiniene ca şi frecvenţa bolii generalizate.

Epidemiologie. LMNH şi boala Hodgkin reprezintă împreună aproximativ 10% din cancerele copilului (0-15 ani). De asemenea, ele reprezintă al treilea grup ca frecvenţă dintre malignităţile copilului, după leucemii şi tumorile SNC.

LMNH sunt rare la copilul sub 5 ani, frecvenţa lor crescând odată cu vârsta.

De asemenea, frecvenţa LMNH variază considerabil în diverse zone geografice, de exemplu, în Africa ecuatorială ele reprezintă cea mai frecventă tumoră a copilului, legat de incidenţa mare a limfomului Burkitt. Afectează cel mai frecvent sexul masculin (raport M/F ~ 3:1).

Etiopatogenie. LMNH reprezintă proliferarea necontrolată a precursorilor limfoizi imaturi, care îşi pierd capacitatea de diferenţiere şi se acumulează progresiv în diversele ţesuturi ale gazdei. La fel ca şi în cazul leucemiilor acute, este vorba de o proliferare clonală (ca argumente, celulele maligne din limfoamele B exprimă numai unul din lanţurile uşoare ale imunoglobulinelor – K sau Λ – şi studiul rearanjării genelor pentru imunoglobuline în LMNH cu celule B şi a genelor pentru TCR în LMNH cu celule T, care arată configuraţii specifice ale genelor în toate celulele maligne ş.a.).

Studiile citogenetice în limfoame. Celulele maligne de la majoritatea cazurilor de LMNH cu celule mici neclivate demonstrează o anomalie citogenetică caracteristică: t(8;14) (q24;q32). Ca rezultat al acestei translocaţii, protoncogena c-myc de pe cromozomul 8 este translocată pe locusul lanţurilor grele pentru imunoglobuline de pe cromozomul 14. În cazuri mai rare translocaţia interesează cromozomii 8 şi 2 sau 22 [t(2;8) (p11.1;q24.1), t(8;22) (q24;q11.2)]. În aceste translocaţii, protoncogena c-myc se rearanjează în vecinătatea genei pentru lanţurile uşoare (K şi Λ); gena c-myc rămâne pe cromozonul 8 şi porţiuni ale genelor K şi Λ sunt translocate la nivelul unor situsuri adiacente de pe cromozomul 8 (fig. 14.9).

Punctele de ruptură la nivelul locilor pentru imunoglobuline corespund locului de acţiune al recombinazelor, implicate în rearanjarea fiziologică a genelor pentru imunoglobuline în cursul maturaţiei normale a celulelor B.

De asemenea, în limfoamele cu celule T, se produc translocaţii implicând genele pentru receptorul celulei T (TCR).

Demonstrarea acestor anomalii citogenetice în limfoamele liniilor celulare B şi T sugerează faptul că unele din aceste translocaţii par a reprezenta erori în procesul normal de rearanjare a genelor pentru lanţurile α, β şi δ ale TCR (LMNH cu celule T), ca şi a genelor pentru imunoglobuline (LMNH cu celule B).

Ca o consecinţă a acestor rearanjamente, protoncogena c-myc este pusă sub influenţa reglatoare a genelor constitutiv exprimate pentru Ig; rezultatul este transcripţia constitutivă a genelor c-myc şi menţinerea celulei în ciclul proliferativ, ieşirea celulelor din ciclul celular fiind împiedicată de nivelurile inadecvat de mari ale produsului genei c-myc.

Întrucât, aşa cum s-a menţionat, studiile efectuate în LMNH cu celule T şi în LAL T au relevat existenţa unor translocaţii analoage interesând locusurile genelor pentru lanţurile α, β şi δ ale TCR, este probabil că şi acest proces interesează gene asociate cu proliferarea celulară, dereglând parcurgerea ciclului celular normal.

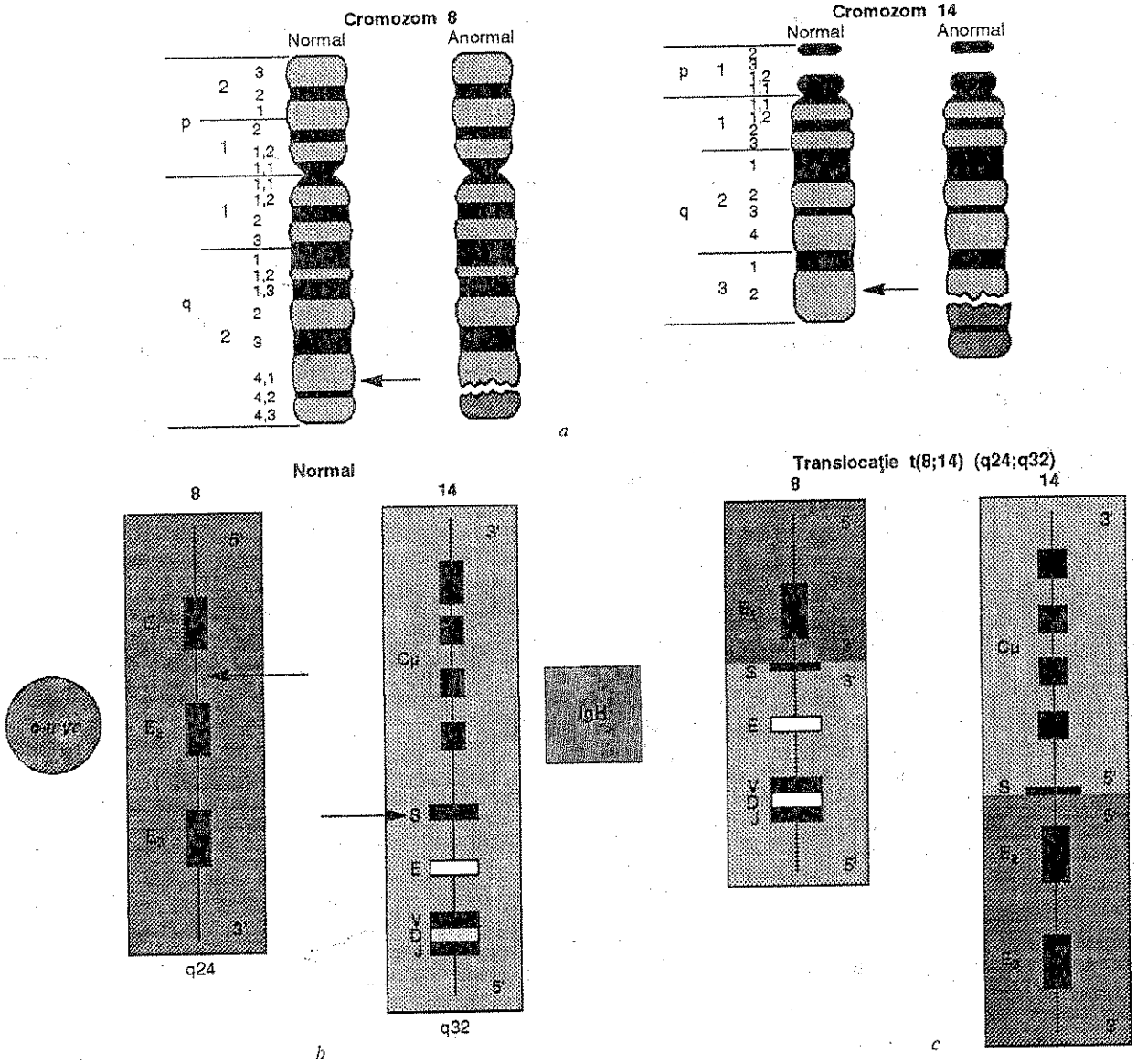


Fig. 14.9 – Reprezentarea schematică a translocaţiei t(8;14) (q24; q32) în limfomul Burkitt (după Croce M.,1987). a: Săgeţile marchează localizarea genei c-myc şi locii pentru sinteza imunoglobulinelor. Capătul detaşat al cromozomului implicat în translocaţie indică punctul de ruptură. b: Gena normală de pe cromozomul 8 constă din 3 exoni (E_1,E_2,E_3). Cromozomul 14 conţine gena pentru lanţurile grele ale imunoglobulinelor (Cμ = regiunea constantă, S = regiunea de comutare – switch, E = secvenţa de amplificare, VDJ = regiunea variabilă). Săgeţile indică posibile regiuni de ruptură cromozomială. c: În această variantă de translocaţie, gena c-myc este „decapitată" şi numai exonii E_2 şi E_3 sunt translocaţi pe cromozomul 14 în apropierea genei Cμ. Porţiuni ale genei pentru imunoglobuline (S, E, VDJ) sunt translocate pe cromozomul 8 (translocaţie reciprocă). IgH = locusul pentru lanţul greu al moleculei de imunoglobulină.

Factorii de risc pentru dezvoltarea LMNH:

– Sindroamele de imunodeficienţă congenitală, imunodeficienţele câştigate şi imunodeficienţele induse iatrogen: copiii cu imunodeficienţe congenitale (tabelul 14.XIX) au un risc mult mai mare decât cel al populaţiei normale de a dezvolta o maligni-

tate limforeticulară (de 100 până la de 10 000 ori mai mare!).

TABELUL 14.XIX

SINDROAME DE IMUNODEFICIENŢĂ CONGENITALĂ CARE CONSTITUIE FACTORI DE RISC PENTRU DEZVOLTAREA LMNH LA COPIL

- Sindromul Wiskott-Aldrich
- Agamaglobulinemia cu transmisie ereditară recesivă legată de sex
- Sindromul ataxie-telangiectazie
- Common variable agamaglobulinemia
- Sindromul de imunodeficienţă combinată severă (SCID)
- Sindromul Chédiak-Higashi
- Sindroamele limfoproliferative X-linkate[1]

[1] Sunt caracterizate printr-o reglare defectuoasă a limfoproliferării ca răspuns la infecţia cu VEB. Expresia clinică este variabilă, de la mononucleoză infecţioasă fatală, la dezvoltarea limfoamelor liniei B. Celulele maligne din LMNH de la aceşti copii demonstrează acelaşi rearanjament tipic al genelor care caracterizează limfoamele Burkitt [t(8; 14) (q24; q32)].

Bolnavii cu infecţie HIV/SIDA au, de asemenea, o incidenţă mare a limfoproliferărilor maligne, dezvoltarea LMNH agresive poate fi prima manifestare a bolii SIDA.

Bolnavii care au primit terapie imunosupresivă pentru transplant au aceeaşi predispoziţie pentru malignităţi limfoide. Cele mai multe din limfoproliferările de la aceşti bolnavi s-au dovedit a fi boli ale liniei B (proliferare policlonală sau monoclonală), dar au fost raportate şi proliferări ale celulelor T. Limfoamele care apar la bolnavii supuşi terapiei imunosupresive au, frecvent, localizare primară la nivelul SNC şi – obişnuit – acestea sunt asociate cu infecţia cu VEB; de asemenea, ele pot răspunde la reducerea intensităţii terapiei imunosupresive.

Este de subliniat însă că majoritatea copiilor care dezvoltă LMNH nu sunt imunodeficienţi!

– *Infecţia cu virus Epstein-Barr (VEB):* această infecţie joacă un rol important în limfoproliferările care apar la bolnavul imunodeficitar. Evidenţele conform cărora infecţia cu VEB precedă expansiunea clonală în limfoamele Burkitt şi în limfoamele asociate SIDA sugerează rolul etiologic al VEB în aceste malignităţi.

VEB infectează şi imortalizează celulele B, conducând la activarea şi proliferarea clonală a acestora. În cazul individului imunodeficient, limfoproliferarea determinată de VEB (normal controlată de celulele T citotoxice specifice VEB, ca şi de răspunsul imun umoral) se dezvoltă – aparent – necontrolat şi se manifestă clinic ca un spectru de boli limfoproliferative, de la hiperplazia benignă, reactivă, policlonală a celulelor B, la proliferarea monoclonală din limfoamele maligne.

Pornind de la aceste constatări, s-a imaginat un model multistadial al patogeniei limfoamelor la bolnavii imunodeficitari. Într-o primă etapă, infectarea cu VEB conduce la expansiunea clonală a limfocitelor B transformate de virus. Într-o a doua etapă, se suprapune o translocaţie cromozomială (rezultat al recombinării accidentale, neomologe, în cursul procesului normal de rearanjare a genelor pentru imunoglobuline) interesând protooncogena c-myc; se ajunge astfel la transformarea malignă (la proliferarea monoclonală, necontrolată a celulelor B).

Rolul infecţiei cu VEB în dezvoltarea LMNH la persoanele imunocompetente este mai puţin clar. În zonele din Africa, unde limfomul Burkitt este endemic, VEB pare a fi implicat în patogenie; ADN specific VEB şi antigenul nuclear al VEB au fost detectaţi în celulele tumorale a 95% din bolnavi. Gruparea cazurilor de limfom Burkitt în zonele din Africa, unde malaria este endemică, sugerează că imunosupresia/imunostimularea care acompaniază malaria poate constitui mediul adecvat pentru a permite expansiunea clonelor afectate de VEB şi transformarea malignă ulterioară a acestora. Infecţia cu VEB este însă demonstrată la mai puţin de 20% din limfoamele Burkitt apărând în zonele din afara Africii, permiţând ipoteza că alţi factori decât infecţia cu VEB sunt responsabili de producerea cazurilor nonendemice de limfom Burkitt.

Histopatologie. LMNH pot fi clasificate histopatologic în *forme foliculare* (caracterizate prin aranjarea celulelor maligne în agregate separate de celulele normale şi prezenţa în sub 2,5% din limfoamele copilului; acestea tind să se prezinte în stadii precoce, să se manifeste clinic mai puţin agresiv şi au un prognostic excelent) şi *forme difuze* (în care celulele maligne sunt grupate în travee care schimbă complet aspectul tisular normal; ele reprezintă marea majoritate a LMNH la copil şi au un grad intermediar sau înalt de malignitate). În raport cu gradul de anaplazie al celulelor maligne, LMNH se clasifică în *grade de malignitate (low grade, intermediate grade, high grade).*

Schemele de clasificare histopatologică (citologică) a LMNH se bazează pe identificarea presupusei celule de origine a neoplasmului prin compararea

caracteristicilor acesteia cu aspectele citologice ale celulelor limfoide aflate în diverse stadii de maturaţie, în efortul de a prezice comportamentul biologic al tumorii şi de a selecţiona schemele terapeutice cele mai adecvate. Din acest punct de vedere, principalele tipuri de LMNH la copil sunt: *LMNH limfoblastic, LMNH cu celule mici nonclivate şi LMNH cu celule mari.*

Clasificarea imunofenotipică a LMNH se bazează pe aplicarea metodelor imunologice de diagnostic şi a permis identificarea mai adecvată a lineajului şi – deci – a celulei de origine a malignităţii. La copil, LMNH exprimă mai degrabă fenotipuri care corespund precursorilor limfocitelor T şi B decât celulelor mature imunocompetente (40-50% *lineaj T,* 40% *lineaj B exprimând Ig de suprafaţă* şi sub 10% *neoplazii timpurii ale celulelor B, fără exprimarea Ig de suprafaţă).* Celulele maligne din LMNH ale copilului reprezintă, deci, progenia precursorilor limfocitari opriţi în maturaţie; transformarea malignă se poate produce atât la nivelul celulelor T, cât şi al celulelor B, precum şi în diferitele stadii de maturaţie ale acestor lineaje (fig. 14.10 şi 14.11).

Distribuţia imunofenotipurilor în LMNH este însă marcat diferită de cea din LAL ale copilului, unde 85% sunt neoplazii ale precursorilor timpurii ai celulelor B, 15% sunt neoplazii ale celulelor T şi mai puţin de 2% reprezintă neoplazii ale celulelor B exprimând Ig de suprafaţă. Neoplasmele celulelor T (derivate din celulele cortexului timic), precum şi acelea ale celulelor B (derivate din centrii germinativi ai ţesutului limfoid din intestin sau din căile respiratorii superioare) îşi au, obişnuit, originea în sedii extramedulare şi se prezintă clinic ca LMNH. Neoplasmele limfoide derivate din precursori timpurii ai liniei B au, în schimb, aproape totdeauna originea în măduva osoasă hematogenă şi se prezintă clinic ca leucemii acute.

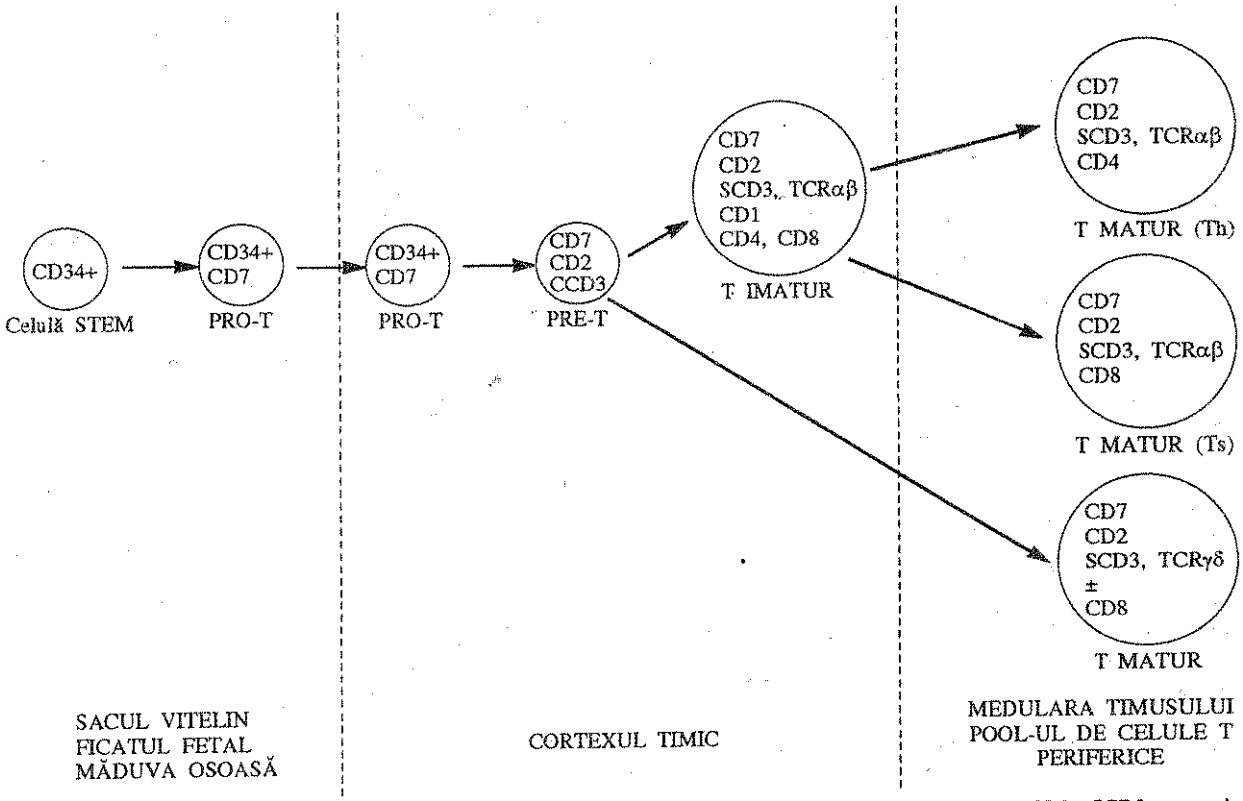
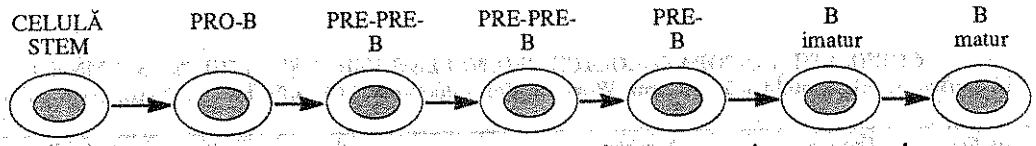


Fig. 14.10 – Maturaţia celulelor T umane (după B.F. Haynes, A.S. Fauci). SCD_3, expresia de suprafaţă a CD3; CCD3, expresia citoplasmatică a CD3.



	CELULĂ STEM	PRO-B	PRE-PRE-B	PRE-PRE-B	PRE-B	B imatur	B matur
ANTIGENE DE SUPRAFAŢĂ (CD)	CD 34	CD 34 CD 10 CD 19 CD 40	CD 34 CD 10 CD 19 CD 40	CD 34 CD 10 CD 19 CD 40 CD 73 CD 22 CD 38	– – CD 19 CD 40 CD 73 CD 22 CD 38 CD 21	– – CD 19 CD 40 CD 73 CD 22 – CD 21	– – CD 19 CD 40 CD 73 CD 22 – CD 21 CD 23
Receptorul pentru IL-7	–	+	+	–	–	–	–
Receptorul pentru IL-3	–	+	+	+	+	–	–
Receptorul pentru IL-4	–	–	–	–	+	+	+
Rearanjarea genelor pentru imunoglobuline	–	–	+	+	+	+	+
Expresia Ig M (μ)	–	–	–	–	Citoplasmică	Suprafaţă	Suprafaţă
Expresia Ig D (δ)	–	–	–	–	–	–	Suprafaţă

Fig. 14.11 – Maturaţia antigen-independentă a celulelor B umane (după B.F. Haynes, A.S. Fauci).

Au fost demonstrate corelaţii strânse între subgrupele histopatologice, subtipurile imunologice şi comportamentul biologic în LMNH, dar imunofenotipul celulei maligne nu poate fi întotdeauna prezis în mod adecvat doar pe baza datelor histopatologice (tabelele 14.XX şi 14.XXI).

Recent, International Lymphoma Study Group a propus o nouă clasificare a neoplaziilor limfoide, bazată pe utilizarea tehnicilor imunologice şi citogenetice disponibile, pe lângă criteriile morfologice standard (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms). Unul din aspectele specifice ale acestei clasificări este includerea leucemiilor înrudite alături de LMNH.

Tablou clinic. LMNH reprezintă una din tumorile cu ritmul de creştere cel mai rapid: debutul simptomelor poate fi exploziv, iar – caracteristic – durata evoluţiei este scurtă.

Simptomele iniţiale. Sunt, adesea, nespecifice (tuse, odinofagie, dureri abdominale, vărsături, adenopatii), ceea ce impune diagnosticul diferenţial cu alte boli ale copilului cu aceeaşi simptomatologie; în general, evoluţia rapidă a bolii aduce clarificări asupra naturii maligne a simptomelor. În schimb, simptomele sistemice (febra, transpiraţiile nocturne, scăderea ponderală) sunt rare la copil şi – când sunt prezente – sugerează mai degrabă prezenţa unui limfom Hodgkin.

Manifestările perioadei de stare. Localizarea primară a bolii se poate produce la orice nivel unde se află ţesut limfoid; uneori boala este însă atât de diseminată, încât punctul de plecare nu mai poate fi determinat. Majoritatea tumorilor se dezvoltă, primar, în sedii extraganglionare (30% tumori abdominale, 27% „mase" mediastinale şi 29% în regiunea craniocervicală, inclusiv la nivelul inelului Waldeyer şi a ganglionilor limfatici cervicali). Afectarea ganglionilor limfatici (în afara celor din regiunea craniocervicală) reprezintă, la copil, sediul primar al bolii doar în 6% din cazuri. Sunt posibile şi localizări primare neobişnuite ale tumorii (piele, os, spaţiu extradural).

TABELUL 14.XX

CORELAŢII HISTOPATOLOGICE, IMUNOFENOTIPICE ŞI CLINICE ÎN LMNH LA COPIL
(Clasificarea histopatologică conform Working Formulation for Classification of NHL, National Cancer Institute)

Clasificarea histopatologică	*Frecvenţa*	*Aspectul histopatologic*	*Imunofenotipul celulei maligne*	*Caracteristicile clinice*	*Observaţii*
Limfoame limfoblastice	35%	Asemănător aceluia din infiltratele tisulare de la bolnavii leucemici. Celule de mărime uniformă, cu citoplasmă puţină/abia vizibilă. Nucleul de dimensiuni mai mari decât al limfocitelor mici, cu cromatină fin distribuită. Membrana nucleară poate crea subdiviziuni de proeminenţă variabilă (tipul convolut şi nonconvolut).	În majoritatea cazurilor, celula malignă derivă din precursorii celulelor T exprimând profilul de antigene de suprafaţă al timocitelor corticale, în stadiile mijlocii sau tardive de maturaţie a acestora: combinaţii diferite de antigene CD1, CD2, CD5, CD7, cu expresia concomitentă a CD4 şi CD8. CD3 este detectabil în citoplasmă, dar celula exprimă rareori CD3 de suprafaţă împreună cu moleculele asociate ale TCR.	Sediul cel mai frecvent al tumorii este în mediastinul anterior, deseori în asociere cu adenopatii cervicale, supraclaviculare şi axilare. Pot exista semne legate de compresiunea căii aeriene şi/sau venei cave superioare şi revărsate pleurale. Interesările meningocerebrală şi testiculară sunt frecvente. Afectarea medulară este posibilă. Deteriorarea clinică este rapidă!	Datele clinice, imunologice şi comportamentul biologic al limfoamelor limfoblastice cu celule T reamintesc pe acelea din LAL T.
	Rară	Idem	Celula malignă derivă din precursorii timpurii ai celulelor B, exprimând profile de antigene de suprafaţă caracteristice celulelor early pre-B sau pre-B, fără expresia Ig de suprafaţă.	Limfomul se dezvoltă în limfoganglionii periferici sau sub forma tumorilor cutanate la nivelul scalpului la copiii mici.	Fenotipul celular este obişnuit în LAL cu precursori ai celulelor B.
Limfoame cu celule mici nonclivate tip Burkitt	40-50% (în formele sporadice)	Celulele tumorale sunt omogene, cu nuclei rotunzi sau ovalari, cu cromatina grosolană şi nucleoli proeminenţi, bazofili, obişnuit multipli. Citoplasma este intens bazofilă, cu vacuole. Mitozele sunt frecvente. Aspectul histopatologic de „cer înstelat" este rezultatul prezenţei macrofagelor printre celulele maligne.	Celula tumorală derivă din celulele B, exprimând antigene de suprafaţă monoclonale, obişnuit Ig M.	Realizează 2 tipuri: *forma endemică* (africană) şi *forma nonendemică.*	1-2% din copiii cu LAL prezintă celule blastice similare acelora din limfomul Burkitt (LAL-L_3 FAB). „Masele" abdominale sunt frecvente la aceşti copii.
Limfoame cu celule mari • LMNH cu celule mari nonclivate	20-25%		1/3 reprezintă tumori ale celulelor B transformate.	Vârstă mai mică în momentul diagnosticului. Tind să aibă boală localizată.	Sunt heterogene clinic, histologic şi imunofenotipic.
• LMNH imunoblastice			1/3 din tumori derivă din celulele T, exprimând, frecvent, profile antigenice de celule posttimice, activate. 30% aparţin unui lineaj nedeterminat (celule non-B, non-T). Rare cazuri sunt derivate din lineajul histiocitomacrofagic (true histiocytic lymphoma).	Vârstă mai mare la debut. Mai frecvent, aspect de boală generalizată. Varietate de afectări (mediastin, abdomen, cap şi gât). LMNH cu localizare primară neobişnuită (os, SNC), ca şi limfoamele care apar în cadrul stărilor de imunodeficienţă aparţin, de asemenea, acestui tip.	

TABELUL 14.XX (continuare)

• LMNH anaplastic cu celule mari Ki-1 pozitive	8-12% (30-40% din limfoamele cu celule mari)	Celule mari, pleiomorfe. Nucleolul unic sau multiplu, proeminent. Interesează preferenţial sinusurile ganglionare ca şi sediile extranodale (în special pielea, osul şi ţesuturile moi), unele celule maligne cresc de o manieră coezivă. Diagnosticul diferenţial se face cu boala Hodgkin, histiocitozele maligne şi carcinomul metastatic.	Celulele exprimă antigenul CD30 (Ki-1), o moleculă membră a superfamiliei receptorului pentru TNF - anterior găsit în asociere cu boala Hodgkin. Majoritatea acestor cazuri sunt derivate din celulele T activate, deşi există cazuri cu celule non-B, non-T şi - mai rar - derivate din lineajul B.	Aproximativ 1/3 se prezintă ca boală localizată (leziuni cutanate, deseori cu regresie spontană, afectare limfoganglionară). Restul au afectări variate (exceptând pe cea cutanată), nodale şi extranodale, incluzând mediastinul, tractul gastrointestinal, osul, fiind în stadii avansate în momentul diagnosticului. Afectarea măduvei osoase şi a SNC este neobişnuită. Prognosticul este bun la copil (supravieţuire 75-85%).	În majoritatea cazurilor, se demonstrează prezenţa anomaliei citogenetice *t(2;5) (p23; q35)*. *Gena fosfoproteinei nucleolare* 5q35 (NPMI) fuzionează cu *gene ALK* (anaplastic lymphoma kinase) 2p23, o genă tirozin kinazică. Proteina hibridă sintetizată ca urmare a translocaţiei se leagă de capătul amino-terminal al *nucleofosminei*, în domeniul catalitic al ALK.

TABELUL 14.XXI

TIPURILE DE LIMFOAME BURKITT

Tipul Criteriul de diferenţiere	*Forma endemică (africană)*	*Formele nonendemice*
Localizarea primară a tumorii	Tendinţă marcată de afectare a oaselor feţei, în particular a mandibulei, maxilarului şi orbitei, mai ales la copilul mic.	Afectarea oaselor feţei este neobişnuită. Originea tumorii este în ţesutul limfoid din tractul gastrointestinal sau din căile aeriene superioare (tumorile inelului Waldeyer, tumori ale ileonului terminal sau cu interesare abdominală masivă). Afectarea mediastinală primară este rară.
Modificarea citogenetică	Sediul de fractură al cromozomilor implicaţi în translocaţie interesează regiunea heavy chain joining; translocaţia apare într-o celulă B precoce în cursul dezvoltării acesteia.	Interesarea în translocaţie a regiunii imunoglobulin heavy chain switch region; translocaţia survine într-un moment ulterior pe calea dezvoltării celulelor B.
Asocierea cu infecţia cu VEB	95 %	< 20%
Caracterul biologic al tumorii	Afectarea MO şi a SNC sunt neobişnuite. Prognostic bun cu chimioterapia actuală. Recidivele sunt excepţionale.	Afectarea măduvei osoase este rară în momentul diagnosticului, dar devine proeminentă în stadiile avansate. Afectarea SNC rară, dar posibilă. Deşi prognosticul este bun, recăderile sunt posibile.

– *Adenopatiile:* când sunt prezente, sunt în mod caracteristic nedureroase şi rapid evolutive. Ganglionii din jumătatea superioară a trunchiului sunt cel mai frecvent afectaţi, dar sediul afectării primare poate fi la nivelul limfoganglionilor inghinali. Adenopatiile cervicale masive pot fi asociate cu tumora primitivă în nazofaringe, amigdale sau în alte regiuni ale inelului Waldeyer. Mai frecvent, copiii cu adenopatii în jumătatea superioară a trunchiului au şi tumori în mediastinul anterior ± pleurezie asociată. Tusea şi dispneea ca urmare a compresiunii căii aeriene, ca şi semnele de obstrucţie a venei cave superioare (pletora facială, turgescenţa venoasă) se observă frecvent la copiii cu afectare mediastinală. Deteriorarea clinică poate surveni rapid la aceşti copii, studiile diagnostice (noninvazive!) şi instituirea terapiei fiind o urgenţă.

– *Tumora abdominală primitivă* se poate manifesta ca o „masă" discretă situată în fosa iliacă dreaptă, asociată sau nu cu semne de invaginaţie sau obstrucţie gastrointestinală. Diagnosticul diferenţial se face, în principal, cu apendicita acută. Laparotomia exploratorie se impune. Segmentul afectat (obişnuit ileonul terminal, cecul, apendicele şi colonul ascen-

dent) trebuie rezecat, împreună cu mezenterul asociat; se practică în continuare o anastomoză ileocolică. Ganglionii mezenterici sunt, deseori, afectaţi. Copiii cu limfom cu localizare gastrointestinală, complet rezecat, au un prognostic excelent în condiţiile chimioterapiei moderne.

Localizarea abdominală a LMNH se poate prezenta şi ca „masă" abdominală masivă, care creşte rapid şi se poate extinde şi în spaţiul retroperitoneal, deseori asociată cu *ascita malignă*. Ca o complicaţie frecventă se notează *sindromul de liză tumorală* (a se vedea mai jos); starea copilului este – obişnuit – foarte gravă şi terapia constituie o urgenţă.

– *Afectarea ţesutului limfatic Waldeyer* este prezentă în 10-15% din LMNH la copil. Simptomele iniţiale sunt nespecifice (obstrucţie nazală, creşterea de volum a unei amigdale, otalgie, hipoacuzie). Adenopatia laterocervicală poate însoţi manifestarea primară la nivelul inelului Waldeyer.

– *Limfoamele cutanate* sunt localizate, cel mai frecvent, în regiunea scalpului şi apar ca „mase" discrome cu creştere rapidă.

– *Limfoamele cu localizare primitivă osoasă* se prezintă cu durere osoasă, asociată sau nu cu „masă" de ţesuturi moi. Pot mima tumorile osoase primitive, care sunt mai frecvente.

– *Limfoamele cu localizare primară la nivelul SNC* se manifestă prin semne de hipertensiune intracraniană, asociată sau nu cu semne de localizare neurologică (paralizii de nervi cranieni, paraplegie, convulsii etc). Localizarea primară la nivelul SNC este neobişnuită şi asociată frecvent cu sindroame de imunodeficienţă congenitală, dobândită sau cu imunosupresia terapeutică.

Corelaţia între manifestările clinice din perioadele de debut şi de stare ale bolii şi aspectul histopatologic şi imunofenotipic al tumorii:

• În cazul tumorii primare situate în mediastinul anterior, în aproape toate cazurile este vorba de un limfom limfoblastic cu celule T. Majoritatea cazurilor debutează în adolescenţă, cu preponderenţă la sexul masculin. Diseminează precoce la nivelul măduvei osoase, cu evoluţie spre o fază leucemică, de nedistins de LAL cu celule T. Diseminările meningiene şi testiculare sunt frecvente.

• La bolnavii cu tumori abdominale se diagnostichează, obişnuit, un limfom cu celule mici nonclivate, care reprezintă o proliferare malignă a celulelor B. Diseminarea medulară este posibilă (LAL L3); de asemenea, pot fi întâlnite şi diseminări meningiene, deşi mai rare.

• Limfoamele cutanate, întâlnite mai frecvent la copiii mici, reprezintă limfoame limfoblastice, determinate de proliferarea neoplazică a precursorilor celulelor B, cu fenotip LAL, tipul „comun".

• În schimb, limfoamele cu celule mari au manifestări clinice mai puţin predictibile. Ele tind să ia naştere la nivelul limfoganglionilor, ţesutului limfoid din tractul gastrointestinal, osului, mediastinului şi pielii. De asemenea, şi modalităţile evolutive sunt foarte diferite şi greu predictibile.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe baza datelor clinice, a explorărilor hematologice şi biochimice şi a explorărilor imagistice curente. Diagnosticul histopatologic trebuie practicat în toate cazurile. Materialul biologic este obţinut prin biopsie chirurgicală, aspiraţii pe ac fin şi prin recoltarea de lichide biologice (revărsat pleural, lichid de ascită, revărsat pericardic, LCR). Pentru biopsii trebuie folosită procedura cea mai puţin invazivă; de exemplu, în caz de suspiciune de limfom T mediastinal – în care există riscuri anestezice şi chirurgicale – trebuie practicat mai întâi un examen al sângelui periferic şi al măduvei osoase; de asemenea, examenul citologic al lichidului pleural obţinut prin puncţie poate constitui o alternativă. În cazul în care acestea sunt negative, se poate avea în vedere biopsia chirurgicală a unui limfoganglion periferic, sub anestezie locală. La bolnavii cu limfom abdominal masiv există – de asemenea – riscuri în privinţa procedurilor diagnostice din cauza perturbărilor metabolice şi a precarităţii funcţiei renale. Lichidul de ascită, dacă este prezent, conţine obişnuit un număr mare de celule maligne. Biopsia pe ac a tumorii, ghidată echografic, poate constitui, de asemenea, un mijloc de diagnostic adecvat la aceşti bolnavi.

Manipularea şi fixarea adecvată a materialului tisular sunt esenţiale pentru un diagnostic corect.

Examenul microscopic constituie mijlocul de diagnostic de rutină. Studii suplimentare practicate pe materialul tisular recoltat sunt cele imunofenotipice, citogenetice şi studiile de biologie moleculară (rearanjarea genelor pentru imunoglobuline şi TCR).

Ca regulă generală, dată fiind urgenţa terapeutică, studiile care întârzie instalarea tratamentului trebuie evitate!

Diagnostic diferenţial: trebuie adaptat situaţiei clinice concrete, legat de sediul tumorii primare

(exemplu, diagnosticul diferenţial al adenopatiilor, al „maselor" mediastinale, al „maselor" abdominale, al tumorilor osoase ş.a).

Stadializarea LMNH. Joacă un rol important în aprecierea prognosticului şi selecţia mijloacelor terapeutice disponibile, cu menţiunea că diseminarea ocultă a bolii este – prezumtiv – prezentă la toţi bolnavii!

Examenele necesare stadializării sunt prezentate în tabelul 14.XXII.

Trebuie, şi în acest caz, evitate studiile imagistice extensive, care aduc puţine informaţii suplimentare şi care pot întârzia instituirea terapiei adecvate.

În ceea ce priveşte *sistemele de stadializare,* prezentăm aici doar două asemenea sisteme, relativ simple şi larg utilizate: Sistemul St. Jude Children's Research Hospital (tabelul 14.XXIII) şi NCI Staging System for NHL, dezvoltat din sistemul de stadializare al limfoamelor Burkitt (tabelul 14.XXIV).

Conform celor mai multe sisteme de stadializare, copiii cu LMNH sunt clasificaţi în două mari categorii:

a. *Stadiul de boală localizată* (stadiile I şi II St. Jude), care reprezintă 35-40% din LMNH şi care are un prognostic foarte bun cu terapia modernă.

b. *Stadiul de boală diseminată* (stadiile III şi IV St. Jude), în 60-65% din cazuri şi cu un prognostic rezervat, chiar în condiţiile unei terapii agresive.

Pentru *LMNH cu celule B,* în sistemele de clasificare europene (BFM, SIOP), se disting trei grupuri de risc:

a. *Grupul de risc favorabil,* cuprinzând tumori în stadiile I şi II, complet rezecabile chirurgical, care necesită o chimioterapie mai puţin intensă şi de durată mai scurtă.

b. *Grupul de risc intermediar,* format fie din tumorile în stadiile I şi II incomplet excizate chirurgical, fie din tumori în stadiul III şi care impun o chimioterapie mai intensivă.

c. *Grupul high risk,* care cuprinde LMNH cu celule B în stadiul diseminat (IV)[1] şi LAL – celule B, care necesită cele mai intense regimuri chimioterapeutice.

Tratament. Cele mai importante progrese terapeutice în LMNH la copil au la bază recunoaşterea naturii sistemice a bolii, recunoaşterea potenţialului de diseminare rapidă, chiar de la nivelul unor situ-

TABELUL 14.XXII

INVESTIGAŢIILE NECESARE PENTRU STADIALIZAREA LMNH LA COPIL
(modificat după A. Shad şi I. Magrath, 1998)

Studii obligatorii
- Examenul clinic, cu atenţie la toate situsurile de boală palpabilă
- Examene hematologice
  - Hemograma completă
  - Examenul măduvei osoase (aspirat şi biopsie medulară în ambele creste iliace)
- Examenul LCR, cu preparat prin ultracentrifugare pentru citologie (Cytospin)
- Examenele biochimice sanguine
  - Electroliţii sanguini[1]
  - Calciul şi fosforul seric[1]
  - Creatinina sanguină[1]
  - Acidul uric sanguin[1]
  - Lactic dehidrogenaza serică[2]
- Examenele imagistice
  - Radiografia toracică (în incidenţă AP şi profil)
  - CT toracică (dacă radiografia toracică este patologică sau există suspiciunea afectării mediastinale)
  - Echografia abdominală[3] (ficat, splină, rinichi, abdomen, pelvis)
  - Scintigrafia cu ^{57}Ga
  - CT abdominală (se poate renunţa la acest examen dacă s-a efectuat echografia abdominală şi scintigrafia cu ^{57}Ga)
  - Examen CT/RMN pentru tumorile cu localizare craniofacială

Studii opţionale
- Nivelul lactaţilor serici[2]
- Nivelul IL-2-R în ser[2]
- Scintigrafia osoasă cu ^{99m}Tc (dacă scintigrafia cu ^{57}Ga sugerează afectarea scheletică nesuspectată clinic)
- Examenul RMN pentru afectarea măduvei spinale[4] şi a măduvei osoase
- Laparotomia exploratorie (nu este indicată decât la copilul cu tumori abdominale şi semne de obstrucţie gastrointestinală şi/sau semne de invaginaţie, în scop diagnostic şi pentru excizia unei tumori rezecabile[5])

[1] Importante la copiii cu tumori masive, evidenţiind sindromul de liză tumorală, care poate fi exacerbat de iniţierea chimioterapiei.

[2] Nivelurile crescute se corelează cu mărimea ţesutului tumoral şi cu prognosticul la copiii cu limfoame cu celule mici nonclivate.

[3] Poate fi examenul de elecţie la copil, care are o cantitate mică de grăsime intraabdominală; în plus este neinvazivă. Poate fi utilă în diferenţierea intestin/tumoră abdominală.

[4] Mielografia se practică numai în cazurile cu indicaţii speciale.

[5] Copiii cu limfom abdominal complet rezecabil au un prognostic net favorabil în comparaţie cu cei cu tumori nerezecabile, din cauza extensiei retroperitoneale a tumorii şi/sau ascitei maligne.

[1] În studiile franceze, numai cazurile cu boală SNC la debut şi infiltrare a măduvei osoase de peste 70% aparţin acestui grup!

TABELUL 14.XXIII

SISTEMUL DE STADIALIZARE ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL PENTRU LMNH LA COPIL

Stadiul I
O singură tumoră extranodală sau o singură localizare ganglionară (arie anatomică), cu excepţia mediastinului sau abdomenului

Stadiul II
- O singură tumoră extranodală cu afectarea limfoganglionilor regionali
- Două sau mai multe arii ganglionare afectate de aceeaşi parte a diafragmului
- Două tumori extranodale individualizate, fără afectarea limfoganglionilor locoregionali şi situate de aceeaşi parte a diafragmului
- Tumoră cu localizare primitivă gastrointestinală, obişnuit în zona ileocecală ± afectarea limfoganglionilor mezenterici asociaţi

Stadiul III
- Două tumori extranodale izolate, de ambele părţi ale diafragmului
- Două sau mai multe arii ganglionare afectate, de ambele părţi ale diafragmului
- Toate tumorile cu localizare primitivă intratoracică (mediastinală, pleurală, timică)
- Toate tumorile intraabdominale extinse[1]
- Tumorile paraspinale sau epidurale, indiferent de existenţa sau nu a altei localizări

Stadiul IV
Oricare din localizările de mai sus, în asociere cu afectarea iniţială a SNC şi/sau a măduvei osoase[2]

[1] Se face o distincţie între limfomul gastrointestinal aparent localizat de boala abdominală extensivă. Stadiul III este rezervat tumorilor masive, cu extensie la ganglionii paraaortici şi zonele retroperitoneale, cu arii de implant în mezenter sau peritoneu sau prin infiltrare directă a structurilor adiacente tumorii primare. Poate fi prezentă ascita malignă şi tumora nu este complet rezecabilă macroscopic.

[2] Diagnosticul de limfom se stabileşte în cazul prezenţei unui număr de blaşti în măduva osoasă sub 25%, restul aspiratului medular ca şi examenul sângelui periferic fiind normale.

TABELUL 14.XXIV

NCI STAGING SYSTEM FOR NHL IN CHILDREN

A – Tumoră extraabdominală unică
B – Tumori extraabdominale multiple
C – Tumoră intraabdominală
D – Tumoră intraabdominală cu afectare asociată a sediilor extraabdominale
AR – identic stadiului C, dar cu peste 90% din tumoră rezecată chirurgical
Stadiile **A, B** şi **AR** – constituie grupul cu prognostic favorabil
Stadiile **C** şi **D** – grupul cu prognostic mai puţin favorabil (după A. Shad şi I. Magrath, 1998).

suri aparent localizate ale bolii[1] şi eficacitatea chimioterapiei sistemice utilizând drogurile active în LAL. Cu regimurile terapeutice actuale, 2/3-3/4 din copiii cu LMNH pot fi vindecaţi.

Strategiile moderne de tratament se bazează – în consecinţă – pe următoarele principii:

– necesitatea desfăşurării rapide a studiilor diagnostice şi pentru stadializare, în scopul iniţierii cât mai rapide a tratamentului citostatic;

– necesitatea unei intervenţii terapeutice de urgenţă pentru complicaţiile potenţial ameninţătoare de viaţă, prezente frecvent în momentul diagnosticului;

– alegerea definitivă a terapiei trebuie să ţină cont de aspectul histopatologic şi imunofenotipic, ca şi de gradul de extensie al bolii.

Tratamentul suportiv. Are în vedere următoarele aspecte esenţiale:

– *Asigurarea unei căi de abord venos:* cateterul venos central este recomandabil, utilizând un cateter cu cale simplă sau – preferabil – dublu, plasat înaintea sau cu puţin timp după începerea terapiei, îndeosebi la bolnavii în stadiile avansate (stadiile III şi IV ale bolii). Utilizarea sa este evidentă în condiţiile unei hiperhidratări a bolnavului, a asigurării nutriţiei parenterale, a unei terapii sistemice antiinfecţioase, ca şi a tratamentului substitutiv cu produse de sânge.

– *Chimioprofilaxia infecţiilor şi tratamentul episoadelor febrile neutropenice:* chimioterapia infecţiilor este indicată la bolnavii în stadii avansate supuşi schemelor de chimioterapie agresivă (CYVE, LSA2-L2). Se utilizează combinaţia TMP/SMX (Bactrim) în doză de 25 mg/kg/zi, în 3 administrări săptămânale, pe toată durata acestei chimioterapii până la 3 săptămâni după ultimul ciclu de tratament[2].

Chimioterapia agresivă are ca efecte secundare frecvente şi apariţia puseelor de neutropenie febrilă (după ciclurile de tip COPADM şi CYVE aproximativ 80%). Copilul cu neutropenie febrilă necesită spitalizarea dacă numărul absolut al granulocitelor este mai mic de 500/μl, explorarea bacteriologică adecvată şi rapidă, ca şi iniţierea promptă a unei antibioticoterapii empirice cu spectru larg i.v. (cefta-

[1] Diseminarea la nivelul măduvei osoase, cu o evoluţie spre o fază leucemică (de „citemizare") de nedistins de LAL apare la aproximativ 30% din cazuri în primele 6 luni de la diagnostic!

[2] Nu se administrează timp de 1 săptămână înainte şi 1 săptămână după cura de MTX-HD!

zidim + vancomicină sau imipenem-cilastatin). Meropenem este recent raportat a avea rezultate superioare schemelor de antibiotice folosite până acum în aceste cazuri. Dacă nu se evidenţiază o cauză specifică şi febra şi neutropenia persistă peste 7 zile, se adaugă un antifungic i.v.

Antibioticoterapia cu spectru larg este indicată până în momentul în care numărul granulocitelor depăşeşte 500/μl şi bolnavul devine afebril timp de minimum 24 ore. Utilitatea asocierii factorilor de creştere hematopoietică (G-LSF) este discutabilă.

– *Tratamentul substitutiv cu produse de sânge:* administrarea de masă eritrocitară poate fi necesară pentru corectarea anemiei datorate toxicităţii hematologice a drogurilor sau hemoragiei (menţinerea nivelurilor hemoglobinei circulante > 7 g/dl). Concentratele trombocitare sunt indicate în cazul complicaţiilor hemoragice asociate trombocitopeniei sau – în cazul complicaţiilor infecţioase – pentru menţinerea numărului de trombocite peste 20 000/μl.

Este recomandabil ca produsele de sânge să provină de la donatori cât mai compatibili fenotipic şi să fie iradiate în prealabil (cu 25 Gy).

– *Tratamentul mucozitei:* mucozita secundară drogurilor citostatice necesită terapie antalgică, o bună igienă locală cu soluţii antiseptice şi – în formele severe – nutriţie parenterală.

Terapia de urgenţă a complicaţiilor prezente în momentul diagnosticului:

– *Terapia compresiunii mediastinale:* tumora mediastinală masivă poate conduce la obstrucţia căii aeriene, la complicaţii ale anesteziei şi chirurgiei bioptice curente (stop respirator, stop cardiac, sângerare crescută), la probleme în plasarea cateterului venos central, ca şi la sindromul de obstrucţie a venei cave superioare; în absenţa terapiei de urgenţă, compromiterea căii aeriene şi vasculară poate surveni în decurs de ore/zile!

Majoritatea autorilor sunt de acord că instituirea cât mai rapidă a chimioterapiei este cea mai adecvată, LMNH răspunzând la această modalitate terapeutică.

Dacă este previzibilă o întârziere legată de diagnosticul specific histopatologic, o strategie adecvată este iniţierea radioterapiei cu doze mici (1 200 cGy, câmp limitat!) la nivelul tumorii mediastinale masive, îndată ce prelevările bioptice periferice s-au efectuat şi există confirmarea că a fost obţinut suficient ţesut pentru diagnostic.

Revărsatele pericardice masive (risc de aritmii şi tamponadă cardiacă) şi revărsatele pleurale mari pot necesita toracenteză sau pericardiocenteză.

– *Profilaxia şi tratamentul sindromului de liză tumorală:* efect frecvent întâlnit în LMNH avansate şi în cele cu tumori masive (în special în limfoamele abdominale cu celule mici nonclivate). Poate fi prezent în momentul diagnosticului – fiind expresia turnover-ului celular rapid, sau la debutul chimioterapiei. Complicaţiile metabolice primare (hiperpotasemia, hiperfosfatemia şi hipocalcemia secundară) pot conduce la deces, ca urmare a unor aritmii cardiace ireductibile. Combinaţia hiperuricemie şi hiperfosfatemie cu depozitare intrarenală de acid uric şi calciu poate determina insuficienţă renală acută. Aceasta este agravată şi de obstrucţia ureterală prin masele retroperitoneale şi prin infiltraţia tumorală directă a rinichiului. Decesele precoce, datorate anomaliilor metabolice necontrolabile şi insuficienţei renale acute rămân probleme importante în tratamentul LMNH în stadii avansate.

Hiperhidratarea alcalină i.v. (lichide 3 $l/m^2/zi$, 1/3 din cantitatea de lichide sub formă de soluţie $NaHCO_3$ 1,4% şi 2/3 ca soluţie de glucoză 5%), în asociere cu allopurinolul (300 $mg/m^2/zi$, în priză unică, p.o. sau i.v.) trebuie instituită la toţi bolnavii cu tumoră masivă sau în stadii avansate ale LMNH. Studiile imagistice pentru stadializare trebuie practicate cât mai rapid şi utilizarea substanţelor de contrast evitată pe cât posibil. Anomaliile biochimice trebuie corectate cât mai mult înaintea iniţierii chimioterapiei, deoarece administrarea acesteia accentuează distrugerea celulelor tumorale. Utilizarea agenţilor uricolitici (Uricozim 100 mg/kg/zi, până la depăşirea riscului sindromului de liză tumorală), în asociere cu iniţierea terapiei de inducţie cu doze mici, progresive (prefaza citoreductivă) s-a demonstrat a reduce riscul nefropatiei uratice, ca şi menţinerea unei hiperdiureze alcaline (400-500 $ml/m^2/4$ h) cu ajutorul furosemidului 1-2 mg/kg i.v.

În cazul apariţiei insuficienţei renale acute oligurice, bolnavul cu LMNH trebuie inclus într-un program de substituţie a funcţiei renale, înaintea iniţierii chimioterapiei.

De asemenea, bolnavul trebuie monitorizat strict în cursul perioadei de chimioterapie de inducţie (balanţă hidrică, constante hemodinamice, ionogramă sanguină, produşii de retenţie azotată, ECG etc.).

– *Terapia complicaţiilor neurologice* are drept scop reducerea frecvenţei leziunilor neurologice ireversibile. Afectarea neuromeningiană – mai frecventă şi caracteristică limfoamelor cu celule T – răspunde la chimioterapia sistemică, în asociere cu terapia intratecală. În ceea ce priveşte compresiunea măduvei spinării (întâlnită în special în limfoamele cu celule mici neclivate), majoritatea autorilor sunt de acord în prezent că cea mai bună atitudine o reprezintă instituirea cât mai rapidă a chimioterapiei sistemice.

Chimioterapia. Principiul de bază al concepţiei actuale terapeutice în LMNH la copil îl reprezintă eficacitatea chimioterapiei sistemice. Regimurile moderne de chimioterapie încorporează droguri citostatice utilizate şi în tratamentul LAL la copil (prednison, vincristină, L-asparaginază, ID- şi HD-MTX). Antraciclinele (daunorubicina şi doxorubicina), citozin-arabinozida şi ciclofosfamida sunt încorporate, de asemenea, în cele mai multe regimuri terapeutice eficiente. Eficacitatea epipodofilotoxinelor (teniposid, etoposid) a fost şi ea demonstrată în malignităţile ţesutului limfoid şi aceşti agenţi au fost încorporaţi în regimurile mai noi (BFM-NHL 93, LMB 96). Majoritatea optimală de terapie n-a fost însă atinsă, dovadă fiind varietatea drogurilor utilizate, a dozelor şi a schemelor terapeutice existente în prezent.

Alegerea terapiei citostatice se face în funcţie de varianta histopatologică şi imunofenotipică, ca şi de gradul extensiei bolii.

– *Formele localizate:* bolnavii în stadiile de boală localizată (stadiile I şi II, aproximativ 35-40% din cazuri în statisticile mai importante – SFOP, BFM, CCSG, POG) au un prognostic excelent, înregistrându-se 85-95% vindecări cu o varietate de regimuri chimioterapice puţin agresive. Atitudinea actuală în aceste cazuri este de a încerca reducerea intensităţii şi duratei chimioterapiei, în scopul minimalizării efectelor toxice imediate (acute) şi tardive.

Un protocol de regim terapeutic (COPAD), conform Protocolului LMB 96 este prezentat în fig. 14.12.

Studiile actuale au relevat şi alte concluzii importante pentru terapia LMNH localizate:

– iradierea sediilor primare de boală nu contribuie semnificativ la succesul terapiei, crescând – în schimb – riscurile toxicităţii;

– profilaxia recăderilor meningiene nu apare necesară, exceptând copiii cu localizare craniocervicală a bolii;

Ziua / Medicamentul	1	2	3	4	5	6	7
Prednison (Prednisolon)	* *	* *	* *	* *	* *	Se opreşte progresiv în 3 zile	
VCR	□					□	
CTX	• •	• •	• •				
Adriamicină	◊						

Prednison (Prednisolon) – 60 mg/m²/zi, în 2 prize zilnice, p.o. sau i.v.
Vincristină (VCR) – 2 mg/m² (doza maximă = 2 mg), în bolus i.v.
Ciclofosfamidă (CTX) – 250 mg/m²/doza (500 mg/m²/zi), i.v. lent, în 15 minute, la 12 ore. Se asociază o hiperhidratare de 3 l/m²/zi, p.o. sau i.v., până la 12 ore de la ultima administrare.
Adriamicină – 60 mg/m², în perfuzie endovenoasă de 6 ore, între 2 prize de Ciclofosfamidă

Fig. 14.12 – Protocolul SFOP-LMB 96 privind tratamentul LMNH localizate. Se aplică în stadiul I şi stadiul II (tumora abdominală complet rezecată). Constă din 2 cicluri COPAD; cel de al 2-lea se administrează îndată ce recuperarea hematologică o permite (PMN > 1 000/µl, NT > 100 000/µl), obişnuit nu mai devreme de a 16-a zi de la debutul primului ciclu, dar nu mai târziu de 21 zile.

– regimurile terapeutice menţionate dau rezultate excelente în LMNH cu celule B mature, obţinându-se vindecarea în 9/10 cazuri;

– copiii cu forme localizate de LMNH limfoblastic nu răspund la fel de bine la tratamentul conform unor protocoale mai puţin intense şi de durată limitată. Deoarece cele mai multe LMNH limfoblastice localizate sunt biologic şi imunofenotipic similare LAL cu progenitori B, pare mai logic ca aceşti copii să fie trataţi cu protocoale pentru LAL cu risc standard.

– *Stadiile avansate:* bolnavii în stadiile III şi IV ale bolii reprezintă, conform celor mai largi statistici – 60-65% din totalul cazurilor. Şi prognosticul acestor bolnavi s-a ameliorat considerabil prin utilizarea unor protocoale de chimioterapie sistemică agresivă.

Tratamentul trebuie orientat în funcţie de aspectul histopatologic şi de imunofenotipul celulelor maligne, deoarece unele regimuri terapeutice s-au dovedit eficace doar în unele subtipuri de tumori.

Majoritatea acestor bolnavi se includ în două grupuri: limfomul limfoblastic mediastinal (cu celule T) şi limfomul abdominal masiv cu celule mici neclivate (cu celule B mature).

• *Tratamentul limfoamelor limfoblastice mediastinale în stadii avansate:* chimioterapia sistemică trebuie efectuată conform unor protocoale agresive, derivate în general din protocoalele pentru tratamentul LAL-T cu risc înalt. Exemple sunt protocolul LSA-L2, cu 10 droguri (tabelul 14.XXV) sau protocolul ALL/NHL-BFM 86. Acesta din urmă comportă, în linii mari, o prefază de 7 zile cu prednison, o fază de inducţie cu 8 droguri, incluzând doxorubicină şi ARA-C, o fază de consolidare cu 6-MP şi MTX sistemic, în asociere cu terapie intratecală, cicluri de reinducţie/intensificare şi radioterapie craniană, urmate de o terapie de întreţinere ca în LAL.

TABELUL 14.XXV

PROTOCOLUL DE CHIMIOTERAPIE LSA+L2 PENTRU TRATAMENTUL LMNH LIMFOBLASTIC (cu celule T) LA COPIL (J. Clin. Oncol. 1993; 11: 1024-1032)

Inducţia
- Prednison 60 mg/m²/zi, p.o., în zilele 3-30, cu scădere progresivă până la oprirea administrării în zilele 31-37
- Ciclofosfamidă 200 mg/m²/zi, i.v. în bolus lent, Z1
- Vincristină 2 mg/m²/zi (maximum 2 mg), în bolus i.v., Z3, 10, 17, 24
- Daunorubicină 60 mg/m²/zi, i.v., Z12, 13
- Metotrexat 6,25 mg/m², intratecal, Z5, 31, 34

Consolidarea
- Citozin-arabinozidă 100 mg/m²/zi, i.v., Z1-5 şi Z8-12
- L-Asparaginază 6 000 U.I./m²/zi, i.m., Z1-14
- 6-Tioguanină 50 mg/m²/zi, p.o., la 8 ore după Citozin-arabinozidă în Z1-5 şi Z8-12
- Metotrexat 6,25 mg/m², intratecal, timp de 3 zile, după L-Asparaginază
- BCNU[1] 60 mg/m²/zi, i.v., 3 zile după Metotrexat

Întreţinerea

a. 6-Tioguanină 300 mg/m²/zi, p.o., Z1-4
   Ciclofosfamidă 600 mg/m²/zi, i.v., Z5

b. Hidroxiuree 2 400 mg/m²/zi, p.o., Z1-4
   Daunorubicină 45 mg/m²/zi, i.v., Z5

c. Metotrexat 10 mg/m²/zi, p.o., Z1-4
   BCNU 60 mg/m²/zi, i.v., Z5

d. Citozin-arabinozidă 150 mg/m²/zi, i.v., Z1-4
   Vincristină 2 mg/m²/zi (maximum 2 mg), i.v., Z5

e. Metotrexat 6,25 mg/m²/zi, intratecal, 2 administrări succesive la interval de 3 zile

Secvenţele de întreţinere se administrează succesiv, cu intervale de pauză de 7-10 zile între ele, timp de 18 luni.

[1] BCNU = Carmustin® (DCI = biscloretilnitrozouree).

Studiile efectuate utilizând aceste protocoale au permis obţinerea unor concluzii importante privind ameliorarea lor în viitor:

– riscul de recădere persistă timp de 2 ani de la iniţierea tratamentului, de aceea tratamentul trebuie să dureze 18-24 luni;

– profilaxia sistemică a recidivelor la nivelul SNC este unanim acceptată, chiar dacă riscul recăderilor neuromeningiene este mai mic decât în cazul LAL-T; în schimb, radioterapia craniană nu aduce avantaje, crescând concomitent riscul toxicităţii imediate şi tardive legate de terapie;

– peste 3/4 din bolnavi sunt în remisiune la 3 luni de la debut, prognosticul fiind însă mai puţin bun pentru copiii cu afectare SNC sau medulară în momentul diagnosticului;

– dacă nu se produc recăderi într-un interval de 30 luni de la debutul terapiei, copilul poate fi socotit vindecat.

• *Tratamentul limfoamelor abdominale masive cu celule mici neclivate (celule B mature):* în prezent, cele mai bune rezultate se obţin cu regimuri terapeutice de foarte mare intensitate şi de scurtă durată, care încorporează CTX-HD sau MTX-HD, antracicline şi ARA-C; de asemenea, ifosfamida este testată la bolnavii cu risc crescut. Ciclurile de chimioterapie sunt reluate la intervale cât mai scurte (îndată ce numărul neutrofilelor depăşeşte 500-1 000/µl), pentru a preveni recreşterea tumorii. Un astfel de regim, cu care s-au obţinut rezultate terapeutice foarte bune (87% din copiii în stadiul III şi 85% din copiii în stadiul IV sunt supravieţuitori de lungă durată[1], fără semne de boală activă !) este Protocolul LMB 96 al SFOP[2], înfăţişat în fig. 14.13, 14.14, 14.15, 14.16, 14.17, 14.18.

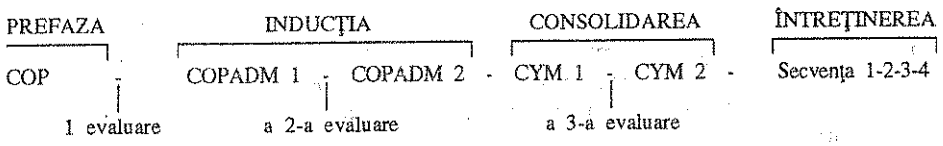
Concluziile utilizării acestui tip de regimuri de chimioterapie sistemică sunt:

– recăderile tind să apară precoce (în primele 8-10 luni de la debutul chimioterapiei) şi terapia de întreţinere nu s-a dovedit eficientă, ceea ce face ca durata maximă recomandată a tratamentului să fie de 3-6 luni;

– riscul recăderilor neuromeningiene este destul de înalt, ceea ce face ca profilaxia SNC (fără radioterapie craniană !) să fie indicată sistematic;

[1] Inclusiv 3/4 din copiii cu afectare neurologică în momentul diagnosticului!

[2] SFOP-LMB: Societé Française d'Oncologie Pédiatrique/ Lymphome Maligne B.



PREFAZA COP

Ziua / *Medicamentul*	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
Prednison (Prednisolon)	* *	* *	* *	* *	* *	* *	* *
VCR	□						
CTX	•						
MTX + HC i.t.	⇓						

Prednison (Prednisolon) – 60 mg/m²/zi, în 2 prize p.o. sau i.v.
Vincristină (VCR) – 1 mg/m², în bolus i.v.
Ciclofosfamidă (CTX) – 300 mg/m², i.v. lent în 15 min
Metotrexat şi hidrocortizon intratecal (MTX + HC i.t.)

Vârsta copilului (luni)	*MTX (mg)*	*HC (mg)*
≤ 12	8	8
13-24	10	10
25-36	12	12
> 36	15	15

Fig. 14.13 – Protocolul SFOP-LMB 96 pentru tratamentul LMNH cu celule B în stadiile avansate (stadiul III şi stadiul IV, fără atingere neuromeningiană în momentul diagnosticului şi cu < 25% blaşti în MO). În partea de sus este prezentată schema de ansamblu a protocolului.

– bolnavii fără recăderi în primul an de la debutul chimioterapiei pot fi consideraţi vindecaţi;

– afectarea extensivă a măduvei osoase şi afectarea SNC în momentul diagnosticului constituie factori de prognostic nefavorabil.

• *Tratamentul limfoamelor cu celule mari anaplastice în stadii avansate:* aceste limfoame sunt heterogene clinic, biologic şi imunofenotipic. De asemenea, o proporţie relativ mică din bolnavii pediatrici se prezintă în stadii avansate ale bolii, experienţa acumulată până în prezent nefiind suficientă pentru concluzii definitive.

O serie de particularităţi biologice ale procesului malign în aceste limfoame sunt importante pentru stabilirea strategiei terapeutice:

– interesarea măduvei osoase este excepţională;

– afectările/recăderile meningiene sunt şi ele excepţionale, cu excepţia cazurilor cu afectare anterioară a măduvei osoase;

– recăderile tind să apară în primele 9-12 luni de tratament; bolnavii care recad răspund, în general, la salvage chemotherapy şi/sau la TMO allogenică.

Protocoalele de chimioterapie cele mai eficiente rămân să fie stabilite (un exemplu de protocol eficient este BFM-B cell lymphoma 93 pentru limfomul anaplastic); profilaxia SNC apare a fi indicată (dar fără iradiere profilactică a SNC!); radioterapia poate fi utilizată în cazul bolii reziduale după o chimioterapie adecvată.

– *Tratamentul formelor rezistente şi al recăderilor:* eşecurile terapeutice au în prezent indicaţia includerii în protocoale de chimioterapie pentru stadii de faza a 2-a. Rolul salvage chemotherapy în asociere cu TMO autologă sau urmată de TMO allogenică este în curs de investigaţie.

Tratamentul chirurgical:

– *În momentul diagnosticului:* tratamentele de exereză chirurgicală largă sunt inutile şi pot fi chiar periculoase. Obiectivul principal al chirurgiei în acest moment trebuie să fie asigurarea unui diagnostic histopatologic cât mai precis, cu modalităţile cele mai puţin agresive. În formele localizate de boală, exe-

INDUCŢIA COPADM-A, COPADM-2

Ziua / *Medicamentul*	1	2	3	4	5	6	7
Pdn	* *	* *	* *	* *	* *	Se opreşte progresiv în 3 zile	
VCR	□						
MTX-HD	◊						
Acid folinic		x x x x	x x x x	x x x x			
CTX		• •	• •	• •			
Adriamicină		◇					
MTX + HC i.t.		⇓				⇓	

Prednison/Prednisolon (Pdn) – 60 mg/m²/zi, în 2 prize zilnice, p.o. sau i.v.
Vincristină (VCR) – 2 mg/m² (doza maximă = 2 mg), în bolus i.v.
Metotrexat high dosis (MTX-HD) – 3 g/m², în perfuzie endovenoasă continuă de 3 ore
Acid folinic – 15 mg/m²/priză, p.o., la fiecare 6 ore începând la 24 ore de la debutul perfuziei MTX-HD. În total 12 prize sau adaptat în funcţie de nivelurile serice de Metotrexat.
Ciclofosfamidă (CTX) – 250 mg/m²/doză (500 mg/m²/zi) i.v. lent, în 15 minute, la interval de 12 ore. Sub hiperhidratare i.v. (3 l/m²/zi) continuată până la 12 ore de la ultima priză de CTX.
Adriamicină – 60 mg/m², în perfuzie endovenoasă.
Metotrexat + hidrocortizon intratecal (MTX + HC i.t.) – Vezi cura COP.

Fig. 14.14 – Protocolul SFOP-LMB 96 pentru tratamentul LMNH. Ciclul de inducţie.

reza tumorii primare (exemplu afectarea ganglionară izolată) se face în acelaşi timp cu biopsia chirurgicală. De asemenea, biopsia chirurgicală poate fi evitată ori de câte ori diagnosticul citologic corect este posibil prin alte mijloace (examenul lichidului de ascită sau al lichidului pleural, biopsia ghidată pe ac subţire, examenul măduvei osoase). Explorarea chirurgicală pentru stadializare apare, în prezent, inutilă. Rezecţia chirurgicală primară este indicată numai în caz de tumori localizate ileocecale, manifestate – în general – prin semnele invaginaţiei intestinale acute; prelevarea ganglionilor mezenterici este importantă pentru diagnosticul histopatologic.

În orice caz, intervenţia chirurgicală/biopsia chirurgicală nu trebuie să întârzie cu mai mult de 24 ore debutul chimioterapiei sistemice!

– *Chirurgia secundară (second look operation)* este indicată după completarea curelor de chimioterapie, pentru „masele" reziduale. Ea constă în rezecţia totală a tumorii reziduale, dacă este posibilă, sau în biopsie largă, în caz că intervenţia excizională este mutilantă. Rezultatele examenului histopatologic al tumorii restante este important şi pentru strategia terapeutică viitoare: absenţa celulelor tumorale viabile justifică continuarea nemodificată a protocolului de chimioterapie, în timp ce persistenţa celulelor viabile impune trecerea la un protocol mai agresiv, sau la salvage chemotherapy +/– TMO.

CONSOLIDAREA CYM-1 ŞI CYM-2

Ziua / *Medicamentul*	1	2	3	4	5	6	7
MTX-HD	0						
Acid folinic		x x x x	x x x x	x x x x			
ARA-C							
MTX +HC i.t.		⇓					
ARA-C + HC i.t.							⇓

Metotrexat high dosis (MTX-HD) – 3 g/m², în perfuzie endovenoasă continuă de 3 ore.
Acid folinic – 15 mg/m²/priză, p.o., la 6 ore interval, începând la 24 ore de la debutul perfuziei MTX-HD. În total 12 prize sau adaptat în funcţie de nivelurile serice de Metotrexat.
Citozin-arabinozidă (ARA-C) – 100 mg/m²/zi, în soluţie de glucoză 5% şi electroliţi 1 l/m²/zi, în perfuzie endovenoasă de 24 ore.
Metotrexat + hidrocortizon intratecal (MTX+HC i.t.) – vezi cura COP.
Citozin-arabinozidă (ARA-C) + hidrocortizon (HC) intratecal.

Vârsta copilului (luni)	*Hidrocortizon (mg)*	*Citozin-arabinozidă (mg)*
≤ 12 luni	8	15
13-24 luni	10	20
25-36 luni	12	25
>36 luni	15	30

Fig. 14.15 – Protocolul SFOP-LMB 96 pentru tratamentul LMNH. Curele de consolidare CYM-1 şi CYM-2.

Radioterapia. Nu are indicaţii în LMNH ale copilului în prezent (inclusiv în cazul compresiunii căii aeriene, al compresiunii măduvei spinării, al sindromului de venă cavă superioară, al afectării nervilor cranieni sau al afectării testiculare!). Radioterapia poate complica sau compromite chimioterapia sistemică şi trebuie pornit de la premisa că, în toate situaţiile menţionate mai sus, chimioterapia sistemică este cel puţin la fel de eficace.

– *Radioterapia paliativă* poate constitui o indicaţie în cazul tumorilor chimiorezistente.

Monitorizare, evoluţie şi prognostic. *Codificarea răspunsurilor la terapie* (remisiune completă, remisiune parţială, boală progresivă) se face în funcţie de investigaţiile imagistice repetate (echografie, CT,

CICLURILE DE ÎNTREŢINERE

Secvenţa 1

Ziua / Medicamentul	1	2	3	4	5	6	7
Pdn	**	**	**	**	**	Se opreşte progresiv în 3 zile	
VCR	□						
MTX-HD	0						
Acid folinic		XXXX	XXXX	XXXX			
CTX		•	•				
Adriamicină		▽					
TIT		⇓					

Vincristină (VCR) – 2 mg/m² (maximum 2 mg), în bolus i.v.
Prednison/Prednisolon (Pdn) – 60 mg/m²/zi, în 2 prize p.o. sau i.v.
Ciclofosfamidă (CTX) – 500 mg/m²/zi, i.v. lent, în 30 min.
Metotrexat high dosis (MTX-HD) – 8 g/m², în perfuzie continuă de 4 ore.
Acid folinic – 15 mg/m²/priză, p.o., la 6 ore, începând la 24 ore de la debutul perfuziei MTX-HD. În total 12 prize sau adaptat la nivelurile serice de Metotrexat.
Adriamicină – 60 mg/m², în perfuzie endovenoasă de 6 ore, după prima priză de Ciclofosfamidă
TIT – terapie intratecală triplă (MTX + HC + ARA-C). Pentru doze, vezi ciclurile COP şi CYM.

Fig. 14.16 – Protocolul SFOP-LMB 96 pentru tratamentul LMNH. Ciclurile de întreţinere (indicate pentru cazurile cu afectare SNC şi/sau a măduvei osoase în momentul diagnosticului).

Secvenţele 2 şi 4

Ziua / Medicamentul	1	2	3	4	5
ARA-C	□□	□□	□□	□□	□□
VP-16	*	*	*		

Citozin-arabinozidă (ARA-C) – 50 mg/m² (100 mg/m²/zi), în injecţie s.c. la 12 ore.
Etoposid (VP-16) – 150 mg/m²/zi, în perfuzie endovenoasă de 90 minute, diluat în ser fiziologic (0,4 mg/ml).

Fig. 14.17 – Protocolul SFOP-LMB 96 pentru tratamentul LMNH. Secvenţele 2 şi 4 din ciclul de întreţinere. Acesta este indicat pentru cazurile cu afectare SNC şi/sau a măduvei osoase în momentul diagnosticului.

RMN, radiografii scheletice, scintigrafie osoasă etc.), de citologia măduvei osoase şi de examenul LCR.

Un aspect important al urmăririi bolnavilor în cursul terapiei îl constituie şi *monitorizarea privind efectele toxice imediate ale citostaticelor* (aplazie medulară, toxicitate hepatică, renală, neurologică etc.).

În prezent, un aspect esenţial îl reprezintă şi urmărirea pe timp îndelungat a bolnavilor privind efectele secundare tardive ale chimioterapiei (sterilitate, a 2-a malignitate etc.).

CICLURILE DE ÎNTREŢINERE

Secvenţa 3

Ziua / Medicamentul	1	2	3	4	5	6	7
Pdn	**	**	**	**	**	Se opreşte progresiv în 3 zile	
VCR	□						
CTX	•	•					
Adriamicină	▽						

Vincristină (VCR) – 2 mg/m² (maximum: 2 mg), în bolus i.v.
Prednison/Prednisolon (Pdn) – 60 mg/m²/zi, în 2 prize zilnice p.o. sau i.v.
Ciclofosfamidă (CTX) – 500 mg/m²/zi, i.v. lent, în 30 minute. Hiperhidratare (3 l/m²/zi) p.o. sau i.v. continuată până la 12 ore de la ultima priză de Ciclofosfamidă.
Adriamicină – 60 mg/m², în perfuzie endovenoasă de 6 ore, după prima doză de Ciclofosfamidă.

Fig. 14.18 – Protocolul SFOP-LMB 96 pentru tratamentul LMNH. Secvenţa 3 din ciclul de întreţinere (în cazurile cu afectare SNC şi/sau a măduvei osoase în momentul diagnosticului).

Evoluţia şi prognosticul pe termen scurt sunt determinate de gradul de extensie a bolii, citologia şi imunofenotipul celulelor maligne, prezenţa sau absenţa complicaţiilor iniţiale (sindromul de compresiune mediastinală, sindromul de liză tumorală ş.a.), răspunsul la chimioterapie, apariţia recăderilor şi de efectele toxice ale medicaţiei citostatice.

Mortalitatea iniţială – determinată de complicaţiile majore prezente în momentul diagnosticului şi/sau de complicaţiile infecţioase şi hemoragice în cursul terapiei – este, în prezent, de 6-10%.

Consideraţii privind evoluţia şi prognosticul pe termen lung al LMNH la copil au fost făcute în capitolele care tratează tratamentul formelor clinicopatologice ale bolii.

Bibliografie

ANDERSON J.R., WILSON J.F. şi colab.: Childhood Non-Hodgkin's lymphoma. The results of a randomised therapeutic trial comparing a 4-drug regimen (COMP) with a 10-drug regimen (LSA_2L_2). New Engl. J. Med. 1983; 308: 559.

ANDERSON R., JENKIN R.D.T. şi colab.: Longterm follow-up of patients treated with COMP or LSA_2L_2 therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma: a report of CCG -

551 from the Children's Cancer Group. J. Clin. Oncol. 1993; 11: 2054.
ARMELIN H.A., ARMELIN M.C.S. şi colab.: Functional role for c-myc in mitogenic response to platelet – derived growth factor. Nature 1984; 310: 655.
BITTER M.A., FRANKLIN W.A. şi colab.: Morphology in Ki-1 (CD30) - positive non-Hodgkin's lymphoma is correlated with clinical features and the presence of a unique chromosomal abnormality: t (2; 5) (p23; q35). Am. J. Surg. Pathol. 1990; 14: 305.
BOWMANN W.P., SHUSTER J. şi colab.: Improved survival for children with B cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved cell lymphoma: a POG Study. J. Clin. Oncol. 1996; 14: 1252.
COPPES M.J., PATTE C. şi colab.: Childhood malignant lymphoma of bone. Med. Pediatr. Oncol. 1992; 20: 506.
CROCE C.M.: Role of chromosome translocations in human neoplasia. Cell 1987; 49: 155.
EGELER R.M., DE KRAKER J. şi colab.: Documentation of Burkitt lymphoma with t (8;14) (q24;q32) in X-linked lymphoproliferative disease. Cancer 1992; 70: 683.
FALINI B., PILERI S. şi colab.: CD30 (Ki-1) molecule: a new cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy. Blood 1995; 85: 1.
FLEMING D., TURK P.S. şi colab.: Surgical implications of primary gastrointestinal lymphoma of childhood. Arch. Surg. 1990; 125: 252.
FOON K.A., TODD R.F.: Immunologic classification of leukemia and lymphoma. Blood 1986; 68: 1.
FRIZZERA G., ROSAI J. şi colab.: Lymphoreticular disorders in primary immunodeficiencies: new findings based on up-to-date histologic clasiffication of 35 cases. Cancer 1980; 46:692.
HALUSKA F.G., FINVER S. şi colab.: The t(8;14) chromosomal translocation occurring in B-cell malignancies results from mistakes in V-D-J joining. Nature 1986; 324: 158.
HARRIS N.L., JAFFE E.S. şi colab.: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84:1361.
HUTCHINSON R.E., MURPHY S.B. şi colab.: Diffuse small noncleaved cell lymphoma in children Burkitt's versus non-Burkitt's types: results from the POG and St. Jude Children's Hospital. Cancer 1989; 64: 23.
HUTCHINSON R.E., BERARD C.W. şi colab.: B-cell lineage confers a favorable outcome among children and adolescents with large cell lymphoma: a POG study. J. Clin. Oncol. 1995; 13: 2023.
KADIN M.E.: Ki-1/CD30 + (anaplastic) large-cell lymphoma: maturation of a clinicopathologic entity with prospects of effective therapy. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 884.
KLEIN G.: Multiple phenotypic consequences of the Ig / myc translocations in B-cell-derived tumors. Genes Chromosomes Cancer 1989; 1: 3.
LINK M.P., DONALDSON S.S.: The Lymphomas and Lymphadenopathy. Vol. II. Cap. XXXV. In Nathan D.G., Orkin S.H. (eds.). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and childhood, ed a 5-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 1323-1358.
LIST A.F., GRECO F.A., VOGLER L.B.: Lymphoproliferative diseases in immunocompromised hosts: the role of Epstein-Barr virus. J. Clin. Oncol. 1987; 5: 1673.
MAGRATH I.T.: Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 1987; 1: 577.
MEYERS L., HAKAMI N.: Pre-B cell cutaneous lymphoma in infancy: a unique clinical entity. Med. Pediatr. Oncol. 1984; 12: 252.
MORRIS S.W., KIRSTEIN M.N. şi colab.: Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in Non-Hodgkin's lymphoma. Science 1994; 263: 1281.
MURPHY S.B., FAIRELONGH şi colab.: Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging and response to treatment of 338 cases at a single institution. J. Clin. Oncol. 1989; 7: 186.
NERI A., BARIGA E. şi colab.: Epstein-Barr virus infection preceedes clonal expansion in Burkitt's and acquired immunodeficiency syndrome - associated lymphoma. Blood 1991; 77: 1092.
PATTE C., MICHON J. şi colab.: High survival rate of childhood B-cell lymphoma and leukemia (ALL) as result of the LMB 89 protocol of the SFOP. Med. Pediatr. Oncol. 1993; 25: 531.
PATTE C., LEVERGER G. şi colab: Results of LMB 86 and 89 protocols of the SFOP for children with B-cell lymphoma and leukemia with CNS involvement (CNS+). Med. Pediatr. Oncol. 1993; 21: 535.
PENN I.: Lymphomas complicating organ transplantation. Transplant Proc. 1983; 15 (Suppl. 1): 2790.
PICK T., WEINSTEIN H. şi colab.: Treatment of advanced large-cell non-Hodgkin's lymphoma in childhood. A POG study. Blood 1993; 82 (Suppl. 1): 333a.
REITER A., SCHRAPE M. şi colab.: Successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma: a prospective analysis of 62 patients enroled in three consecutive BFM Group Studies. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 899.
REITER A, SCHRAPE M. şi colab.: Non-Hodgkin's lymphoma of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage - a report of the Berlin - Frankfurt - Munster Group. J. Clin. Oncol. 1995; 13: 359.
ROSENBERG S.A.: Classification of lymphoid neoplasms. Blood 1994; 84: 1359.
SANDLUND J.T., NECKERS L.M. şi colab.: Theophylline induced differentiation provides direct evidence for deregulation of c-myc in Burkitt's lymphoma and suggests participation of immunoglobulin enhancer sequences. Cancer Res. 1993; 53: 127.
SANDLUND J.T., PUI C.H. şi colab.: Clinical features and treatment outcome for children with CD30+ large cell non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 895.
SHAD A., MAGRATH I.T.: Malignant Non-Hodgkin's Lymphomas in Children. Cap. XXII. In Ph. A. Pizzo, D.G. Poplack (eds.): Principles and Practice of Pediatric Oncology, ed a 3-a. Lippincott - Raven, Philadelphia, New York, 1997, p. 545-588.
SHAPIRO R.S., CLAIN K. MC. şi colab.: Epstein-Barr virus - associated B cell lymphoproliferative disorders following bone marrow transplantation. Blood 1988; 71: 1234.
SCHWENN M.R., BLATTNER S.R. şi colab.: HiC-COM: a 2 months intensive chemotherapy regimen for children with stage III and IV Burkitt's lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 899.
SMITH S.D., MORGAN R. şi colab.: Cytogenetic and immunophenotypic analysis of cell lines established from patients with T cell leukemia / lymphoma. Blood 1986; 67: 650.

STANSFELD A.G., DIEBOLD J. şi colab.: Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet 1988; 1: 292.
VECCHI V., BURNELLI R. şi colab.: Anaplastic large cell lymphoma (Ki-1+/CD30+) in childhood. Med. Pediatr. Oncol. 1993; 21: 402.
WHITTLE H.C., BROWN J. şi colab.: T-cell control of Epstein-Barr virus-infected B-cells is lost during P. falciparum malaria. Nature 1984; 312: 449.
WOLLNER N., LANE J.M. şi colab.: Primary skeletal non-Hodgkin's lymphoma in the pediatric age group. Med. Pediatr. Oncol. 1992; 20: 506.
* * * The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute - sponsored study of classification of Non-Hodgkin's lymphoma: summary and description of a working formulation for clinical usage. 1982; 49: 2112.

TUMORI SOLIDE

Cristian Scurtu

Neuroblastomul

Neuroblastomul este o tumoră ce îşi are originea în celulele crestei neurale din care se formează ganglionii nervoşi simpatici şi medulosuprarenala.

Etiologie şi epidemiologie. Cauza neuroblastomului este necunoscută. Unele studii sugerează rolul unor factori externi favorizanţi (exemple: expunerea prenatală la hidantoină, fenobarbital, alcool; expunerea mamelor la diuretice şi a taţilor la câmpuri electromagnetice). Dar, cel mai important rol în producerea neuroblastomului probabil că îl au mutaţiile genetice întâmplătoare. Rearanjarea sau deleţia braţului scurt al cromozomului 1 este găsită în 80% din cazurile de neuroblastom. Au fost raportate şi cazuri familiale. Tumora poate fi asociată cu neurofibromatoza, boala Hirschsprung, feocromocitomul, nesidioblastoza şi ataxia Friedreich. Incidenţa anuală a neuroblastomului este de 8-8,7 cazuri la un milion de copii sub 15 ani. Vârsta medie în momentul diagnosticului este de aproximativ 2 ani, iar în 95% din cazuri sunt afectaţi copii cu vârsta sub 10 ani (75% sub 4 ani). La 1 din 200 nou-născuţi autopsiaţi s-au găsit noduli microscopici neuroblastici („neuroblastom in situ") în medulosuprarenală. Nu se ştie dacă aceşti noduli reprezintă regresia spontană a unui neuroblastom congenital sau maturarea sa într-o tumoră benignă. Repartiţia pe sexe arată o uşoară predominanţă a sexului masculin.

Anatomie patologică. Macroscopic, tumorile imature sunt hemoragice şi au frecvent calcificări; tumorile mai mature tind să fie palide, cu sau fără calcificări.

Clasic, se recunosc 3 tipuri histologice de tumori neuroblastice ce diferă prin gradul lor de maturare şi de diferenţiere: neuroblastomul, ganglioneuroblastomul şi ganglioneuromul. Ultimul este bine diferenţiat şi benign. Neuroblastomul este unul din neoplasmele cu „celula mică, rotundă, albastră" şi trebuie diferenţiat de alte tumori (sarcom Ewing, limfom non-hodgkinian, tumori neuroectodermale primitive, sarcoame de ţesuturi moi nediferenţiate) prin microscopie optică, microscopie electronică, imunohistochimie. Unii autori au stabilit o clasificare prognostică a neuroblastomului bazată pe histologie: 4 tipuri histologice au prognostic favorabil, iar alte 6 tipuri au prognostic nefavorabil.

Manifestări clinice. Semnele şi simptomele bolii sunt proteiforme, putând fi date de tumora primară, de extinderea regională a bolii şi de metastazele la distanţă. Tumora primară poate fi localizată oriunde în sistemul nervos simpatic. În 65% din cazuri localizarea este abdominală (suprarenală în 25% din cazuri), în 20% din cazuri se întâlneşte localizare mediastinală posterioară, în pelvis 4%, regiunea cervicală 1% şi alte localizări în 10% din cazuri. Frecvenţa localizării tumorii primare şi modul ei de extindere variază cu vârsta. La nou-născut neuroblastomul se poate manifesta în mai multe moduri: metastaze extensive hepatice, noduli subcutanaţi, invadarea măduvei osoase, hemoragie masivă intratumorală, hidrops fetal, eritoblastoză fetală.

Este posibilă descoperirea tumorii primare prenatal, la un examen echografic. Evoluţia este de obicei favorabilă, iar tratamentul este chirurgical. Spre deosebire de copiii cu vârsta sub 1 an, copiii cu vârsta peste 1 an au foarte frecvent localizări abdominale (în special suprarenale) şi au foarte rar localizări toracale şi cervicale. În 60-75% din cazuri pacienţii au metastaze în momentul diagnosticului. Se descriu mai multe modalităţi de debut:

– febră, paloare, anorexie, vărsături, modificarea stării generale;

– apariţia unei mase tumorale abdominale (reprezentată de tumora primară suprarenală sau retroperitoneală, sau de hepatomegalie metastazică), asociată adesea cu simptomele de mai sus;

– manifestări de compresie a structurilor din vecinătate (exemplu: paraplegie şi tulburări sfincteriene

prin compresia măduvei în tumorile paravertebrale în bisac);

– dureri osoase intense, mers şchiopătat (copilul refuză să meargă), apariţia unor formaţiuni nodulare (fig. 14.19) osoase la nivelul craniului, proptoză şi echimoze periorbitale în formele cu metastaze osoase şi de măduvă osoasă;

Fig. 14.19 – Neuroblastom cu metastaze în regiunea frontotemporală stângă.

– limfadenopatii regionale şi/sau la distanţă (metastaze în ganglionii limfatici);

– rareori diaree cronică ca urmare a producţiei crescute de peptide intestinale vasoactive.

Secreţia excesivă de catecolamine poate determina cefalee, palpitaţii şi transpiraţii. La copilul mare a fost descrisă o formă rară de encefalopatie acută cerebeloasă cu ataxie şi opsoclonii. În unele cazuri, tumorile toracale au fost descoperite la un examen radiologic efectuat pentru alte afecţiuni. O tumoră primară nazofaringiană determină epistaxis unilateral sau obstrucţie nazală.

Diagnostic. Istoricul, examenul clinic şi neurologic sunt foarte importante, contribuind la aprecierea extinderii bolii. Hemograma completă poate indica metastaze în măduva osoasă (anemie, trombocitopenie). Lactat dehidrogenaza (LDH), feritina serică, NSE (enolaza neuron-specifică) sunt markeri nespecifici. Dozarea serică sau urinară a catecolaminelor sau a metaboliţilor lor (în special acidul homovanilic şi acidul vanilmandelic) este cel mai utilizat test de laborator pentru diagnosticul şi urmărirea neuroblastomului. Testele funcţionale renale şi testele de coagulare pot fi modificate.

Examenele imagistice (radiografie, CT-scan toracal şi abdominal, echografia abdominală) permit (fig. 14.20) detectarea şi evaluarea tumorii. Rezonanţa magnetică este importantă pentru detectarea extensiei intraspinale, iar scintigrafia şi CT-scan osoase apreciază eventualele metastaze osoase. Deosebit de sensibilă pentru depistarea metastazelor este scintigrafia cu MIBG-^{131}I (meta-iodobenzilguanidina este un analog al precursorilor de catecolamine).

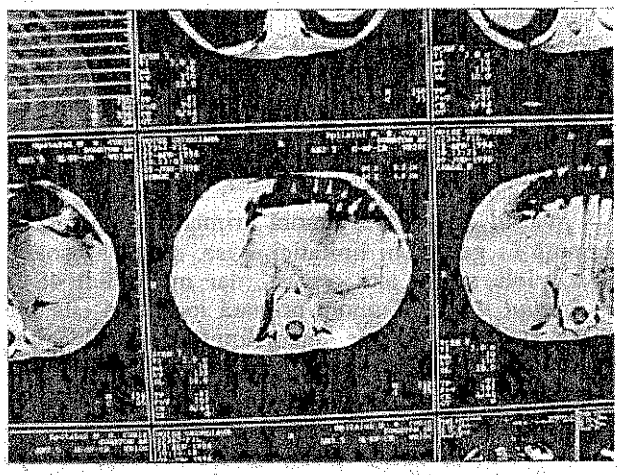


Fig. 14.20 – CT-scan. Neuroblastom abdominal ce depăşeşte linia mediană, încadrat în stadiul 4 deoarece prezenta metastaze în măduva osoasă (infiltrare peste 10%).

Obligatoriu se confirmă diagnosticul prin biopsie tumorală şi/sau aspirat (biopsie) medular din ambele creste iliace posterioare plus evidenţierea creşterii catecolaminelor urinare. Ţesutul tumoral va fi studiat imunohistochimic şi genetic (numărul de copii ale protooncogenei n-myc, ploidia, adică cantitatea de ADN din celule tumorale, şi cariotipul). Invadarea măduvei osoase este de obicei caracteristică, cu celule „rotunde, albastre" în sinciţii şi poate fi diferenţiată de metastazele măduvei osoase date de alte tumori: limfom non-Hodgkin, sarcom Ewing, rabdomiosarcom şi retinoblastom.

Diagnosticul diferenţial constituie o problemă în cazurile de neuroblastom cu catecolamine normale (5-10% din cazuri) şi în formele în care nu se găseşte tumora primară (1% din cazuri). Neuroblastomul dezvoltat suprarenal trebuie diferenţiat de tumora Wilms: deplasarea rinichiului în jos şi lateral, existenţa calcificărilor perirenale şi afectarea pleurei pledează pentru neuroblastom.

Stadializare. Există mai multe sisteme de stadializare, dar unul din cele mai utilizate este INSS (International Neuroblastoma Staging System):

Stadiul 1 – Tumora localizată, complet rezecabilă, cu sau fără reziduu tumoral microscopic, fără invadarea ganglionilor limfatici regionali.

Stadiul 2 – 2A: Tumora localizată, incomplet rezecabilă, fără invadarea ganglionilor limfatici regionali. *2B:* Tumora localizată, cu sau fără rezecţie completă şi cu invadarea ganglionilor limfatici regionali (de aceeaşi parte, neaderenţi la tumoră).

Stadiul 3 – Tumora unilaterală nerezecabilă ce depăşeşte linia mediană (cu sau fără invadarea ganglionilor limfatici regionali); sau tumora localizată unilateral cu invadarea ganglionilor limfatici din partea opusă; sau tumora pe linia mediană, extensivă, nerezecabilă, cu sau fără invadarea ganglionilor limfatici.

Stadiul 4 – Orice tumoră primară diseminată la distanţă în ganglioni limfatici, oase, măduvă osoasă, ficat, piele şi/sau alte organe (dar nu stadiul 4S).

Stadiul 4S – Tumora primară localizată (stadiile 1, 2A sau 2B), cu diseminare limitată la piele, ficat şi/sau măduvă osoasă (dar < 10% celule de metastază) la copii cu vârsta sub 1 an (fig. 14.21).

Tratament. Este în funcţie de factorii de prognostic (stadiul bolii, vârsta, histologia, copii n-myc ploidia, cariotipul), al căror studiu a permis recunoaşterea a trei tipuri de neuroblastom:

– Neuroblastomul cu risc mic (stadiile 1, 2A, indiferent de vârstă, stadiile 2B şi 3 la copii sub 1 an, stadiul 4S). Tratamentul este chirurgical şi chimioterapic (5 cicluri asociind ciclofosfamidă cu adriamicină şi, dacă nu răspund complet la tratament, cisplatin/VM-26)[1].

În stadiul 4S se poate aştepta evoluţia spontan favorabilă. În caz de hepatomegalie cu tulburări respiratorii este indicată iradierea ficatului (doză mică de 150 cGy) şi ciclofosfamidă p.o. (5 mg/kg corp/zi – 5 zile). Supravieţuirea în acest grup este de 85-90% după 3 ani.

[1] VM-26 – tenoposid.

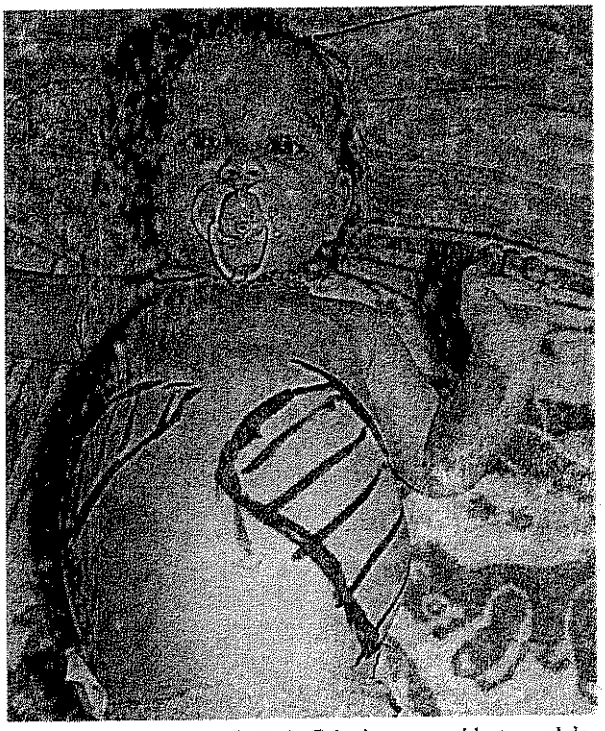


Fig. 14.21 – Sugar în vârstă de 7 luni cu neuroblastom abdominal şi metastaze hepatice, nodul tumoral subclavicular drept, metastaze în măduva osoasă (infiltrare peste 10%); încadrare în stadiul 4S.

– Neuroblastomul cu risc intermediar (stadiile 2B şi 3 la copii peste 1 an şi stadiul 4 la copii sub 1 an). Tratamentul este complex: chimioterapie (asocierea ciclofosfamidă/adriamicină, cisplatin/ciclofosfamidă sau asocieri complexe de caryolysin[2], DTIC[3], cisplatin, vincristin, ciclofosfamidă), rezecţie chirurgicală şi radioterapie. Supravieţuirea după 3 ani este de 70-75%.

– Neuroblastomul cu risc mare (stadiul 4 la copiii mai mari de 1 an şi cu alţi factori de prognostic nefavorabil). Este grupul în care s-au făcut progrese minime în creşterea duratei de supravieţuire, deşi se utilizează chimioterapie agresivă urmată de autotransplant de măduvă (după curăţarea măduvei de eventualele celule de metastază). Extirparea chirurgicală este indicată cât mai rapid (dacă este posibilă). Supravieţuirea după 3 ani este sub 30%.

Tumorile „în bisac" (cu compresie medulară) pot fi tratate cu chimioterapie şi corticoterapie (răspuns

[2] Caryolysin = Clormetină (DCI); antimitotic din grupul azot-muştar.

[3] DTIC = dimetil-triazeno-imidazol carboxamidă (Dacarbazin).

bun în peste 90% din cazuri) sau chirurgical (laminectomie) cu răspuns bun în 40-70% din cazuri. Terapia biologică utilizează acidul retinoic pentru inducerea diferenţierii celulei tumorale şi anticorpi monoclonali anti-Gangliosida D 2 capabili să lizeze celulele tumorale.

Tumora Wilms (nefroblastomul)

Tumora Wilms (TW) este un neoplasm embrionar renal (cu morfologie asemănătoare perioadei embriogenezei şi dezvoltării fetale) şi reprezintă 92% din tumorile primare renale.

Etiologie şi epidemiologie. Etiologia a rămas necunoscută. Au fost incriminaţi unii factori de mediu, dar cercetările ulterioare nu au confirmat rolul acestora în dezvoltarea tumorii. În majoritatea cazurilor, tumora apare la copii mici care nu au alte anomalii sau predispoziţie familială. Pe lângă aceste forme „sporadice" de TW există şi forme ce apar la copii cu anomalii genetice specifice sau cu predispoziţie familială. Se consideră că mecanismele genetice implicate în carcinogeneza acestei tumori sunt mult mai complexe decât în cazul retinoblastomului. TW poate fi asociată cu afecţiuni genitourinare (rinichi în potcoavă, displazie renală, hipospadias, criptorhidie, duplicaţie ureterală, glomerulonefrită cronică, sindrom nefrotic) în 4-8% din cazuri, cu anomalii musculoscheletale (exemplu: hemihipertrofie) în 2,9% din cazuri şi cu aniridie sporadică în 1,1% din cazuri. Au fost identificate mai multe sindroame distincte care asociază TW:

– Sindromul Beckwith-Wiedemann (gigantism, macroglosie, omfalocel şi anomalii genitourinare) în care s-a evidenţiat deleţia cromozomială 11p15 (gena WT2); unul din 10 copii cu acest sindrom va dezvolta TW, carcinom adrenal sau gonadoblastom.

– Sindromul WAGR (tumoră Wilms, aniridie, anomalii genitourinare, întârziere mintală) cu deleţia 11p13 (gena WT1, importantă în dezvoltarea rinichiului şi a gonadelor).

– Sindromul Denys-Drash (ambiguitate genitală, insuficienţă sexuală progresivă şi frecvent TW), de asemenea cu deleţia 11p13 (WT1).

33% din pacienţii cu aniridie sporadică şi TW au, de asemenea, deleţie 11p13 în celulele tumorale. Ca urmare a riscului mare de a dezvolta o TW copiii cu aniridie sporadică, hemihipertrofie şi sindrom Beckwith-Wiedemann vor fi urmăriţi clinic şi imagistic la interval de 3-6 luni, până la vârsta de 7 ani.

Incidenţa anuală a TW este de 8,1 cazuri noi la un milion de copii cu vârsta sub 15 ani. TW reprezintă 6-7% din cancerele copilului, fiind ca frecvenţă a 2-a tumoră retroperitoneală după neuroblastom. Are o distribuţie aproximativ egală pe sexe; 70-80% din cazuri sunt diagnosticate la vârsta de 1-5 ani, incidenţa maximă fiind la vârsta de 3-4 ani.

Anatomie patologică. *Macroscopic* apare ca o masă tumorală voluminoasă înconjurată de o pseudocapsulă ce pare să o despartă de ţesutul normal. Tumora deformează rinichiul, fiind localizată de obicei la unul din polii renali. Unică sau multifocală, pe suprafaţa de secţiune apare ca un ţesut moale, gri-alb, uneori cu focare de hemoragie, necroză sau cu formaţiuni chistice. Calcificările sunt foarte rare. Se pot găsi trombi tumorali în vena renală şi metastaze în ganglionii limfatici regionali (în 15-20% din cazuri), în plămâni (8-10% din cazuri) şi mai rar în ficat. În 6% din cazuri tumora este bilaterală.

Microscopic, tumora este formată în proporţii variabile din celule blastemale, epiteliale şi stromale, de unde denumirea de „trifazică" pentru a caracteriza TW clasică. În funcţie de prognostic, se descriu două tipuri histologice:

– histologie favorabilă (85% din cazuri), clasică (trifazică);

– histologie nefavorabilă, ce include anaplazia focală sau difuză (5% din cazuri), în care celulele au nucleii foarte mari şi sunt prezente mitoze multipolare.

Sarcoamele renale cu celulă clară şi tumorile rabdoide renale sunt considerate ca având histologie nefavorabilă, dar sunt clasificate separat de TW.

Manifestări clinice. În majoritatea cazurilor tumora este descoperită de părinţi la îmbăierea/îmbrăcarea copilului sau de medic la un examen clinic de rutină. Alte manifestări ale TW sunt:

– hipertensiune arterială (în 25% din cazuri);

– hematurie macroscopică (în 10-25% din cazuri);

– scădere ponderală;

– infecţii urinare;

– anemie şi, foarte rar, policitemie determinată de producţia crescută de eritropoietină sau diateza hemoragică prin boala von Willebrand dobândită.

Diagnostic. Istoricul şi examenul clinic pot evidenţia: anomalii congenitale (aniridie, hemihipertrofie, anomalii genitourinare), masă tumorală renală, hepatomegalie, hematurie, hipertensiune arterială.

Hemograma completă, examenul de urină, studiul funcţiei renale şi al funcţiei hepatice, nivelul seric LDH, studiul coagulării, urocultura sunt examene de laborator obligatorii în TW.

Examenele imagistice evaluează tumora primară şi eventualele metastaze. Radiografia abdominală pe gol şi urografia i.v. sunt înlocuite în mare măsură de echografie abdominală, utilizată ca examen imagistic iniţial, ce demonstrează masa tumorală renală (de obicei unilaterală), cu sau fără dilatarea secundară a sistemului colector renal. Echografia poate depista trombii tumorali din vena renală, trombi ce pot ajunge în vena cavă inferioară şi în atriul drept. Urografia i.v., CT-scan-ul (fig. 14.22) şi/sau rezonanţa magnetică (RMN) abdominale completează datele furnizate de echografie, aprecîind prezenţa şi funcţia rinichiului opus, interesarea ganglionilor limfatici regionali şi eventualele metastaze vasculare şi hepatice. Radiografia toracală depistează metastazele pulmonare. Deşi CT-scan-ul toracic poate depista unele metastaze invizibile pe radiografia clasică, nu toţi autorii recomandă efectuarea acestui examen în cazul în care radiografia este normală. Scintigrafia osoasă este utilă numai în sarcoamele renale cu celulă clară, sarcoame ce pot da metastaze osoase. CT-scan-ul şi RMN craniu vor fi efectuate numai în tumorile renale rabdoide şi în sarcoamele renale cu celulă clară, în care se pot produce metastaze craniene. Diagnosticul histologic este obligatoriu.

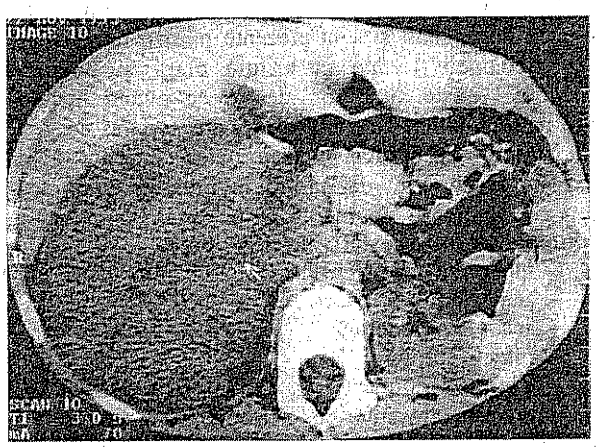


Fig. 14.22 – CT-scan abdominal: tumoră Wilms, rinichi drept.

Diagnosticul diferenţial se face în special cu neuroblastomul, tumora extrarenală. Prezenţa unei mase tumorale intrarenale, existenţa unei metastaze pulmonare şi hemograma normală sau cu policitemie pledează pentru diagnosticul de TW. Examenele imagistice şi determinarea catecolaminelor urinare precizează diagnosticul în peste 90% din cazuri. Nefromul mezoblastic congenital este diagnosticat în primele luni de viaţă şi necesită numai tratament chirurgical. Carcinomul renal este foarte rar la copil, iar diagnosticul este stabilit histologic.

Probleme de diagnostic diferenţial mai pot pune alte afecţiuni renale (hidronefroza, chisturile renale, hamartomul renal) şi unele afecţiuni extrarenale: tumori hepatice benigne şi maligne (hemangiom, hamartom, hepatoblastom, hepatocarcinom, metastaze hepatice), chistul hepatic, ciroza hepatică, splenomegalia (hemangiom, discrazii sanguine), duplicaţia şi chistul intestinal, pseudochistul pancreatic şi tumorile abdominale (limfom, tumori de celulă germinativă).

Stadializare. Este adoptat sistemul de stadializare NWTS (National Wilms Tumor Study):

Stadiul I: Tumora limitată la rinichi, complet rezecabilă; fără ruperea tumorii (suprafaţă intactă), fără reziduu tumoral.

Stadiul II: Tumora depăşeşte rinichiul, dar este complet rezecabilă. Pot fi invadate: ţesutul perirenal, ganglionii hilari şi periaortici, venele renale în afara rinichiului şi ureterului.

Stadiul III: Tumora incomplet rezecabilă, dar fără metastaze hematogene; ruperea tumorii preoperator sau intraoperator; metastaze peritoneale şi ganglionare regionale.

Stadiul IV: Prezenţa metastazelor la distanţă, în plămân, ficat, os, creier.

Stadiul V: Atingere renală bilaterală în momentul stabilirii diagnosticului.

Tratament. Există două atitudini deosebite în tratamentul TW:

– europenii (SIOP) încep tratamentul chimioterapic numai pe baza diagnosticului stabilit prin examene imagistice, scăzând astfel riscul chirurgical şi riscul ruperii tumorii; urmează actul chirurgical cu stadializarea şi determinarea tipului histologic (favorabil sau nefavorabil) şi tratament chimioterapic postoperator (actinomicină D, vincristin, cu sau fără epirubicină), în funcţie de stadiu şi de histologie; în stadiul III se efectuează şi radioterapie locală, iar în stadiul IV se adaugă radioterapie pulmonară; dacă chimioterapia preoperatorie face imposibilă precizarea subtipului histologic (favorabil sau nefavorabil), tratamentul aplicat va fi în funcţie de stadiul stabilit postoperator, considerându-se histologie favorabilă;

– nord-americanii (protocoalele NWTS) încep tratamentul cu extirparea tumorii, stadializare şi determinarea tipului histologic, chimioterapia şi radioterapia (în stadiile III şi IV) fiind efectuate postopera-

tor; în aceste protocoale se acceptă chimioterapie preoperatorie numai în cazul tumorilor inoperabile. Protocolul NWTS 5 recomandă următoarele: în stadiul I, indiferent de histologie, şi în stadiul II cu histologie favorabilă, tratament cu vincristin şi actinomicină D 18 săptămâni (regim EE-4A); în stadiile III şi IV cu histologie favorabilă şi în stadiile II-IV cu anaplazie focală, tratament cu vincristin, actinomicină D şi doxorubicin 24 săptămâni şi radioterapie (regim DD-4A); în stadiile II-IV cu anaplazie difuză şi în stadiile I-IV sarcom renal cu celulă clară, tratament cu vincristin, ciclofosfamidă, etoposid şi doxorubicin, 24 săptămâni şi radioterapie (regim I); stadiile I-IV tumori rabdoide renale, tratament cu carboplatin, ciclofosfamidă, etoposid, 24 săptămâni (regim RTK).

Chimioterapia şi radioterapia postoperatorii vor fi instituite în primele 10 zile după intervenţia chirurgicală. Indiferent de atitudinea terapeutică, tratamentul chirurgical se face după o tehnică extrem de precisă:

– incizie transabdominală, transperitoneală, cu vizualizarea şi palparea rinichiului controlateral pentru a exclude tumorile bilaterale sau un rinichi solitar;

– zonele suspecte din rinichiul controlateral vor fi biopsiate şi marcate cu clipsuri de titan;

– se examinează şi se prelevează biopsii din ganglionii limfatici hilari şi regionali şi din eventualele metastaze extrarenale (peritoneale şi hepatice);

– se palpează vena renală şi vena cavă inferioară pentru a exclude o eventuală extensie tumorală venoasă;

– se ligaturează vasele renale pentru a împiedica metastazele hematogene;

– se extirpă în bloc rinichiul tumoral cu secţionarea ureterului cât mai aproape de vezică.

În cazul tumorilor bilaterale se încearcă prezervarea unei cantităţi cât mai mari de ţesut renal funcţional după chimioterapie preoperatorie.

Prognostic. Este favorabil, obţinându-se supravieţuiri în 75-95% din cazuri după 5 ani.

Sarcoame de ţesuturi moi

Sarcoamele de ţesuturi moi sunt un grup heterogen de tumori maligne ce îşi au originea în mezenchimul primitiv (mezenchimom malign) şi în ţesuturi derivate din acesta: ţesut conjunctiv fibros şi adipos (fibrosarcom, histiocitom fibros malign, liposarcom), ţesut vascular (hemangiopericitom, angiosarcom, hemangioendoteliom), ţesut muscular neted şi ţesut muscular striat (leiomiosarcom şi rabdomiosarcom), ţesut sinovial (sarcom sinovial), ţesut nevos periferic (neurofibrosarcom), alte ţesuturi (sarcomul alveolar de părţi moi). Aceste tumori reprezintă 6% din toate cancerele copilului. Au o mare capacitate de invazie şi de recădere locală şi dau metastaze la distanţă, de obicei pe cale sanguină. Totuşi, prognosticul lor este mai bun la copii decât la adulţi, în unele cazuri fiind suficient tratamentul chirurgical.

Rabdomiosarcomul (RMS)

Este cel mai frecvent sarcom de ţesuturi moi (50% din acestea).

Etiologie şi epidemiologie. Etiologia este necunoscută, dar asocierea cu alte defecte de dezvoltare şi cu alte cancere la unii pacienţi sugerează o bază genetică. Astfel, se notează o incidenţă crescută la bolnavii cu neurofibromatoză şi asocierea cu carcinomul de sân matern (Sindromul Li-Fraumeni). Celulele tumorale pot prezenta translocaţia t(2;13). Incidenţa anuală la un milion de copii sub 15 ani este de 4,4. Vârsta medie la care apare boala este de 6 ani. Este mai frecventă la băieţi (sex ratio 1,5:1).

Anatomie patologică. Cu excepţia formei botrioide (fig. 14.23) cu ţesut în configuraţie asemănătoare

Fig. 14.23 – Rabdomiosarcom vaginal, formă botrioidă, la o fetiţă în vârstă de 9 luni.

cu boabele de strugure, aspectul macroscopic nu are nimic particular. La microscopul optic aspectul este de tumoră cu „celulă mică rotundă", aspect comun şi altor tumori (neuroblastom, sarcom Ewing, limfom non-Hodgkin, tumori neuroectodermale primitive). Pentru precizarea diagnosticului pot fi necesare tehnici de imunohistochimie, microscopie electronică şi citogenetică. Utilizarea anticorpilor monoclonali Myo D (gena specifică muşchiului) permite diagnosticul RMS pe ţesut tumoral proaspăt îngheţat şi/sau inclus în parafină. Clasificarea histologică actuală se face în raport cu prognosticul şi cu localizarea (tabelul 14.XXVI).

TABELUL 14.XXVI

CLASIFICAREA HISTOLOGICĂ A RABDOMIOSARCOAMELOR ÎN RAPORT CU PROGNOSTICUL ŞI LOCALIZAREA

Prognostic	*Histologie*	*Localizare*
Favorabil	Embrionar (63%). Botrioid (15% - este un subtip embrionar)	- cap, gât, tract genitourinar, retroperitoneal; - vezică urinară, vagin, cavităţi nazale
Nefavorabil	Alveolar (15%) Pleomorfic (7%)	- extremităţi, trunchi, perineu; - orice localizare

Manifestări clinice. Sunt în funcţie de localizare, simptomele fiind datorate deplasării sau obstrucţiei structurilor normale (tabelul 14.XXVII).

Diagnostic. Examenul clinic, examenele imagistice (echografie, CT-scan, rezonanţă magnetică, urografie şi cistografie, mielografie) şi aspiratul medular permit localizarea tumorii primare şi detectarea eventualelor metastaze la distanţă. Biopsia tumorii este esenţială pentru diagnostic, stabilind subtipul histologic.

Stadializare. Există două metode de stadializare a bolii, mai utilizată fiind metoda IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study): în stadiul I tumora este complet rezecabilă, stadiul II cuprinde tumorile cu extindere regională sau cu reziduu microscopic, stadiul III include tumorile mari, incomplet rezecabile, iar în stadiul IV sunt prezente metastaze la distanţă în momentul diagnosticarii bolii (fig. 14.24 şi 14.25).

Tratament. În stadiul I rezecţia tumorii este urmată de chimioterapie cu vincristin şi dactinomicină. Stadiile II şi III necesită chimioterapie (cure VAC-vincristin, dactinomicină, ciclofosfamidă sau ifosfamidă = I) şi radioterapie după extirparea tumorii. Introducerea curelor cisplatin/VP-16 combinate cu VAC (sau VAI) au mărit supravieţuirea. Pentru stadiul IV se asociază cure VAC, VADRC (VAC plus adriamicină) şi cisplatin/VP-16 (Etoposid) şi se iradiază tumora primară şi metastazele.

TABELUL 14.XXVII

SEMNE ŞI SIMPTOME ÎN LOCALIZĂRI PRIMARE ALE RABDOMIOSARCOAMELOR

Localizare RMS	*Semne şi simptome*
Cap, gât, orbită	Ptoză palpebrală, proptoză, masă tumorală conjunctivală, chemozis, paralizii oculare, strabism, mase polipoide la nivelul orificiilor
Nazofaringe Ureche medie	Obstrucţie nazală, epistaxis, masă polipoidă (nazal sau auricular); otită supurată medie; disfonie, paralizii de nervi cranieni
Orofaringe	Disfagie, durere la masticaţie
Gât	Masă tumorală dureroasă. Paralizii de nervi cervicali sau brahiali
Pelvis, vezică urinară, prostată, vagin, uter	Obstrucţie urinară, hematurie sau sângerări vaginale, mase polipoide la nivelul orificiilor
Scrot, cordon spermatic	Masă tumorală separată de testicule
Fese, extremităţi	Mase tumorale puţin dureroase
Veziculă şi căi biliare	Icter

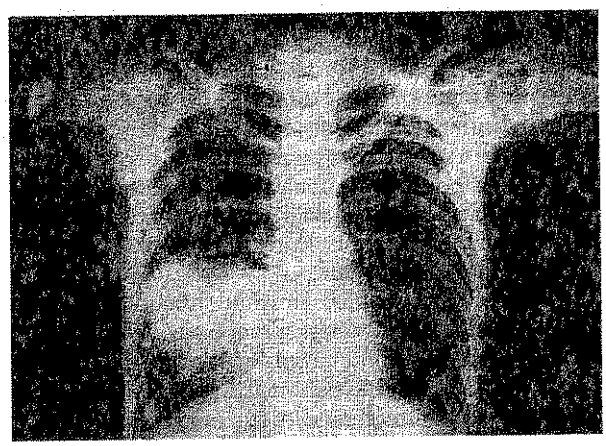


Fig. 14.24 – Radiografie toracică standard: metastaze pulmonare în rabdomiosarcom.

Prognostic. Supravieţuirea la 5 ani a ajuns la 70%. Cele mai mici progrese au fost făcute în tratamentul copiilor cu stadiul IV, stadiu în care supravieţuirea îndelungată nu depăşeşte 20%.

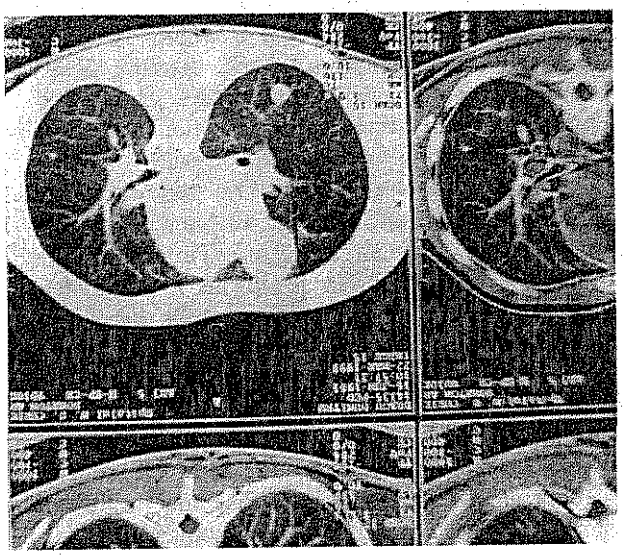


Fig. 14.25 – CT-scan toracic: metastaze pulmonare în rabdomiosarcom (acelaşi caz din figura 14.24).

Fibrosarcomul

Fibrosarcomul este a doua tumoră de ţesuturi moi, ca frecvenţă, după rabdomiosarcom, având un vârf de frecvenţă la copiii cu vârsta sub 5 ani şi un al doilea, la copiii cu vârsta cuprinsă între 10-15 ani. Forma congenitală are un grad mic de malignitate şi este localizată la nivelul extremităţilor (în 70% din cazuri distal) sau la nivelul trunchiului. Repartiţia pe sexe este egală.

Anatomopatologie. Tumora are consistenţă dură, culoare roz şi formă nodulară. Infiltrează ţesuturile din jur. Microscopic apare formată din celule fusiforme cu arhitectură fasciculată. Fasciculele sunt pe ansamblu lungi, având uneori aspectul de „os de peşte". Există şi o cantitate variabilă de colagen. Nucleii celulelor sunt ovali, au extremităţile efilate, iar citoplasma este săracă şi prost delimitată.

Clinic. Se manifestă ca formaţiuni tumorale infiltrative ce pot fi fixate la piele sau la ţesuturile profunde. Localizarea este de obicei la extremităţi, distal. Localizările rare la nivelul capului şi gâtului se pot însoţi de disfagie şi dispnee. Formele cu grad înalt de malignitate pot invada structurile osoase sau nervoase şi pot da metastaze în plămân şi/sau în ficat.

Tratament. Este în general chirurgical, cu rezecţia completă a tumorii. Chimioterapia este rezervată formelor extensive, rapid progresive.

Prognostic. Este bun în formele cu grad mic de malignitate.

Liposarcomul

Liposarcomul, spre deosebire de adult, la copil este una din tumorile rar întâlnite. Localizarea obişnuită este la nivelul extremităţilor sau retroperitoneal. Tumora tinde să invadeze ţesuturile din jur şi foarte rar dă metastaze pulmonare. Tratamentul de elecţie este chirurgical.

Hemangiopericitomul

Hemangiopericitomul reprezintă 3% din sarcoamele de ţesuturi moi la copil. Tumora derivă din pericite, celule multipotente, care pot fi precursori pentru celulele endoteliale, celule musculare netede, rabdomioblaşti şi fibroblaşti. Formele maligne de hemangiopericitom sunt mai frecvent localizate la nivelul extremităţilor şi retroperitoneal. Tratamentul include excizia completă a tumorii şi radioterapie în caz de reziduu tumoral. Chimioterapia poate fi utilă, contribuind la împiedicarea recidivelor.

Leiomiosarcomul

Leiomiosarcomul este cea mai frecventă tumoră de ţesuturi moi, localizată retroperitoneal. Poate interesa tractul gastrointestinal (de la orofaringe la anus), tractul genitourinar, retroperitoneul, plămânii, arterele pulmonare, peretele vascular şi extremităţile. Cea mai frecventă manifestare clinică este durerea (80% din cazuri) sau hemoragia gastrointestinală (60% din cazuri). Se întâlnesc mai rar cazuri cu invaginaţie intestinală şi perforaţie de diverticul Meckel. Tratamentul este chirurgical.

Neurofibrosarcomul (sarcomul neurogen, schwannomul malign)

20% din pacienţii cu neurofibrosarcom (adulţi şi copii) au boala von Recklinghausen (NF1) şi peste 60% din copiii cu neurofibrosarcom au NF1 (vezi „Facomatoze"). Localizat mai frecvent la nivelul trunchiului şi extremităţilor, invadează ţesuturile vecine. Tratamentul este chirurgical.

Sarcomul sinovial

Sarcomul sinovial este, ca frecvenţă, a treia tumoră de ţesuturi moi la copil, după rabdomiosarcom şi fibrosarcom. Derivă din ţesutul sinovial. Mai frecvent se prezintă ca o masă tumorală la una din extremităţi, putând determina dureri în cazul în care invadează ţesutul osos sau nervos. Tratamentul este chirurgical, cu rezecţia completă a tumorii.

Sarcomul alveolar de părţi moi

Este o tumoră cu creştere lentă, care poate da recurenţe locale sau metastaze la distanţă (plămâni şi creier) la câţiva ani după diagnostic. Este o tumoră rară: în ultimi 50 ani au fost raportate 102 cazuri. Localizare: la nivelul coapselor, feselor, peretelui abdominal sau peretelui toracal. Poate da metastaze în plămân, os şi creier. Microscopic, apare ca o masă de celule cu centru necrotic, mimând un spaţiu alveolar. Tratamentul este chirurgical.

Tumori osoase

Tumorile osoase reprezintă 2% din cancerele copilului, cele mai cunoscute fiind: osteosarcomul şi sarcomul Ewing. Limfomul non-hodgkin de os, fibrosarcomul şi condrosarcomul sunt tumori osoase rar întâlnite.

Osteosarcomul

Etiologie şi epidemiologie. Etiologia este necunoscută. Incidenţa maximă a bolii este la vârsta de 10-20 ani, când are loc o creştere rapidă a oaselor. În afara acestei corelaţii, este cunoscut rolul radiaţiilor în producerea bolii. Astfel, bolnavii de cancer cu supravieţuiri îndelungate după radioterapie fac mai frecvent osteosarcom decât restul populaţiei. Se ştie acum că în producerea osteosarcomului un rol important îl au alterările genelor tumorale supresoare şi ale oncogenelor. Pierderea funcţiei genei p53 (3% din cazuri) şi a genelor supresoare tumorale Rb (retinoblastom) din celulele germinative determină un mare risc de producere a unor tumori maligne (sindromul Li-Fraumeni ce poate asocia cancer de sân matern cu tumori de ţesuturi moi, tumori craniene, tumori corticosuprarenale şi osteosarcom la urmaşi) şi, respectiv, frecvenţa crescută a osteosarcomului la pacienţii cu retinoblastom bilateral.

Incidenţa anuală este de 3 cazuri noi la un milion de copii. Repartiţia pe sexe este egală.

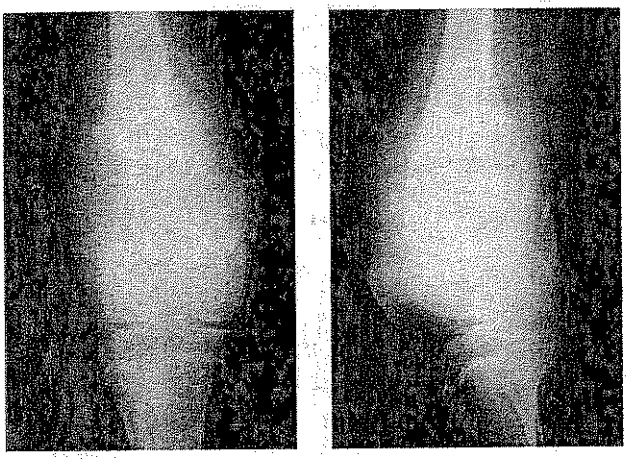
Anatomie patologică. În 90% din cazuri este atinsă medulara metafizelor oaselor lungi. Pot fi invadate epifizele şi spaţiile articulare. Tumora erodează corticala şi se extinde în ţesuturile moi adiacente. În diafiză se pot întâlni insule tumorale discontinue, denumite „leziuni skip", la oarecare distanţă de tumora primară. Microscopic, în forma comună de osteosarcom, se constată o proliferare de celule globuloase de talie mare, cu atipii nucleare variabile şi cu mitoze. Aceste celule produc între ele substanţă osteoidă anarhică. Au fost descrise mai multe variante histologice: osteoblastică, condroblastică şi telangiectatică. Menţionăm şi două tipuri mai rare de osteosarcom:

– tipul parosteal are leziuni asemănătoare cu fibrosarcomul, interesând periferia corticalei osoase, fără să invadeze medulara şi are un grad mic de malignitate;

– tipul periostal are aspect condroid lobulat şi este mai agresiv decât primul.

Manifestări clinice. Cea mai obişnuită manifestare clinică este apariţia unei mase tumorale osoase dureroase. Poate fi interesat orice os: femurul (53%, de obicei distal), tibia (26%, de obicei proximal), humerusul (12%), fibula (5%), scapula (1%), ileonul (1%), alte oase (2%). Diagnosticul poate fi întârziat de localizarea imprecisă a durerii, atribuită adesea unui traumatism sau unui exerciţiu fizic. Durerea dată de tumorile genunchiului poate fi resimţită la nivelul şoldului sau spatelui. În momentul diagnosticului, 90% din pacienţi au durere locală, 50% au tumefacţie locală, 45% limitarea mişcării şi 8-10% fracturi patologice. Au fost descrise şi forme multifocale, cu leziuni localizate simetric în metafize (1-2% din cazuri). În momentul diagnosticului, 10-20% din pacienţi au metastaze pulmonare.

Diagnostic şi evaluare. Se fac pe baza istoricului, examenului clinic, examenelor de laborator: hemogramă completă, examen de urină, teste funcţionale renale şi hepatice, fosfataze alcaline (ce au nivel crescut în 50% din cazuri), LDH; examene imagistice: radiografii, CT-scan (fig. 14.26 A şi B) sau RMN (fig. 14.27) şi scintigrafie osoasă, radiografie şi CT-



A B

Fig. 14.26 – A şi B: Radiografie standard: osteosarcom 1/3 inferioară femur drept. Se remarcă creşterea densităţii osoase intramedular, distrugerea corticalei şi extensia tumorii în ţesuturile moi.

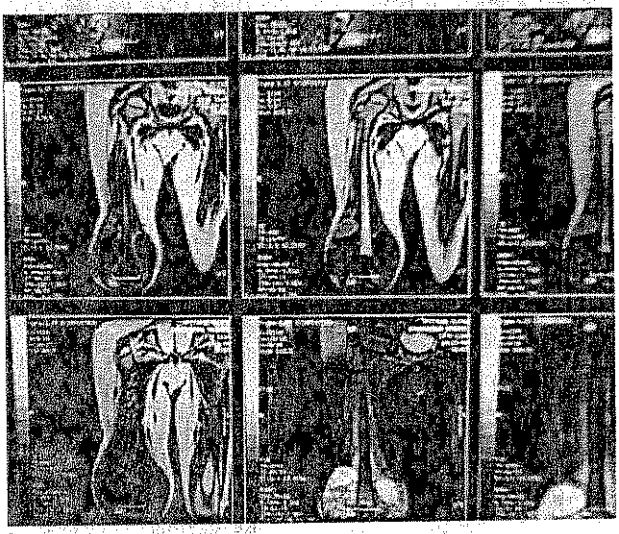


Fig. 14.27 – RMN femur drept, acelaşi caz din figura 14.26. Nu se constată leziuni „skip".

scan pulmonar (pentru evidenţierea metastazelor pulmonare) (fig. 14.28); angiografie (în cazul adoptării tratamentului chirurgical conservator); examen histologic al ţesutului tumoral, obţinut prin biopsie.

Diagnostic diferenţial: se face cu alte leziuni osoase, infecţioase (osteomielită) şi tumorale (chistul osos anevrismal, sarcomul Ewing, condrosarcomul, metastazele osoase date de alte tumori).

Tratament. Tratamentul actual decurge din două constatări importante:

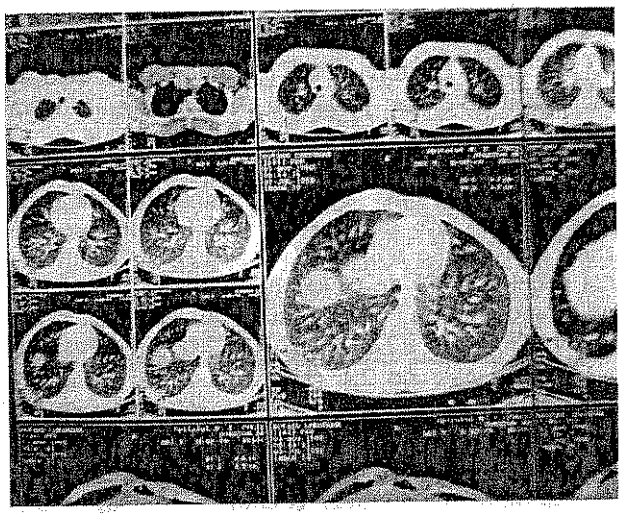


Fig. 14.28 – CT-scan toracic: osteosarcom, metastaze pulmonare.

1. osteosarcomul are metastaze microscopice în majoritatea cazurilor, metastaze sensibile la chimioterapie;

2. tumora primară nu poate fi controlată de chimio- şi/sau radioterapie, necesitând rezecţie chirurgicală completă.

După stabilirea diagnosticului se efectuează chimioterapie preoperatorie (inducţie cu cisplatin, doxorubicin şi metotrexat, în doze foarte mari, de 8-12 g/m^2, urmate de „salvare" cu acid folinic), care controlează micrometastazele şi poate diminua volumul tumorii primare.

Tratamentul chirurgical constă în rezecţia tumorii cu amputaţie sau cu procedee de protezare, utilizând proteze modulare metalice sau/şi allografe osoase ce înlocuiesc osul rezecat.

Postoperator, se continuă chimioterapia timp de patru luni cu aceleaşi medicamente ca la inducţie. În caz de metastaze pulmonare se recurge la extirparea lor chirurgicală urmată de iradiere.

Prognostic. S-a ajuns la supravieţuiri de peste 60% la 5 ani. Recăderile apar mai frecvent în primii 3 ani, dar au fost cazuri de recădere şi după 10 ani. În caz de metastaze, supravieţuirea scade la 11- 40% (prognostic mai bun în cazurile în care pot fi rezecate toate metastazele). Se studiază eventualul rol al ifosfamidei şi al imunoterapiei în tratamentul osteosarcomului.

Sarcomul Ewing

Sarcomul Ewing şi PNET (tumori neuroectodermale primitive) fac parte din aceeaşi familie de tumori, ce derivă din celula neuroectodermală primitivă cu diferenţiere variabilă.

Etiologie şi epidemiologie. Etiologia este necunoscută. În 90% din cazuri celulele tumorale prezintă translocaţie t(11;22) (q24; q12) cu recombinarea genelor EWS de pe cromozomul 22 şi FLI-1 de pe cromozomul 11. Alte translocaţii găsite în sarcomul Ewing sunt t(21; 22) şi t(7; 22). Incidenţa anuală a bolii este de 2,1 cazuri noi la un milion de copii sub 15 ani. Segmentul de vârstă afectat cu predilecţie este între 10-20 ani. Se notează uşoară predominanţă a sexului masculin.

Anatomie patologică. Tumora interesează diafiza oaselor şi are o componentă importantă extraosoasă ce invadează ţesuturile din vecinătate. Microscopic face parte din grupa tumorilor cu „celulă mică, rotundă, albastră" (neuroblastom, rabdomiosarcom, limfom non-hodgkin). Glicogenul din citoplasmă poate fi evidenţiat prin reacţia PAS (acid periodic Schiff).

Manifestări clinice. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt: durere locală (85%), tumefacţie locală (60%) (fig. 14.29), febră (30%), paraplegie (2%), scădere în greutate, paloare, limitarea mişcărilor. Revărsatele pleurale pot fi întâlnite în localizările costale. Aproximativ 25% din pacienţi prezintă metastaze: pulmonare (50%), leziuni osoase multiple (40%), adenopatii (< 10%), metastaze în măduva osoasă (20%). Pot fi afectate oricare din oasele scheletului (45% – membrele inferioare, 20% oasele bazinului, 13% vertebre şi coaste, 13% membrele superioare).

Diagnostic. Este stabilit pe baza istoricului, examenului clinic, examenelor de laborator (hemogramă completă, examen de urină, teste funcţionale renale, hepatice, fosfataze alcaline, LDH, aspirat şi/sau biopsie de măduvă osoasă), a examenelor imagistice – radiografie (fig. 14.30, 14.31), CT-scan, RMN şi/sau angiografia tumorii primare, prin scintigrafie cu technetium a scheletului, radiografie şi CT-scan torace pentru detectarea metastazelor osoase şi pulmonare şi pe baza biopsiei tumorale. Microscopia electronică, imunohistochimia şi citogenetica sunt foarte importante pentru diferenţierea de alte tumori.

Diagnostic diferenţial: una dintre cele mai frecvente probleme de diagnostic diferenţial este osteomielita; astfel, am întâlnit cazuri care au fost tratate anterior câteva luni cu antibiotice, deşi se efectuaseră 1-3 biopsii (dar numai cu examen microscopic clasic). Sarcomul Ewing trebuie diferenţiat de alte tumori osoase şi de ţesuturi moi (există şi o formă de sarcom Ewing extraosos).

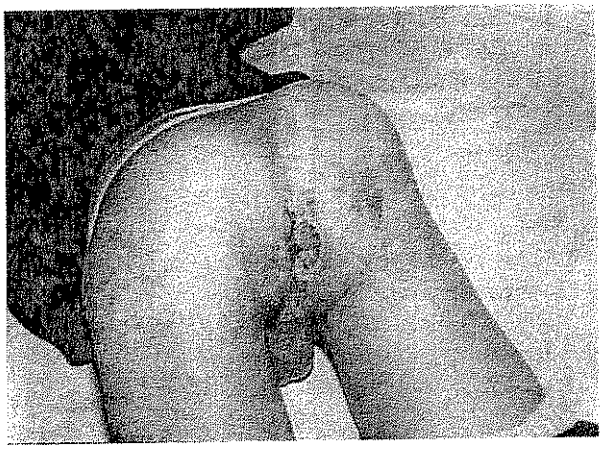


Fig. 14.29 – Sarcom Ewing sacroiliac drept cu tumefacţia fesei drepte şi abces perianal evacuat.

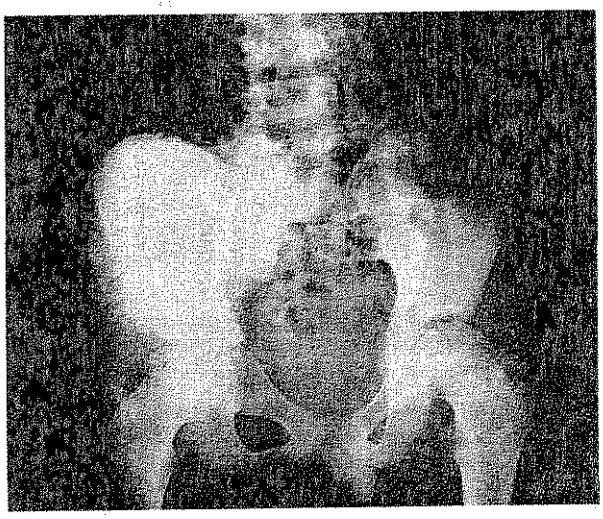


Fig. 14.30 – Radiografie de bazin (acelaşi caz din figura 14.29). Leziuni de condensare şi de liză osoasă sacroiliacă dreaptă, cu invadarea părţilor moi din vecinătate.

Tratament. Sarcomul Ewing şi PNET[1] au tratament similar. Pentru obţinerea unei supravieţuiri îndelungate este obligatorie eradicarea tumorii primare prin rezecţie chirurgicală sau/şi prin radioterapie şi

[1] PNET = peripheral neuroectodermal tumor.

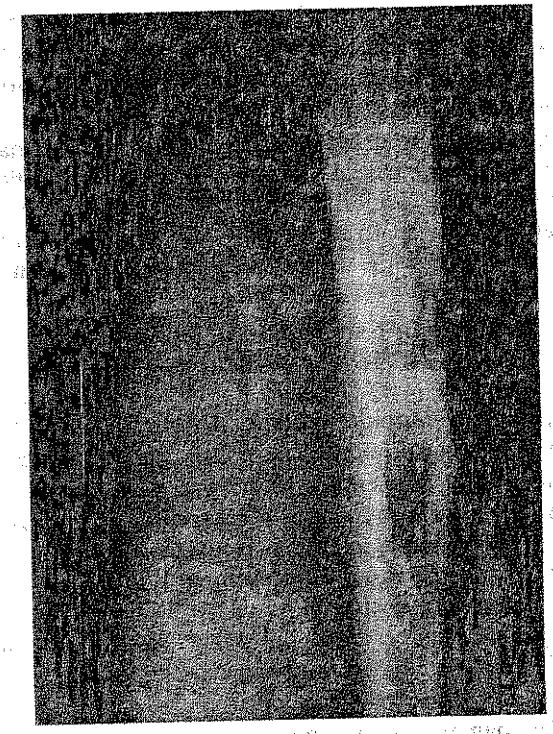


Fig. 14.31 – Radiografie standard tibie: sarcom Ewing interesând diafiza osului.

distrugerea micrometastazelor prin chimioterapie agresivă. Rezecţia chirurgicală este preferată în tumorile claviculei, coastelor şi fibulei, deoarece nu determină alterări funcţionale importante. Radioterapia nu induce alterări funcţionale imediate, dar poate opri creşterea osoasă, iar în 10-30% din cazuri apare un al doilea cancer la nivelul câmpului iradiat. Chimioterapia asociază cure VAC (vincristin, ciclofosfamidă şi adriamicină) cu asociere ET-IFOS (etoposid şi ifosfamidă). În formele cu metastaze la debut se încearcă chimioterapie cu doze mari de citostatice, urmată de autotransplant de măduvă osoasă.

Prognostic. Supravieţuirea la 5 ani atinge 60-70% în cazurile fără metastaze şi 25% în cazurile cu metastaze. Există însă riscul de recădere (chiar şi după mai mulţi ani) sau de apariţie a unui alt cancer la nivelul câmpurilor iradiate.

Retinoblastomul (vezi şi capitolul 22)

Retinoblastomul este o tumoră malignă a celulelor fotoreceptoare primitive.

Etiologie şi epidemiologie. Există retinoblastoame determinate ereditar (40% din total cuprinzând toate formele bilaterale şi 15-20% din formele unilaterale) şi forme sporadice de retinoblastom reprezentând 60% din totalul cazurilor (şi 80-85% din localizările unilaterale ale tumorii). În ambele cazuri factorii genetici joacă un rol major în producerea bolii. După Knudson, sunt necesare două mutaţii genice: în formele ereditare prima mutaţie, ereditară sau „de novo", interesează celulele germinative şi este transmisă urmaşilor, iar o doua mutaţie afectează celulele somatice retiniene. În formele sporadice sunt necesare două mutaţii somatice. Se explică astfel apariţia precoce, în primul an de viaţă, a formelor ereditare, în care prima mutaţie este preexistentă, comparativ cu formele sporadice ce apar tardiv, la vârsta de 2-3 ani, care necesită producerea ambelor mutaţii. Cauza acestor mutaţii este necunoscută. Numai 5% din pacienţii cu retinoblastom au deleţie a cromozomului 13 banda q14, cu pierderea genei retinoblastomului (Rb). Aceasta este o genă tumorală supresoare care permite dezvoltarea normală a retinei. Fiind o genă recesivă, numai pierderea ambelor gene de pe perechea 13 de cromozomi determină apariţia tumorii. Pacienţii cu deleţie 13q14 pot asocia sindromul 13q⁻ (tulburări de creştere, întârziere mintală, anomalii faciale şi alte anomalii) sau un al doilea cancer (osteosarcom). Se consideră că şi în cazurile de retinoblastom (95%) cu citogenetică normală sunt prezente modificări moleculare la nivelul genei Rb, modificări ce declanşează procesul tumoral.

Incidenţa anuală a bolii este de 3-4 cazuri noi la un milion de copii sub 15 ani (1 caz la 16-20 000 naşteri). Apare mai frecvent la băieţi (sex ratio 1,5-1).

Anatomie patologică. Tumora este albă, friabilă, cu calcificări şi poate fi multifocală. Microscopic, este compusă din celule mici, rotunde, nediferenţiate, cu un nucleu mare, intens colorat, în contrast cu citoplasma săracă. Celulele formează frecvent rozete şi au numeroase mitoze. Există şi zone de necroză care conţin calciu. Extinderea tumorii se poate face în coroidă, prin lama cribriformă în nervul optic sau prin teaca nervului în spaţiul subarahnoidian; astfel, tumora poate atinge SNC.

O formă rară este retinoblastomul trilateral, ce constă într-o tumoră pineală (celulele pineale au origine comună cu celulele fotoreceptoare) şi retinoblastom ereditar.

Manifestări clinice. Sunt incluse: reflex albicios („ochi de pisică", leucocoria) observat de obicei de părinţi la una din pupile (53% din cazuri), strabism

(18% din cazuri), manifestări inflamatorii oculare (8%), proptoză (5%), scăderea acuităţii vizuale (4%), glaucom (1%), pupile dilatate (1%) şi foarte rar hyphema (hemoragie în camera anterioară a ochiului) sau heterocromia irisului. Metastazele pot interesa oasele şi măduva osoasă. Foarte rar se notează metastaze în ficat, craniu şi plămân (vezi capitolul 22 „Manifestări oculare în boli pediatrice").

Diagnostic. Observarea leucocoriei impune efectuarea unui examen oftalmologic sub anestezie generală. Radiografia poate evidenţia calcificările tumorale sau eroziuni ale peretelui orbitei. Echografia este mai sensibilă decât radiografia pentru evidenţierea calcificărilor. CT-scan-ul rămâne cea mai bună metodă pentru diagnosticul şi evaluarea extinderii retinoblastomului. Pentru formele extinse extraocular, sunt necesare: examenul LCR, RMN de craniu, CT-scan-ul abdominal, scintigrafia osoasă şi aspiratul/biopsia măduvei osoase.

Stadializare. Pentru tumorile intraoculare este acceptată stadializarea Reese-Ellsworth, care apreciază numărul, dimensiunile şi extinderea intraoculară. Nu există un sistem standard de stadializare a tumorilor care depăşesc orbita.

Tratament. În formele unilaterale se recomandă enuclearea. Crioterapia şi iradierea cu electroni sau cu fotoni de înaltă energie sunt indicate în tumorile mici, unice sau multiple. În formele bilaterale se încearcă păstrarea vederii cel puţin la un ochi, utilizând radioterapia şi/sau crioterapia. În cazul tumorilor extinse extraocular, enuclearea este urmată de radioterapie. Tumorile mici, unice pot beneficia de aplicatori radioactivi locali. Fotocoagularea este un adjuvant al radioterapiei externe în tumorile care regresează nesatisfăcător sau care se refac.

Chimioterapia (ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, cytosar, metotrexat, cisplatin şi etoposid) este utilă în formele cu extindere extraoculară.

Prognostic. Se obţin supravieţuiri în 95% din cazuri, în special în formele intraoculare. În formele cu metastaze, supravieţuirea este sub 10%.

Sfat genetic. În formele ereditare, riscul de transmitere al bolii este de 50%.

Tumorile celulei germinative (tumori germinale maligne şi ale organelor genitale)

Tumorile celulei germinative (TCG) sunt maligne sau benigne şi provin din celulele germinative primordiale localizate iniţial în peretele sacului vitelin (yolk sac endoderm). Aceste celule apar în săptămâna a patra de viaţă şi migrează de-a lungul mezenterului dorsal al intestinului inferior până la pliurile gonadale (săptămâna a şasea intrauterină), pe care le colonizează, formând gonadele primitive nediferenţiate. Tumorile formate din celulele germinative sunt localizate în 54% din cazuri pe drumul lor de migraţie (hipofizar şi pineal – 5%, mediastin anterior – 4%, abdominal – 5%, sacrococcigian – 36%, alte localizări – 4%), iar în 46% din cazuri sunt localizate la nivelul gonadelor (ovar – 39%, testicul – 7%).

Etiologie şi epidemiologie. Criptorhidia şi disgeneziile gonadale sunt factori predispozanţi pentru aceste tumori. Pacienţii cu sindrom Klinefelter (47, XXY) prezintă risc pentru TCG mediastinale. Examenele citogenetice relevă un izocromozom pe braţul scurt al cromozomului 12, desemnat i(12p), în peste 80% din cazuri. Incidenţa anuală a TCG benigne şi maligne este apreciată la 4,2 cazuri la 1 milion de copii sub 15 ani. TCG maligne reprezintă aproximativ 3% din cancerele copilului.

Teratoamele sacrococcigiene sunt cele mai frecvente forme de TCG, şi anume 1 caz la 35 000 naşteri. 80% sunt benigne şi predomină la sexul feminin. La copilul mic predomină tumorile de sac vitelin (yolk sac gonadal tumors), iar la adolescenţi sunt întâlnite germinoame (seminoame/disgerminoame). După vârsta de 14 ani se remarcă o creştere a incidenţei TCG la sexul masculin prin creşterea frecvenţei tumorilor testiculare.

Anatomie patologică. Clasificarea histologică a TCG este prezentată în tabelul 14.XXVIII.

Gradul de malignitate creşte de la 1 la 5.

1. *Germinoamele* reprezintă 10% din tumorile ovarului şi 15% din totalul TCG.

Disgerminoamele sunt identice morfologic şi histologic cu celulele germinative primordiale. Spre deosebire de seminoame, pot apărea şi înainte de pubertate. Seminoamele se dezvoltă în testicul şi, rareori, în mediastin, în timpul sau după adolescenţă. Histologic, tumora este formată din celule clare dispuse în lobuli şi o stromă fibroasă.

2. *Teratomul* imatur este considerat malign (teratocarcinom) când are în componenţă ţesut extraembrionar: de sinus endodermal (yolk sac tumor), placentă (coriocarcinom) sau de însăşi celula germinativă primordială (germinom). Dacă în primele

TABELUL 14.XXVIII

CLASIFICARE HISTOLOGICĂ A TCG

Tumori gonadale	1. Germinom	– Disgerminon (ovar) – Seminom (testicul)
Tumori extragonadale	2. Teratom 3. Carcinom embrionar 4. Tumoră de sinus endodermal (yolk sac tumor, tumoră de sac vitelin) 5. Coriocarcinom	

două luni după naştere majoritatea teratoamelor sunt mature, benigne (80%), probabilitatea de a fi maligne creşte cu vârsta. Astfel, în cazul diagnosticării lor la vârsta de 6 luni riscul de a fi maligne este de 65%. Localizările obişnuite sunt: sacrococcigian, gonade, mediastin şi presacrat.

3. *Carcinomul embrionar* are forme epiteliale, cordonale, acinoase, tubulare sau masive cu atipii citonucleare. Toate aceste forme sunt maligne. Localizarea obişnuită este testiculară la adulţii tineri.

4. *Tumora de sinus endodermal* (yolk sac tumor, de sac vitelin) prezintă aspecte veziculare, labirintice, papilare sau angioide. Aceste structuri au proporţii variate în tumoră. Structura este de obicei laxă şi aerată. În forma papilară, care este mai frecventă, se întâlnesc vase înconjurate de o coroană epitelială dublă (corpii Schiller-Duval) şi bule hialine extracelulare. Deşi nu sunt specifice, prezenţa lor ajută la stabilirea diagnosticului. Pot exista zone mai dense cu celule asemănătoare celulelor hepatice fetale. Tumora de sinus endodermal este cea mai obişnuită formă histologică la copii, secretă α-fetoproteină şi este localizată cu predilecţie la nivelul gonadelor (testicul şi ovar) sau sacrococcigian.

5. *Coriocarcinomul* este o formă histologică neobişnuită de TCG şi are un grad înalt de malignitate. Microscopic, se caracterizează prin asocierea celulelor clare citotrofoblastice şi a celulelor mari sinciţiotrofoblastice. Localizările mai frecvente sunt ovarul, mediastinul şi regiunea pineală.

Manifestări clinice. Sunt în raport cu localizarea tumorii. Majoritatea TCG sunt testiculare, ovariene sau sacrococcigiene. Formele extragonadale pot avea şi alte localizări: retroperitoneal, mediastinal, cap/gât şi SNC.

Tumorile testiculare se prezintă ca o masă tumorală testiculară puţin dureroasă, cu sau fără semne inflamatorii. Examenul clinic şi transiluminarea le pot diferenţia de epididimite, hidrocel şi hernie. Ginecomastia apare în cazul tumorilor secretante de β-gonadotrofină corionică umană (β-hCG)[1], hormon secretat în mod normal de placentă.

Tumorile ovariene au ca manifestări principale durerea abdominală acută sau cronică şi mărirea de volum a abdomenului. Durerea acută datorată torsiunii de ovar pune probleme de diagnostic diferenţial cu apendicita sau cu alte procese inflamatorii abdominale.

Tumorile sacrococcigiene sunt diagnosticate la nou-născut şi la copilul mic. Multe tumori au o componentă externă fesieră sau sacrată, iar unele sunt intrapelvine. Masa tumorală poate determina prin compresie constipaţie şi anurie cu glob vezical. De mare importanţă pentru diagnostic este tuşeul rectal.

Tumorile mediastinale pot avea ca manifestări durere toracală (50%), tuse (40%), dispnee (30%), febră (10%), hemoptizie (5%) şi convulsii (5%). În 15% din cazuri tumora este descoperită la un examen radiologic de rutină.

Tumorile abdominale, mai frecvent retroperitoneale, se manifestă prin dureri abdominale, constipaţie sau tulburări urinare.

Tumorile intracraniene determină sindrom de hipertensiune intracraniană şi alte manifestări în raport cu modul lor de extindere (exemplu: ataxie, nistagmus şi hipotonie în caz de extindere posterioară).

Tumorile vaginale sunt extrem de rare şi se aseamănă cu rabdomiosarcomul botrioid.

Metastazele se produc pe cale limfatică şi pe cale sanguină la nivelul plămânilor, ficatului, ganglionilor limfatici regionali şi foarte rar la nivelul SNC, oaselor şi măduvei osoase.

Diagnostic. Este stabilit pe baza istoricului, examenului clinic, examenelor de laborator (hemogramă completă, teste funcţionale hepatice, uree, creatinină, ionogramă serică, dozare de α-fetoproteină şi β-hCG, LDH), examenelor imagistice care evaluează tumora primară şi metastazele – radiografie toracală faţă şi profil, echografie abdominală şi pelvină, CT-scan torace şi/sau abdomen şi pelvis (fig. 14.32), scintigrafie osoasă – şi pe baza biopsiei tumorale. Determinarea nivelului seric al α-fetoproteinei şi al β-hCG este utilă atât pentru stabilirea diagnosticului, cât şi pentru urmărirea răspunsului la tratament.

Stadializare. Diferă în funcţie de tipul tumorii: extragonadal, ovarian sau testicular. Totuşi, în toate

[1] β-hCG = β subunit of human chorionic gonadotropin.

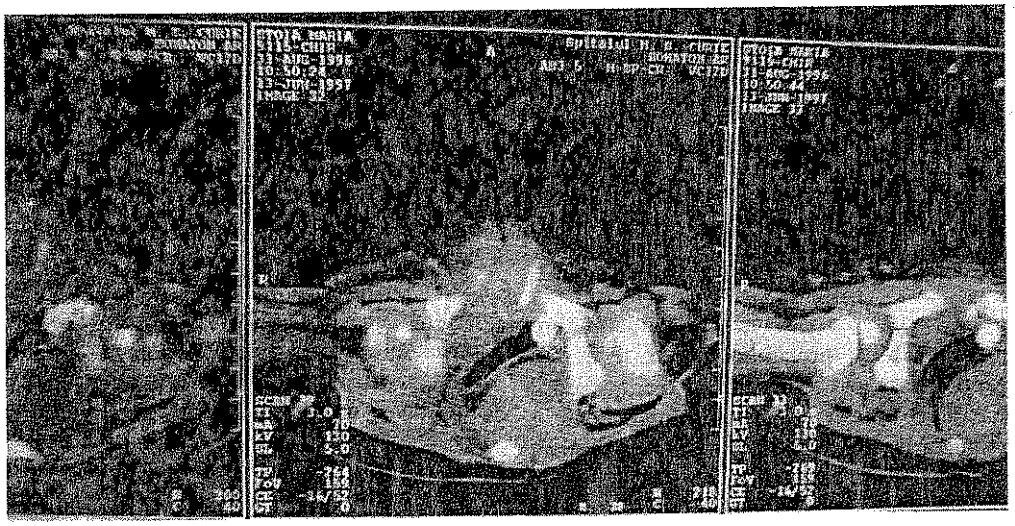


Fig. 14.32 – CT-scan pelvis: teratocarcinom pelvin la un sugar de sex feminin în vârstă de 6 luni. Evoluţie favorabilă după rezecţie parţială şi chimioterapie.

aceste tipuri tumorale se recunosc 4 stadii: *stadiul I,* în care tumora este localizată şi rezecabilă; *stadiul II,* cu reziduu microscopic şi cu extindere locală limitată; *stadiul III,* cu reziduu important şi/sau extindere regională; *stadiul IV,* cu metastaze la distanţă inclusiv în ficat.

Tratament. Excizia chirurgicală a tumorii este indicată oricând este posibil. În teratoamele maligne va fi extirpat şi coccisul odată cu tumora. Chimioterapia ce asociază cisplatin sau carboplatin cu vinblastin sau etoposid şi bleomicin este de preferat radioterapiei, deoarece dă rezultate bune, iar sechelele sunt minime. Teratoamele benigne sau imature necesită numai extirparea chirurgicală.

Prognostic. Supravieţuirea peste 5 ani depăşeşte 60% din cazuri. Prognosticul este mai bun în formele localizate, în care supravieţuirea la 5 ani depăşeşte 80%.

Tumori hepatice maligne

La copil, tumorile hepatice sunt reprezentate mai frecvent de metastaze hepatice (neuroblastom, tumoră Wilms) decât de tumori primare. Aproximativ 50% din tumorile primare sunt benigne: hemangiom, hamartom, hiperplazie nodulară, adenom. Majoritatea (>90%) tumorilor maligne primare hepatice au ca origine comună celula hepatică: hepatoblastomul (HBL) şi carcinomul hepatocelular (CHC). Alte tipuri de tumori hepatice primare mult mai rar întâlnite sunt: sarcomul embrionar, rabdomiosarcomul căii biliare, angiosarcomul.

Hepatoblastomul şi carcinomul hepatocelular

Etiologie şi epidemiologie. Deşi etiologia este necunoscută, se recunosc asocieri cu unele entităţi clinice şi cu expunerea la unii factori de mediu. HBL, ca şi tumora Wilms şi rabdomiosarcomul, poate apărea în sindromul Beckwith-Wiedemann, ceea ce sugerează o origine disgenetică comună. O altă asociere este cu polipoza adenomatoasă familială. Carcinomul hepatic este asociat cu ciroza, de obicei secundară hepatitei cu virus B; mai poate fi asociat cu ciroza din colestaza familială progresivă, atrezia biliară, hepatita cu celule gigantice şi ciroza ce apare în unele boli metabolice (tirozinemia ereditară, galactozemia) şi în deficitul de α_1-antitripsină. Dintre factorii din mediu, citäm: aflatoxina, nitrozureea etc. Incidenţa anuală este de 1,4 cazuri la un milion de copii sub 15 ani. O incidenţă mai mare poate fi întâlnită în unele zone geografice (Asia şi Africa), probabil datorată factorilor de mediu (virus al hepatitei B şi aflatoxina). La copil, HBL este de două ori mai frecvent decât CHC. Vârsta medie la care se pune diagnosticul este de 1 an pentru HBL şi de 12 ani pentru CHC. Ambele

tumori sunt mai frecvente la băieţi (sex ratio 1,3-3,2:1).

Anatomie patologică. Macroscopic, se descriu mase tumorale, de obicei unice (60-65% din cazurile de HBL), localizate în lobul hepatic drept. Formele multicentrice sunt mai frecvente în CHC. Pe secţiune, în HBL aspectul este „tigrat", cu focare hemoragice sau necrotice şi calcificări. Carcinomul hepatic este mai uniform colorat, uneori în galben, ca urmare a conţinutului în grăsimi şi/sau bilă. În timp ce HBL se dezvoltă în ţesut hepatic normal, CHC se dezvoltă adesea într-un ficat cirotic nodular. Ambele tumori pot invada venele hepatice şi vena cavă inferioară, producând hipertensiune portală şi sindrom Budd-Chiari. Trombii pot ajunge în atriul drept, determinând insuficienţă cardiacă. Hepatoblastomul este format dintr-un contingent epitelial şi mezenchimal derivat din blastem. După gradul de diferenţiere observată se disting forme anaplazice, embrionare şi fetale. Unele HBL pot conţine ţesut fibros, osteoid, cartilaj, muşchi şi ţesut hematopoietic. În CHC celulele seamănă cu hepatocitele, dar sunt mult mai mari, arhitectura este trabeculară sau canalotrabeculară; CHC are o variantă fibrolamelară cu celule cu citoplasmă intens bazofilă (hiperplazie mitocondrială). Această variantă nu este asociată cu ciroza, nu secretă α-fetoproteină şi are un prognostic mai bun. Aspectele de HBL şi de CHC pot coexista în aceeaşi tumoră, necesitând un studiu detailat pentru a afirma tipul determinant.

Manifestări clinice. Sunt asemănătoare în HBL şi CHC: masă tumorală abdominală, distensie abdominală, anorexie, scădere în greutate, dureri abdominale şi, rareori, paloare, icter, febră, diaree sau constipaţie. Foarte rar se întâlnesc pubertatea precoce datorată secreţiei de β-gonadotrofină corionică umană şi osteoporoză cu fracturi patologice. Ruperea tumorii, cu semne de şoc şi abdomen acut, este excepţională.

Metastazele sunt mai frecvente în CHC (30-50% din cazuri) comparativ cu HBL (10-20% din cazuri), în momentul diagnosticului. Se pot produce metastaze în plămâni (40-50%), ganglioni limfatici portali şi periaortici (10-30%). În CHC metastazele pot interesa rar organele intraperitoneale, oasele şi pielea.

Diagnostic. Este stabilit pe baza istoricului, examenului clinic, examenelor de laborator, examenelor imagistice şi biopsiei. Hemograma evidenţiază frecvent anemie moderată şi trombocitoză (>500 000/mm^2) determinată de citokine tumorale. Testele funcţionale hepatice sunt normale în peste 50% din cazuri. Nivelele serice crescute ale colesterolului sunt relativ frecvent întâlnite în special în cazurile cu prognostic sever. De mare importanţă pentru diagnostic şi monitorizare este dozarea α-fetoproteinei serice, care are nivele crescute în 70% din cazurile de HBL şi în 50% din cazurile de CHC; menţinerea unor nivele înalte după extirparea tumorii denotă o rezecţie incompletă sau prezenţa metastazelor. Prezenţa AgHBs este asociată CHC. Examenele imagistice – radiografie toracală şi abdominală, echografie abdominală şi cardiacă, CT-scan torace şi abdomen, RMN abdomen (fig. 14.33) şi angiografia – sunt importante pentru evaluarea tumorii primare şi a metastazelor. Biopsia, de preferat „deschisă", este indicată numai în cazul imposibilităţii stabilirii diagnosticului prin examene de laborator şi examene imagistice, deoarece tumora este friabilă.

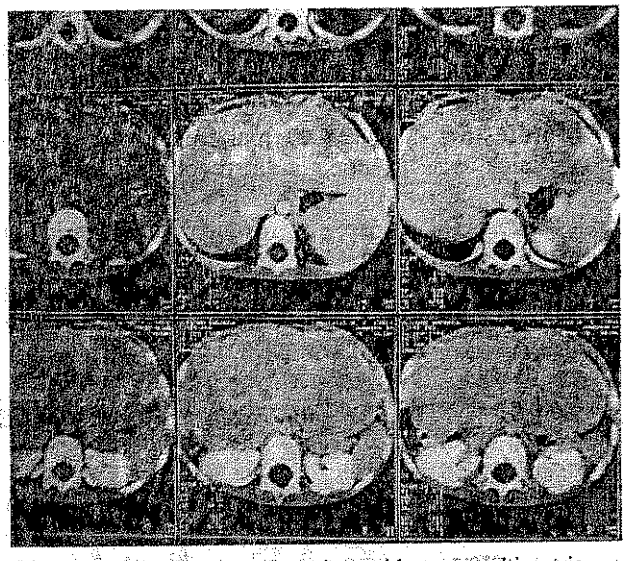


Fig. 14.33 – CT-scan ficat: hepatoblastom multicentric.

Stadializare (simplificată). Este următoarea: *stadiul I:* tumoră complet rezecată; *stadiul II:* reziduu tumoral microscopic hepatic sau extrahepatic; *stadiul III:* tumoră rezecată dar ruptă sau ganglioni limfatici regionali invadaţi sau reziduu tumoral important hepatic şi/sau extrahepatic; *stadiul IV:* cu metastaze.

Tratament. Numai rezecţia completă a tumorii permite supravieţuiri îndelungate, dar acest lucru

este posibil numai în 50% din cazurile de HBL şi în 30% din cazurile de CHC. Chimioterapia preoperatorie (cure asociind adriamicină şi cisplatin sau cisplatin, vincristin şi 5-fluorouracil) creşte procentul tumorilor rezecabile (HBL) la 70%. Chimioterapia postoperatorie creşte durata de supravieţuire. Radioterapia limitată la zona tumorală (25-45 Gy) este utilă în tumorile inoperabile şi în caz de reziduu tumoral.

Prognostic. În HBL, supravieţuirea la 3 ani este de 90% la pacienţii cu rezecţie iniţială totală, de aproximativ 65% în tumorile iniţial nerezecabile şi numai de 10% în cazurile cu metastaze. În CHC, supravieţuirea la 1 an este de 40-60% în formele rezecabile şi de 20% în formele nerezecabile. Transplantul hepatic nu a îmbunătăţit aceste rezultate.

Alte tumori maligne

Carcinomul nazofaringian

Carcinomul nazofaringian este asociat frecvent cu virusul Epstein-Barr. Histologic, este un carcinom nediferenţiat.

Manifestări clinice. Cea mai frecventă manifestare clinică este adenopatia laterocervicală, de obicei unilaterală. Alte manifestări pot fi: trismus, epistaxis, disfagie şi scădere în greutate. Tumora primară poate fi evidenţiată prin examene imagistice (CT-scan sau RMN). Tumora poate invada ţesuturile din vecinătate şi baza craniului şi poate da metastaze hematogene în os şi în plămân.

Diagnostic. Diagnosticul este stabilit prin biopsia ganglionilor regionali (laterocervicali), dar pot fi şi cazuri care necesită biopsii multiple din nazofaringe.

Tratament. Rezecţia chirurgicală fiind rareori posibilă, radioterapia constituie tratamentul de elecţie. Chimioterapia (vincristin, doxorubicină, 5-fluorouracil, ciclofosfamidă sau cisplatin, bleomicin şi vinblastin) este utilă în toate cazurile.

Prognostic. Este mai bun în formele localizate: supravieţuire la 5 ani în 75% din cazuri.

Adenocarcinomul de colon şi de rect

Adenocarcinomul de colon şi de rect este foarte rar întâlnit la copil.

Manifestări clinice. Scaune cu sânge proaspăt sau scaune melenice, dureri abdominale, inapetenţă, scădere ponderală, obstrucţie intestinală. Examenul clinic poate evidenţia o masă tumorală abdominală, hepatomegalie şi ascită.

Diagnostic. Poate fi stabilit prin irigografie şi/sau prin endoscopie directă. CT-scan de abdomen poate detecta metastaze hepatice sau ovariene şi limfoadenopatie retroperitoneală. Rareori tumora este diagnosticată înainte de extindere la ganglionii limfatici regionali şi la peritoneu.

Tratament. Constă în rezecţie chirurgicală şi chimioterapie cu 5-fluorouracil/levamisol sau 5-fluorouracil/leucovorin şi interferon α-2.

Prognostic. Este sever ca urmare a extensiei tumorale în momentul diagnosticului. În cazurile de polipoză multiplă familială, colită ulcerativă, enterită regională şi sindrom Peutz-Jeghers se recomandă examene endoscopice regulate şi colectomie profilactică, deoarece toate aceste afecţiuni constituie factori predispozanţi pentru adenocarcinomul colorectal.

Carcinomul tiroidian

Incidenţa anuală este de 1 caz nou la un milion de copii. Există forme familiale. În formele sporadice este recunoscut rolul etiologic al radiaţiilor (iradiere locală la nivelul capului, gâtului sau toracelui superior).

Manifestări clinice. Apare ca o masă tumorală tiroidiană sau ca un nodul tiroidian unic. În 2/3 din cazuri este prezentă adenopatia cervicală. Rareori sunt descoperite metastaze pulmonare la un examen radiologic efectuat pentru alte afecţiuni.

Diagnostic. Scintigrafia tiroidiană cu ^{123}I sau ^{131}I şi radiografia de faţă şi profil sunt importante pentru stabilirea diagnosticului. Echografia tiroidiană distinge chistul tiroidian de tumoră.

Diagnosticul de certitudine este pus prin examen histologic. Anatomopatologic, 80-90% din carcinoamele tiroidiene ale copilului sunt tumori papilare bine diferenţiate, 5-15% sunt carcinoame foliculare, 5-10% sunt carcinoame medulare şi 1-2% sunt carcinoame anaplazice. Markerii tumorali cu valoare în diagnosticul şi urmărirea pacienţilor cu cancer tiroidian sunt: calcitonina, antigenul carcinoembrionar şi conţinutul în ADN al celulelor tumorale.

Tratament. Tratamentul este chirurgical. Radioterapia metabolică cu ^{131}I este aplicată postoperator în cancerele diferenţiate care sunt radiocaptante. Tratamentul cu hormoni tiroidieni este indicat în toate formele de cancer tiroidian şi are un dublu scop: realizarea unei frenări hipofizare a TSH (TSH stimulează dezvoltarea ţesutului neoplazic restant şi metastazele) şi tratament de substituţie.

Radioterapia externă este rar indicată la copil.

Prognostic. Prognosticul imediat este favorabil, dar pot apărea recurenţe locale şi metastaze la distanţă după ani de zile.

Tumori corticosuprarenale

Carcinomul şi adenomul corticosuprarenal sunt greu de diferenţiat histologic, ele reprezintă mai puţin de 0,5% din tumorile copilului şi pot fi asociate cu hemihipertrofia congenitală şi cu unele sindroame: Beckwith-Wiedemann, Li-Fraumeni şi Gardner.

Manifestări clinice. La copil includ virilizare şi/sau sindrom Cushing. În unele cazuri se palpează o masă tumorală abdominală. Virilizarea apare în 80% din cazurile de adrenocarcinom (fig. 14.34).

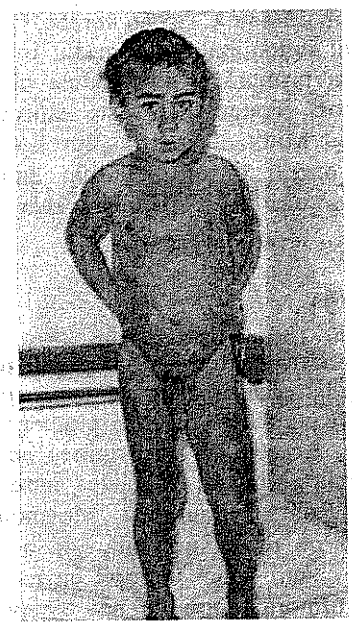
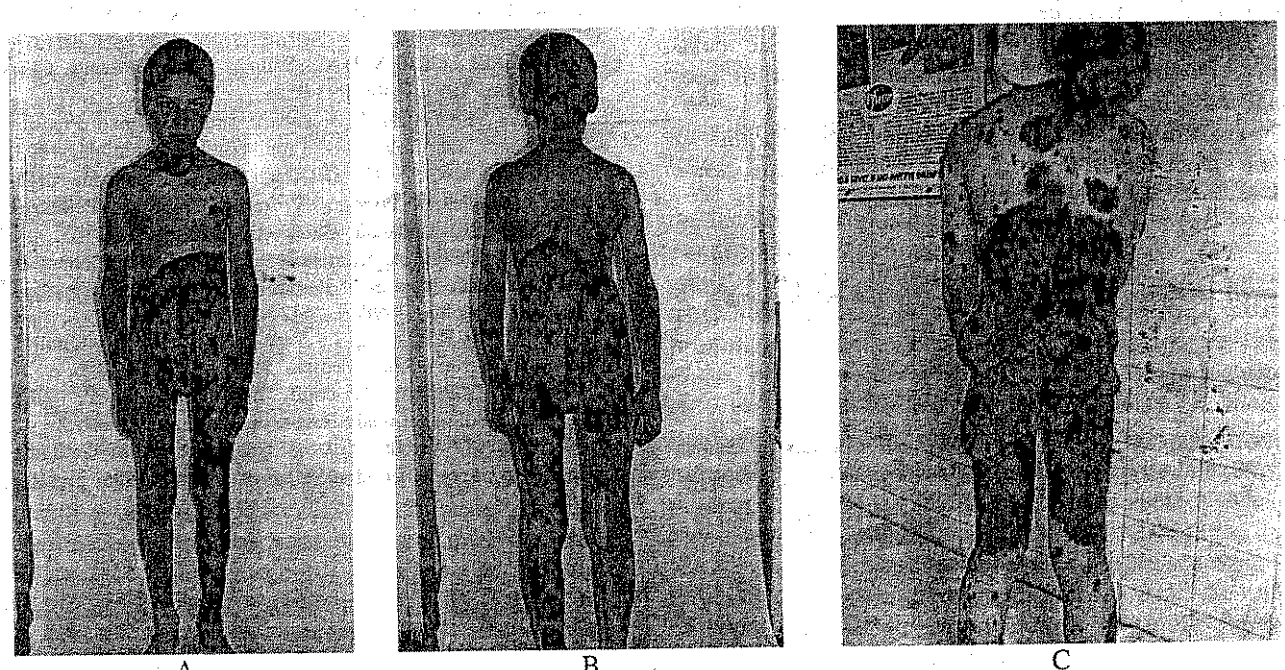


Fig. 14.34 – Pseudopubertate precoce la un băiat în vârstă de 4 ani cu adrenocarcinom virilizant. (Colecţia Dr. Carmen Ciofu.)

Metastazele pot interesa plămânii, ganglionii limfatici, ficatul şi oasele. Examenele imagistice (radio-



A B C

Fig. 14.35 – A şi B: Nev pigmentar gigant, băiat în vârstă de 12 ani. (Colecţia Clinicii de Pediatrie „Grigore Alexandrescu", Bucureşti). C: Melanom malign apărut pe nevi pigmentari giganţi.

grafia pulmonară sau CT-scan torace, echografia şi/ sau CT-scan abdominal, scintigrafia osoasă) localizează tumora primară şi eventualele metastaze.

Tratament. Tratamentul este chirurgical. Chimioterapia cu Mitotane induce regresia tumorală în 30-50% din cazuri, dar nu determină vindecarea. Se obţin supravieţuiri în 25-70% din cazuri.

Melanomul malign

Melanomul malign este rar la copil, reprezentând 1% din totalul melanoamelor maligne (adulţi şi copii). Tumora se dezvoltă din celulele pigmentare cutanate (melanocite). Acestea îşi au originea embrionară în creasta neurală şi invadează pielea între luna a 3-a şi a 4-a de viaţă intrauterină. Melanomul malign poate apărea pe pielea normală „de novo", dar în 16-40% din cazuri apare la copii cu risc mare pentru această tumoră: copii cu nev nevocitic congenital gigant (malignizare în 5-6% din cazuri – fig. 14.35 A, B, C), copii cu melanom congenital primar sau secundar metastazelor materne şi la pacienţii cu xeroderma pigmentosum. La adolescenţi şi la adulţi se consideră că expunerea exagerată la razele solare este responsabilă de frecvenţa crescută a tumorilor melanice.

Diagnostic. Diagnosticul necesită biopsie cutanată. Diagnosticul diferenţial trebuie făcut în special cu melanomul juvenil Spitz.

Tratament. Excizie chirurgicală, cu margini libere (ţesut sănătos) de 2-3 cm. Chimioterapia poate fi utilă în formele cu metastaze.

Tumori cerebrale (vezi cap. 17 „Bolile sistemului nervos central")

Bibliografie

BRODEUR G.M. şi colab.: Biology and Genetics of Human Neuroblastomas. J. Pediatr. Hematol./Oncol. Lippincott – Raven Publisher, Philadelphia, 1997, p. 93-101.

CASTLEBERRY R.P.: Biology and Treatment of Neuroblastoma. In Link M.P. (ed.): Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44(4): 919-938.

CHIRICUŢĂ I., MUREŞAN M.: Cancerele Tiroidiene. In Milcu Şt. M. (ed.): Tratat de Endocrinologie Clinică. Vol I. Edit. Academiei Române, Bucureşti, 1992, p. 398-425.

CRIST W.M.: Neoplastic Diseases and Tumors (part XXII). In Behrman R.E., Kliegman R.M., Arvin A.M., Nelson W.E. (senior editor) (eds.): Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1996, p.1442-1476.

FERNBACH D.J., VIETTI T.J. (eds.): Clinical Pediatric Oncology, ed. a 4-a. St. Louis, 1991, p. 427-646.

GEORMĂNEANU M., WALTER-ROŞIANU A.: Tumorile Ficatului. In Georgmăneanu M.: Tratat de Pediatrie. Vol. II. Edit. Medicală, Bucureşti, 1984, p. 585-595.

GRIER H.E.: The Ewing Family of Tumors: Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumors. Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44(4):991-1004.

JEAN LEMERLE şi colab.: Cancers de l'enfant. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1989, p. 362-534; 579-637.

LANZKOWSKY P. şi colab.: Manual of Pediatric Hematology and Oncology, ed. a 2-a. Churchill Livingstone Inc., New York, 1995, p. 419-556.

MEYERS P.A., GORLICK R.: Osteosarcoma. Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44(4):973-990.

MITCHELL C.: Pediatric Oncology, Oncology Today. The Medicine Group Ltd, Abingdon (U.K.), 1998, p. 8-12.

PAPPO A.S., SHAPIRO D.N., CRIST W.M.: Rhabdomyosarcoma: Biology and Treatment. Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44(4):953-972.

PERTUZZI M.J., GREEN D.M.: Wilm's Tumor. Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44(4):993-952.

PIZZO P.A., POPLACK D.G. (eds.): Principles and Practice of Pediatric Oncology. J.B. Lippincott, Philadelphia, 1993.

POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D.: Tumorile organelor genitale. In Popescu V. (ed.): Tratat de Pediatrie. Vol. III. Edit. Medicală, Bucureşti, 1985, p. 464-465.

RAO S.P., MEYER P.A.: Hematology/Oncology. In Finberg L. (ed.): Saunders Manual of Pediatric Practice. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, p. 442-489.

SCURTU C., BUCIUMAC I.: Tratamentul Nefroblastomului, Stadiul IV. Rev. Rom. Pediatr. 1998; 47(3):271-276.

SCURTU C.: Cancerul la copil. In Iordăchescu F. (ed.): Pediatrie. Edit. Naţional, Bucureşti, 1998, p. 946-955.

SINNIAH D., D'ANGIO G.J. şi colab.: Atlas of Pediatric Oncology. Arnold, London-Sidney-Auckland, 1996, p. 1-10; 85-195.

Capitolul 15

BOLI REUMATICE ŞI BOLI INFLAMATORII SISTEMICE

REUMATISMUL ARTICULAR ACUT (RAA)

Eugen Pascal Ciofu

Definiţie. Este o boală inflamatorie sistemică a ţesutului conjunctiv (acută, febrilă, autolimitată), care afectează în principal cordul, articulaţiile şi sistemul nervos şi urmează unei infecţii streptococice cu localizare faringiană. Procesul inflamator este de natură imună.

Etiologie. Agentul etiologic este streptococul β-hemolitic de grup A, care produce anginã. Se admite potenţialul reumatogen al unor anumite serotipuri streptococice (1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24), diferite de cele care induc glomerulonefrită sau leziuni piogene cutanate. Proteina M, component al peretelui bacterian, este intens antigenică şi este considerată un factor de virulenţă al streptococilor care induc RAA. Aceste suşe nu elaborează α-lipoproteinază (aşa-numitul factor de opacitate streptococică), în schimb au o capsulă mucoidă compusă din acid hialuronic. Streptococii reumatogeni au tendinţa să formeze colonii mucoide pe mediile agar-sânge. Factorii de virulenţă ai streptococilor sunt reprezentaţi de proteina M, capacitatea de a forma colonii mucoide şi încapsularea cu acid hialuronic.

Patogenie. Deşi relaţia temporală între angina streptococică şi apariţia bolii, după o *perioadă de latenţă* este demonstrabilă în 2/3 din cazuri, mecanismul exact al producerii RAA nu este pe deplin înţeles. Se acceptă că sunt necesare anumite calităţi ale streptococului (virulenţă) şi un mod particular de reacţie din partea organismului gazdă. Astăzi este dovedit că susceptibilitatea de a dezvolta reumatism este moştenită genetic şi poate fi demonstrată de coincidenţa cu HLA, clasa a II-a, asociată cu loci DRB.

RAA este consecinţa unui răspuns imun hiperactiv (atât pe versantul imunităţii celulare, cât şi pe al celei umorale) din partea organismului susceptibil, la stimularea antigenică realizată de o infecţie streptococică faringiană, cu un germen virulent. Doar 2-3% dintre anginele streptococice sunt urmate de puseu acut de RAA, ceea ce presupune intervenţia unor multipli factori modulatori.

În RAA a fost demonstrată prezenţa unor anticorpi care reacţionează cu proteinele miocardului (HRA: heart reactive antibodies). Aceştia sunt îndreptaţi împotriva unor antigene specifice ale ţesutului cardiac (de exemplu: miozina), dar au calitatea de a reacţiona concomitent şi cu unele antigene streptococice. Epitopi ai proteinelor streptococice M, au fost identificate a avea determinanţi antigenici comuni cu miozina şi sarcolema miocardică, sinoviala şi cartilajul articular. În coreea Sydenham s-au demonstrat anticorpi circulanţi care reacţionează cu neuronii din nucleii caudat şi subtalamic. Deşi prezenţa autoanticorpilor este demonstrată şi de lucrări foarte recente, în care se rediscută componenţa imunităţii umorale, rolul lor direct în patogenia RAA nu este dovedit. Autoanticorpii împotriva structurilor cardiace au fost identificaţi într-o multitudine de situaţii patologice (postchirurgie cardiacă, postpericardotomie, postinfarct, în miocardita cu virus Coxsakie B) şi sunt etichetaţi doar ca markeri de activare imună. Dovezile de activare a imunităţii celulare sunt reprezentate şi de creşterea nivelului seric al citokinelor (IL-1, IL-2, neopterină, receptori serici solubili pentru TNFα) evidenţiaţi în RAA. Cea mai nouă noţiune corelată cu patogenia RAA este cea de *superantigen streptococic*. Se ştie că superantigenul are capacitatea de a stimula selectiv subsetul de limfocite T fără intermediul celulelor care prezintă antigenul (APCs). Rezultă o creştere marcată a răspunsului imun. Un număr de produse

şi componente streptococice au proprietăţi de superantigen, cum ar fi proteina M însăşi sau exotoxina pirogenă A, B, C (fosta denumire era de toxină eritrogenă). Conform teoriei lui Kaplan (1962) se presupune că infecţia faringiană cu streptococ β-hemolitic grup A induce o reacţie imună hiperactivă (celulară şi umorală) din partea organismului gazdă. Apar anticorpi antistreptococici anti-M care reacţionează încrucişat cu componente antigenice miocardice şi articulare, acestea având determinanţi antigenici comuni cu proteina M. Această identitate antigenică este proprie organismelor cu susceptibilitate genetică pentru RAA. Deşi ipoteza patogenică emisă de Kaplan este deosebit de atractivă, ea necesită demonstraţii suplimentare pentru că nu este reprodus nici un model experimental în care anticorpii amintiţi să reacţioneze concomitent cu antigenele streptococice şi cu cele tisulare.

Epidemiologie. RAA este boala vârstei şcolare, care apare cu maximum de frecvenţă între 5-15 ani (vârsta medie de 9 ani). Boala este rară sub vârsta de 5 ani. S-a remarcat că doar 3% dintre anginele streptococice sunt urmate de RAA şi aceasta, mai probabil în epidemii cu germeni virulenţi (judecând gravitatea infecţiei după criterii clinice, bacteriologice şi imune). În aproximativ 30% din cazuri angina streptococică premonitorie este asimptomatică sau cu simptomatologie clinică ştearsă, care nu impune prezentarea la medic; aceste angine rămân netratate. Paralel cu îmbunătăţirea condiţiilor socioeconomice s-a asistat la o scădere remarcabilă a numărului cazurilor de RAA în S.U.A. şi ţările din vestul Europei. Pentru ţările în curs de dezvoltare, RAA continuă să fie o importantă problemă de sănătate publică şi prima cauză de boli cardiace dobândite la copil. După anul 1985, S.U.A. a semnalat o creştere a numărului de cazuri de RAA în anumite zone, dar numărul lor nu a atins valorile anterioare. Incidenţa RAA în S.U.A. şi vestul Europei este apreciată la 0,5-3 cazuri noi/100 000 locuitori/an. România comunica o scădere permanentă a morbidităţii prin reumatism, ea cifrându-se la 8,4 cazuri/100 000 locuitori în anul 1994. Scăderea numărului de cazuri de RAA este un fenomen complex şi este rezultatul combinat al scăderii incidenţei infecţiilor streptococice, asociată cu îmbunătăţirea statusului socioeconomic şi deci a accesului la asistenţa medicală, precum şi utilizarea pe scară largă a antibioterapiei. Există câteva întrebări rămase fără răspuns.

De ce RAA nu apare niciodată sub vârsta de 1 an? Citokinele (markerii de activare imună celulară) demonstrate într-o angină streptococică au vreo valoare predictibilă referitor la riscul subiectului de a dezvolta RAA?

Anatomie patologică. Leziunea histologică în RAA este o leziune inflamatorie a ţesutului conjunctiv. Nodulul Aschoff este considerat specific, putând fi identificat în miocardul şi endocardul lezat. Este vorba de o leziune proliferativă, un granulom perivascular, care are o zonă de necroză fibrinoidă situată central, înconjurată de o „rozetă" de celule mononucleare şi celule gigante multinucleate (care rezultă din diviziunea nucleilor). Prin metode moderne, ca imunofluorescenţă, coloraţii histochimice şi examinări electronooptice, s-a demonstrat că aceste celule sunt histiocite. Granulomului Aschoff i se descriu 3 faze evolutive. În perioada de cronicizare a leziunilor valvulare, acestea apar macroscopic îngroşate şi deformate, rezultând insuficienţe şi stenoze valvulare, predominant la nivelul cordului stâng. Afectarea articulară este de tip sinovită, iar vasculita reumatică este la originea eritemului marginat, a leziunilor pulmonare ocazionale din RAA sau a afectării nervoase din coree. Nodulul Aschoff este şi substratul histologic al nodulilor reumatici.

Clinică. *Semne majore:*

1. *Poliartrita* este cea mai frecventă, dar şi cea mai benignă manifestare clinică din RAA. Artrita (roşeaţă, căldură, tumefacţie, durere, impotenţă funcţională) cuprinde în special articulaţiile mari (genunchi, coate, glezne, pumn), dar aproape niciodată articulaţiile axiale mari (şold, umăr). Se acceptă ca posibilă (dar rară) afectarea tranzitorie a articulaţiilor mici. În forma clasică este afectată mai mult decât o singură articulaţie (poliartrită), de obicei „prinderea" articulară este asimetrică şi migratorie (trece de la o articulaţie la alta). Artrita din RAA este extrem de sensibilă la medicaţia antiinflamatorie. Afectarea articulară este autolimitată (circa 7 zile pentru o singură articulaţie, circa 3 săptămâni pentru toate împreună). Nu există sechele anatomice şi funcţionale ale artritei din RAA. Orice abatere de la acest „tipar" de descriere aduce în discuţie autenticitatea diagnosticului.

2. *Cardita,* manifestată prin miocardită, endocardită sau pancardită (afectarea pericardică asociată precedentelor) a fost variabil raportată. Ea poate preceda, este concomitentă sau urmează la interval scurt

manifestările articulare. Se pare că există o creştere procentuală a incidenţei carditei în puseul acut de RAA în etapa actuală, ea fiind raportată iniţial doar la 40% din cazuri. Incidenţa ei creşte la 90% dacă se utilizează mijloace moderne de diagnostic (echocardiografia Doppler, foarte apreciată, sau biopsia endomiocardică, neutilizată curent). Sechelele valvulare definitive nu sunt obligatorii, chiar dacă diagnosticul de cardită a fost pus în timpul puseului acut. În descrierile clasice, diagnosticul de cardită era acceptat dacă bolnavul prezenta cardiomegalie şi un suflu semnificativ nou apărut (un suflu sistolic suficient de rugos cu durată apreciabilă sau orice suflu diastolic). Pentru formele severe se mai adaugă manifestările de insuficienţă cardiacă sau frecătură pericardică, pentru cazurile cu epanşament pericardic. Atacurile recurente de RAA, necontrolate de măsuri profilactice eficiente conduc la patologie valvulară semnificativă, în special la nivelul valvei mitrale (valva cea mai solicitată) sau la nivelul valvei aortice. În ordinea frecvenţei se situează apoi dubla leziune mitroaortică. Semiologia stetacustică tipică pentru valvulita aortică este de aşteptat la 6-8 săptămâni de la debutul puseului acut.

Introducerea echocardiografiei Doppler aduce în discuţie autenticitatea unor valvulite subclinice (cardită subclinică). Semnalul Doppler pulsatil poate avea o velocitate ridicată, fiind situat holosistolic pentru regurgitaţia mitrală şi holodiastolic pentru regurgitaţia aortică, fără un corespondent clinic. Tot mai multe cercetări pledează pentru ideea ca aceste valvulite subclinice să fie acceptate drept dovezi obiective de cardită, dar încă nu există deplin consens. Echocardiografia este metoda ideală de identificare a epanşamentului pericardic. Tot în favoarea diagnosticului de cardită pledează *modificările ECG* (tahicardia sinusală, modificările intervalului ST-T, lărgirea complexului QRS şi inversarea undei T). Absenţa tahicardiei (detectată în repaus şi afebrilitate) face diagnosticul de RAA improbabil! Alungirea intervalului P-R (> 0,18-0,20 secunde) nu este considerat un semn de cardită, deşi figurează ca un criteriu minor de diagnostic în RAA. Diferitele grade de bloc AV (gr. I, II, III) indică mai degrabă un tonus vagal crescut, mai exprimat în RAA, decât o leziune a ţesutului de conducere!

Se menţin recomandările „clasice" privind diferitele grade de severitate ale carditei, aceasta având importanţă pentru durata tratamentului puseului acut şi prognosticul pe termen lung.

– Cardita uşoară se caracterizează prin cord cu volum nemodificat, tahicardie şi un suflu sistolic de grad II-III, care ocupă toată sistola (având originea mitrală). Sechelele valvulare sunt posibile în 30% din cazuri.

– Cardita medie are cardiomegalie moderată, semiologie stetacustică zgomotoasă (suflu sistolic apical sau suflu diastolic la bază). Sechelele valvulare definitive sunt înregistrate în 50% din cazuri.

– Cardita severă se întâlneşte rar în formele actuale de RAA (< 10% din cazuri). Este definită de cardiomegalia persistentă (la care contribuie şi epanşamentul pericardic) şi semnele de insuficienţă cardiacă de la debut. Sufluri valvulare de leziune constituită sunt detectate în 19% din cazuri, iar sechelele valvulare definitive sunt posibile în 75% din cazuri.

3. *Coreea reumatică* (Sydenham) este întâlnită la 15% din pusee şi este inclusă între semnele majore de RAA. Este mai frecventă la fete, nu apare sub vârsta de 3 ani, uneori este unilaterală. Se caracterizează prin asocierea unor mişcări involuntare de mimică facială, trunchi şi extremităţi, cu ataxie, incoordonare motorie, hipotonie musculară şi tulburări de comportament (emoţionale). Mişcările coreice sunt rapide, generalizate, ilogice. Tipice sunt mişcările de flexie-extensie ale degetelor, aritmice, greu de controlat voliţional. Grimasele faciale şi lipsa de îndemânare în executarea unor mişcări fine (încheiat-descheiat de nasturi sau fermoare, de exemplu) sunt tipice. Specimene de scris obţinute succesiv remarcă alterări ale graficii; adiadocochinezia, vorbirea disartrică şi instabilitatea psihică conturează tabloul clinic. Durata tulburărilor este autolimitată la 2-3 săptămâni şi numai în cazuri rare se prelungeşte până la 3-4 luni. Caracteristic coreei este intervalul lung de latenţă între episodul faringian şi debutul simptomatologiei, de aceea dovada infecţiei streptococice şi sindromul inflamator pot lipsi (coree pură). Această eventualitate este posibilă în 50% din cazuri. Intervalul „liber" în coree este de 2-6 luni. Examenul clinic evidenţiază adesea sechele valvulare reumatice, deoarece coreea urmează *(şi niciodată nu precedă)* un puseu tipic de RAA. La echo Doppler se obiectivează regurgitaţie mitrală în peste 50% din cazuri, chiar în absenţa semiologiei stetacustice.

4. *Eritemul marginat* (Leiner) se caracterizează prin rash macular, de culoare roz, forme variate, situat pe *părţile acoperite* (niciodată pe faţă), exa-

cerbat de temperatură, nepruriginos, tranzitoriu, care dispare la presiune (zona centrală se albeşte!), rămânând vizibil „eritemul marginat". Incidenţa mică (sub 5%) îi scade din valoarea diagnostică, deşi este investit a avea semnificaţie majoră.

5. *Nodulii subcutanaţi* (Maynet) sunt nedureroşi (se descoperă doar prin palpare). Formaţiunile nodulare dure, rotunde, de 0,5-2 cm, situate la nivelul apofizelor spinoase, coatelor, occiputului evoluează în 10-14 zile şi întovărăşesc (rar) formele clinice cu cardită gravă.

Semne minore:

Febra este un semn constant, dar cu semnificaţie diagnostică minoră, fiind lipsită de specificitate. Valorile peste 38-39°C întovărăşesc formele cu poliartrită; este extrem de sensibilă la terapia antiinflamatorie şi persistenţa ei sub această medicaţie impune reevaluarea diagnosticului.

Artralgiile (dureri articulare neîntovărăşite de modificări articulare obiective) au caracter migrator, afectează articulaţiile mari, alternează cu artrita, sunt considerate semn cu valoare diagnostică minoră.

Examene de laborator. Nu există nici un examen de laborator specific modificat în RAA care să certifice prezenţa bolii. Două categorii de „teste" sunt utilizate pentru susţinerea diagnosticului, şi anume demonstrarea infecţiei streptococice şi a inflamaţiei ţesutului conjunctiv.

Demonstrarea infecţiei streptococice. Metoda ideală este obţinerea unei culturi pozitive din exsudatul faringian. Într-un număr remarcabil de cazuri aceste culturi sunt negative în puseu (boală poststreptococică, de natură imună!). Angina „responsabilă" antedatează puseul acut cu 3-8 săptămâni. O cultură pozitivă nu face distincţie între o infecţie faringiană acută sau un purtător sănătos de streptococ β-hemolitic (care nu dezvoltă reacţie imună şi nu face niciodată RAA!).

Din aceste motive, cultura pozitivă din exsudatul faringian nu este un criteriu obligatoriu de diagnostic în RAA.

Detectarea rapidă a antigenelor streptococice prin metode imunologice (ELISA, test latex) este o perspectivă de viitor pentru practica curentă din ţara noastră. Metoda este scumpă, are specificitate înaltă, dar sensibilitate relativ mică.

Prezenţa în ser a unui titru semnificativ crescut de anticorpi îndreptaţi împotriva antigenelor extracelulare streptococice constituie metoda curentă de demonstrare a reacţiei imunologice postinfecţioase. Peste 80% din bolnavi au titruri ASLO (antistreptolizină O) care depăşesc 200 U. Todd/ml, dar pozitivitatea creşte la 95%, dacă se utilizează o baterie de trei teste: ASLO, anti-ADN-aza B (antidezoxiribonucleaza B), cu valori pozitive la > 170 U./ml şi antihialuronidaza. În coreea pură, aceste titruri pot fi normale, deoarece intervalul scurs între angina premonitorie şi apariţia coreei este lung (timp în care titrul ASLO se normalizează). Determinarea anticorpilor antiproteină M nu face parte din diagnosticul de rutină în RAA.

Teste inflamatorii. Pozitivitatea sindromului inflamator este notorie, dar nespecifică pentru RAA. VSH are valori > 50 mm/oră, mai ales în formele cu fenomene exsudative evidente. Concordant cu VSH, fibrinogenul şi proteina C reactivă evoluează paralel. Valorile VSH sunt fals normale în insuficienţa cardiacă de puseu, în schimb proteina C reactivă este neinfluenţată de decompensarea cardiacă. Creşterea nivelului seric al citokinelor (IL-1, IL-2, TNFα, neopterina) a fost recent individualizată ca dovadă a stimulării imunităţii celulare. Imunograma obiectivează reacţia imună umorală (hiper-IgG, hiper-IgA). Complementul seric are valori normale, RAA fiind o boală poststreptococică *fără* complexe imune circulante. Hemograma este nespecific modificată: anemie (de diluţie), leucocitoză cu deviere la stânga a formulei leucocitare, care se adaugă celorlalţi reactanţi de fază acută, contribuind la susţinerea diagnosticului.

Diagnostic pozitiv (criteriile Jones, revizuite în 1992). Duckett Jones a propus în 1944 un grup de criterii pentru susţinerea diagnosticului pozitiv de RAA (s-a urmărit o uniformizare a criteriilor, necesară într-o boală în care nu există un test specific de diagnostic). În decursul celor 50 ani scurşi de la prima lor formulare, acestea au fost corectate, perfecţionate şi adaptate noilor cunoştinţe şi exigenţelor crescute ale comunităţii medicale. Criteriile Jones, devenite între timp unanim recunoscute şi acceptate au suferit trei revizuiri succesive (1955, 1965, 1984).

Diagnosticul de RAA este susţinut în prezenţa a două criterii majore sau unul major şi două minore, dovada infecţiei streptococice fiind obligatorie. Tabelul 15.I prezintă evoluţia şi perfecţionarea gândirii medicale. Penultima revizuire (1984) a inclus echocardiografia ca argument pentru diagnosticul de pericardită, în timp ce revizuirea din 1992

TABELUL 15.I

DIAGNOSTICUL REUMATISMULUI ARTICULAR ACUT
Modificări aduse criteriilor Jones cu ocazia revizuirilor succesive

Manifestări	*Anul revizuirii*			
	1944	*1955*	*1965*	*1984*
Cardită	major	major	major	major
Artralgie	major	minor	minor	minor
Poliartrită	neinclus	major	major	major
Coree	major	major	major	major
Noduli subcutanaţi	major	major	major	major
Istoric de puseu de reumatism	major	minor	minor	
Evidenţa infecţiei streptococice în antecedente	neinclus	minor	necesar	obligatoriu
Febră	minor	minor	minor	minor
VSH, proteina C reactivă, leucocitoză, prelungirea intervalului P-R	minor	minor	minor	minor
Dureri abdominale şi precordiale	minor	neinclus	neinclus	neinclus
Epistaxis	minor	neinclus	neinclus	neinclus
Modificări pulmonare	minor	neinclus	neinclus	neinclus

a acceptat aportul echo Doppler pentru diagnosticul valvulitelor subclinice sau al carditei precoce. Revizuirile din 1992 (tabelul 15.II) atrag atenţia asupra valorii limitate a culturilor faringiene pozitive pentru streptococ (nu permit distincţia de starea de purtător cronic).

TABELUL 15.II

CRITERIILE JONES, REVIZUITE ÎN 1992

Manifestări majore	*Manifestări minore*	*Dovada infecţiei streptococice*
1. Cardită 2. Poliartrită 3. Coree 4. Eritem marginat 5. Noduli reumatici	Clinic • artralgie • febră Laborator • reactanţi de fază acută – VSH – proteina C reactivă • prelungirea intervalului P-R	• Culturi pozitive sau test rapid pentru antigen streptococic • Nivel ridicat sau în creştere al anticorpilor împotriva antigenelor streptococice extracelulare

O altă precizare este aceea că aplicarea criteriilor Jones este probatoare pentru diagnosticul de RAA doar la *primul puseu* de reumatism şi ele nu se aplică recurenţelor. Pentru dovedirea infecţiei streptococice, în 1992 dozarea anti-ADN-azei B şi anti-hialuronidazei sunt specificate ca metode complementare la determinarea titrului ASLO. Folosirea testului triplu creşte la 95% din cazuri procentul bolnavilor de RAA în care infecţia streptococică este dovedită.

De fapt, în ultimii 50 ani, doar aportul echo Doppler şi noile testări de anticorpi s-au alăturat criteriilor de diagnostic propuse de Jones.

Excepţii la criteriile Jones. Există trei circumstanţe în care diagnosticul de RAA poate fi susţinut fără aplicarea strictă a criteriilor Jones. 1. Coreea pură, ca unica manifestare. 2. Cardita *indolentă,* diagnosticată la distanţă de puseul acut, când examenul clinic evidenţiază doar leziunile valvulare, fără anamneza unui puseu acut de RAA în antecedente. 3. Recurenţa puseului acut la un bolnav cu sechele valvulare, la care autenticitatea carditei este greu de probat. Anamneza unui puseu acut în antecedente permite diagnosticul în prezenţa unui singur semn major asociat cu demonstrarea infecţiei streptococice recente.

Diagnostic diferenţial. Peste 50 afecţiuni trebuie distinse de puseul acut de RAA. Cele mai posibile „confuzii" se referă la artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, leucemia acută (la debut), miocardita +/- pericardita cu virus Coxsakie B, boala Kawasaki, endocardita bacteriană. Artrita reactivă poststreptococică (ARPS) nu se supune criteriilor Jones (nu are niciodată cardită). Artrita are debut acut, poate fi mono-, oligo- sau poliarticulară, este migratorie, aditivă sau cronică, autolimitată, într-un interval mai lung de timp, fără sechele. Artrita reactivă nu răspunde prompt la acţiunea agenţilor antiinflamatori, poate fi recurentă, totdeauna însoţită de dovada unei infecţii streptococice recente. Echocardiografia şi ECG sunt în mod notoriu nemodificate. Valoarea profilaxiei cu penicilină nu a fost dovedită.

Evoluţie. Puseul acut de RAA se vindecă şi este autolimitat după o perioadă de aproximativ 2-3 luni, mai lungă dacă severitatea carditei a fost mai gravă. Prognosticul tuturor manifestărilor clinice este excelent, cu excepţia endocarditei valvulare care poate realiza sechele valvulare definitive.

Evoluţia bolii este marcată de rebound şi recurenţe (reşute).

Rebound denumeşte reapariţia fenomenelor inflamatorii (biologic, dar şi clinic), la întreruperea prea

precoce a tratamentului antiinflamator. Acesta nu vindecă şi nu scurtează durata puseului acut, ci suprimă doar expresia clinică şi biologică a bolii. Poate fi evitat făcând o apreciere realistă a duratei puseului acut (în funcţie de severitatea carditei).

Recurenţa este condiţionată de reinfecţie faringiană cu streptococ a fostului bolnav de RAA. Procentul în care survine un puseu acut de RAA este de 15% după o angină streptococică la un fost reumatic, în comparaţie cu 2-3% din cazuri în populaţia generală. RAA cu antecedente, vârsta mică şi prezenţa sechelelor valvulare cresc remarcabil susceptibilitatea pacientului la infecţie streptococică. Recurenţa este mai probabilă (75%) în primii 5 ani de la puseul acut. Deşi este acceptată natura „mimetică" a recurenţelor, tabloul clinic nu este totdeauna identic cu primul puseu de RAA. Riscul recurenţelor creşte cu numărul recăderilor din antecedente şi cu cât perioada scursă de la ultimul atac este mai scurtă. Fiecare recurenţă are un previzibil efect aditiv asupra leziunii valvulare constituite. Paralel cu scăderea incidenţei RAA în etapa actuală se remarcă scăderea gravităţii carditei iniţiale. Semiologia stetacustică se modifică în cursul evoluţiei puseului acut. Unele sufluri sistolice detectate la începutul bolii pot dispărea, în schimb sufluri sugestive pentru insuficienţa aortică sau stenoza mitrală pot fi evidenţiate la circa 6 luni de la puseul acut. Profilaxia secundară reduce la 2-3% riscul recurenţelor la un fost bolnav de RAA.

Profilaxie. *Profilaxia primară:* incidenţa primului puseu de RAA se reduce remarcabil (sub 3%), prin tratamentul antibiotic corect al anginei streptococice. Aceasta presupune diagnosticul etiologic corect (demonstrarea etiologiei streptococice). Tratamentul de şoc este tratamentul cu penicilină injectabilă, 1 200 000 U./zi în 3 prize, asigurat până la sterilizarea anginei (7-10 zile). Problema complianţei bolnavului (şi a familiei) este foarte serioasă, deoarece după 2-3 zile bolnavul tratat devine asimptomatic şi acceptă cu rezerve prelungirea tratamentului. Lipsa de complianţă se manifestă prin omisiune, erori de dozare, nerespectarea orelor de administrare, tratament discontinuu. Se acceptă ca variante corecte administrarea i.m. a 1 200 000 U. benzatinpenicilină, la începutul îmbolnăvirii, sau administrarea orală de penicilină. Pentru subiecţii alergici la penicilină, următoarea opţiune este eritromicina. Cefalosporinele orale sau Augmentinul constituie alternative acceptate. Perspectiva vaccinării împotriva streptococilor reumatogeni va înlocui probabil profilaxia primară a RAA.

Profilaxia secundară a schimbat remarcabil istoria naturală a RAA. Se adresează *foştilor bolnavi*, după primul puseu de RAA (inclusiv cazurilor de coree pură) şi constă în administrarea prelungită a profilaxiei cu penicilină. Cea mai utilizată metodă este administrarea lunară (sau varianta la 3 săptămâni) a unei doze de 1 200 000 U. (900 mg) benzatinpenicilină i.m. Eficacitatea depinde de calitatea preparatului utilizat.

Varianta terapeutică, penicilină oral, zilnic (400 000 U.) pare mai puţin eficientă şi presupune o bună complianţă. Este de subliniat responsabilitatea enormă a medicului care recomandă acest tratament. *Durata* profilaxiei secundare este de *minimum* 5 ani de la ultimul puseu acut, de obicei până la împlinirea vârstei de 18 ani. În cazul carditei grave, cu sechele valvulare şi cardiomegalie permanentă, durata profilaxiei se va prelungi toată viaţa. Pacienţii supuşi chirurgiei valvulare vor fi supuşi aceluiaşi regim terapeutic.

Profilaxia endocarditei bacteriene: separat de profilaxia secundară, foştilor reumatici cu sechele valvulare constituite li se vor aplica măsuri profilactice suplimentare cu ocazia unor manevre stomatologice, tonsilectomie, endoscopie sau alte manevre reputate a induce bacteriemie. Acestea constau din administrarea a 2 g penicilină oral cu o oră înaintea manevrei şi 1 g penicilină oral la 6 ore după intervenţie. Ca variantă terapeutică se acceptă amoxicilina în aceleaşi doze.

Tratament. *Tratamentul puseului acut.* Se urmăresc următoarele obiective majore, şi anume:

1. *Terapia antistreptococică* îşi propune eradicarea streptococilor β-hemolitici (chiar în absenţa unei culturi faringiene pozitive), urmată imediat de programul profilactic care se aplică tuturor foştilor bolnavi de RAA. Atitudinea rigidă, care presupunea tratament injectabil cu penicilină timp de 10 zile, a fost înlocuită cu o singură injecţie de benzatinpenicilină, 1 200 000 U. (doza optimă pentru vârsta de 5-15 ani) urmată de profilaxie secundară. Pentru alergici la penicilină se recomandă eritromicina, 40 mg/kg, claritromicina 10-15 mg/kg, ambele cu acţiune antistreptococică dovedită. Nu trebuie căzut în „nevroza streptococului" (Markowitz) întreţinută iatrogen.

2. *Terapia antiinflamatorie:* aspirina (acidul acetilsalicilic) este medicamentul de şoc în RAA, în doza iniţială de 100 mg/kg/zi, nedepăşind 3,5 g/zi la copil. Salicilemia eficientă este de 20-30 mg/dl. Nu există consens privind tipul de medicament antiinflamator în cardita uşoară sau medie, dar majoritatea autorilor acceptă tratamentul salicilic în formele articulare pure sau cardioarticulare cu cardite moderate. Durata tratamentului este de circa 8 săptămâni, pentru „acoperirea" întregii perioade de evoluţie a puseului acut, prestabilită în funcţie de gravitatea carditei (6 săptămâni pentru cardita uşoară, 8 săptămâni pentru cardita medie şi 12 săptămâni sau mai mult pentru cardita severă).

Tratamentul antiinflamator cu corticosteroizi oral este indicat în formele de cardită severă şi, ca variantă alternativă, formelor de cardită mai puţin gravă. Doza cea mai comună este de 1 mg/kg timp de 3-4 săptămâni, după care doza se scade treptat. Sunt autori care recomandă asocierea de aspirină, 60 mg/kg, la scăderea dozei de prednison, sub 1 mg/kg, pentru a preveni rebound-ul. Insuficienţa cardiacă de puseu reprezintă indicaţia majoră de corticoterapie, 2 mg/kg, şi, dacă mai este necesar, se adaugă tratamentul digitalico-diuretic cu atenţie pentru toxicitatea mai probabilă a digoxinei administrate unui miocard inflamat. Insuficienţa ventriculară stângă, care sugerează clinic o afectare pulmonară primitivă, răspunde remarcabil la furosemid. Nu există studii bine documentate referitoare la eficacitatea antiinflamatoriilor nesteroidiene în tratamentul puseului acut de RAA, în special privind incidenţa sechelelor valvulare.

Tratamentul coreei este simptomatic. Se recomandă repaus la pat, evitarea stresurilor (zgomot). Tratamentul anticonvulsivant, cu fenobarbital, clonazepam sau valproatul de sodiu (15-20 mg/kg/zi) controlează mişcările involuntare. Efecte favorabile au fost remarcate cu haloperidol 0,5-2 mg/zi. Coreea pură nu necesită adaosul medicaţiei antiinflamatorii, dar necesită profilaxia infecţiilor streptococice cu derivate de penicilină.

Repausul la pat este indicat doar în formele articulare dureroase sau pe perioada insuficienţei cardiace. Reluarea activităţii şcolare are loc la 2 luni de la debutul puseului acut în formele cu gravitate medie.

Chirurgia valvulară, cu înlocuirea valvelor afectate a fost recent raportată chiar în cursul puseului acut (Veasy, 1994).

Bibliografie

ABERNETHY M., BASS N., SHARPE N., GRANT C., NEUTZE J., CLARKSON P., GREAVES S., LENNON D., SNOW S., WHALLEY G.: Doppler echocardiography and the early diagnosis of carditis in acute rheumatic fever. Aust. NZJ Med. 1994; 24(5):530-5.

AYOUB E.M.: Acute Rheumatic Fever. In Emmanouilides G.C., Allen H.D., Riemenschneider Th. A., Gutgesell H.P. (eds.): Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents including the Fetus and Young Adult, ed. a 5-a. Williams & Wilkins, 1995, p. 1400-16.

BISNO A.L.: Nonsuppurative poststreptococcal sequelae: Rheumatic Fever and Glomerulonephritis. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.): Principles and Practice of Infectious Disease, ed. a 5-a. Churchill-Livingstone, New-York, London, Melbourne, Tokyo, 1995, p. 1799-805.

CARAPETIS J.R., CURRIE B.J., GOOD M.F.: Towards Understanding the Pathogenesis of Rheumatic Fever. Scand. J. Rheumatol. 1996; 25:127-31.

COPE P.A., MAINI N.R.: Soluble Tumor Necrosis Factor Receptors in Arthritis. J. Rheumatol. 1995; 22:3.

DAJANI A., TAUBERT K., FERRIERI P., PETER G., SHULMAN S.: Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, The American Heart Association. Pediatrics 1995; 96: 758-64.

DENNY JR. F.W.: A 45 Year Perspective on the Streptococcus and Rheumatic Fever: The Edward H. Kass Lecture in Infectious Disease History. Clin. Infect. Dis. 1994; 19:1110-22.

EICHBAUM Q.E., FLUGHES E.J., EPSTEIN J.E., BEATTY D.N.: Rheumatic fever: autoantibodies against a variety of cardiac, nuclear, and streptococcal antigens. Ann. Rheumatol. Dis. 1995; 54:740-3.

FRASER W.J., HAFFEJEE Z., COPPER K.: Rheumatic Aschoff nodules revisited an immunohistological reappraisal of the cellular component. Histopathology 1995; 27:457-61.

FELDMAN T.: Rheumatic heart disease. Curr. Opin. Cardiol. 1996; 11:126-30.

GIBOFSKY A., ZABRISKIE J.B.: Rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis. Curr. Opin. Rheumatol. 1995; 7(4):299-305.

GRIFFITH S.P., GERSONY W.M.: Acute rheumatic fever in New York City (1969-1988). A comparative study of two decades. J. Pediatr. 1990; 116(6):882-7.

GRIFFITH S.P.: Rheumatic fever. In Hoekelman R.A. (ed.): Primary Pediatric Care. Mosby Year Book, 1992, p. 1469-73.

KAPLAN M.H., MEYESERIAN M.: An immunological cross reaction between group A Streptococcal cells and human heart tissue. Lancet 1962; 1:706-10.

KÜTÜKCÜLER N.: Plasma Interleukin-7(IL-7) and IL-8 Concentrations in Acute Rheumatic Fever and Chronic Rheumatic Heart Disease. Scand. J. Rheumatol. 1995; 24:383-85.

LUE H.C., WU M.H., WANGFK, WU F.F., WU Y.N.: Long term outcome of patients with rheumatic fever receiving benzathine penicillin G prophylaxis every three weeks versus every four weeks. J. Pediatr. 1994; 125:812-6.
MARKOWITZ M.: The decline of rheumatic fever: role of medical intervention. J. Pediatr. 1985; 106(4):545-50.
MARKOWITZ M.: Rheumatic Fever. In Behrman R.E., Vaughan V.C. (eds.): Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Company, 1996, p. 539-43.
MARKOWITZ M., GERBER M.A.: The Jones Criteria for Guidance the Diagnosis of Rheumatic Fever - Another Perspective. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1995; 149:725-6.
MOON Y RACHEL, GREEN G. MARY, REHE T.G., KATONA M. HOLY: Poststreptococcal Reactive Arthritis in Children: A Potential Predecessor of Rheumatic Heart Disease. J. Rheumatol. 1995; 22:529-32.
NARIN, KÜTÜKCÜLER N., OZYUREK R., BAKILER A.R., PARLAR A., ARCASOY M.: Lymphocyte subset and plasma IL-1 alpha, IL-2, and TNF-alpha concentrations in acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. Clin. Immunol. Immunopathol. 1995; 77(2):172-6.
SAMSONOV M.Y., TILZ G.P., PISKLAKOV V.P., REIBNEGGER G., NASSONOV E.L., NASSONOVA V.A. WACHTER H., FUCHS D.: Serum-Solluble Receptors for Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin-2 and Neopterin in Acute Rheumatic Fever. Clin. Immunol. Immunopathol. 1995; 74(1):31-4.
SHAFER R., SHEIL J.M.: Superantigens and their role in infectious disease. Adv. Pediatr. Infect. Dis. 1995; 10:369-90.
SHIFFMAN R.N.: 50 Years of the Jones Criteria Diagnosis of Rheumatic Fever. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1995; 149: 727-32.
STOLLERMAN G.H.: Rheumatic fever and Streptococcal infections. Grune & Stratton, New York, 1975.
VEASY L.G., TANI L.Y., HILL H.R.: Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. J. Pediatr. 1994; 124:9-16.
WILSON N.J., NEUTZE J.M.: Echocardiography diagnosis of subclinical carditis in acute rheumatic fever (editorial). Int. J. Cardiol. 1995; 50(1):1-6.
*** Bulletin of the World Health Organization. Memoranda of Strategy for controlling rheumatic fever/rheumatic heart disease, with emphasis on primary prevention; Memorandum from a Joint WHO/ISFC meeting 1995; 73(5):583-7.

BOLI INFLAMATORII SISTEMICE

Constantin Arion, Bogdan Dinu

Constituie un grup de afecţiuni ale copilului de etiologie necunoscută, caracterizate prin prezenţa inflamaţiei cronice nesupurative a ţesutului conjunctiv articular şi din diverse sedii extraarticulare şi în care intervenţia mecanismelor patogenice autoimune este notabilă.

Acest grup cuprinde: artritele juvenile (inclusiv spondilartropatiile copilului), bolile inflamatorii ale ţesutului conjunctiv (conectivitele, colagenozele) şi vasculitele.

Artrite juvenile (AJ)

Constituie categoria de boli sistemice în care artrita persistentă sau recidivantă este semnul major de manifestare a bolii.

Epidemiologie. Deşi datele epidemiologice variază considerabil în raport cu teritoriul, importanţa acestor boli poate fi subliniată prin faptul că aproximativ 5% din toate cazurile de artrită cronică debutează în copilărie şi că numărul copiilor afectaţi în S.U.A. este apreciat la 250 000! În Franţa, prevalenţa AJ a fost raportată a reprezenta 7,7-10/100 000 populaţie 0-16 ani.

Etiologie. Este în mare parte necunoscută. Evenimentele etiopatogenice bine precizate sunt însă următoarele:

A. *Boala apare la persoane cu anumite particularităţi individuale* (de teren), aşa cum o atestă asocierea cu unele antigene de histocompatibilitate, care implică particularităţi ale răspunsurilor imune.

B. *Debutul bolii este legat de intervenţia unui factor declanşator.* Prezumtiv, acesta este cel mai frecvent un agent infecţios, deşi debutul bolii pare legat în anumite cazuri de un traumatism. Din păcate, studiile etiologice, care au implicat fie un agent bacterian (stafilococul, Borrelia burgdorferi), fie un germen din grupul Mycoplasma, dar – mai frecvent – un virus cu tropism pentru membrana sinovială (virusul rubeolei, virusul Newcastle), n-au adus dovezi convingătoare.

C. În condiţiile acţiunii factorului declanşator pe un teren cu răspunsuri imune particulare, se iniţiază *inflamaţia sinovială de tip exsudativ şi proliferativ;* ca o consecinţă, se eliberează din ţesuturile afectate autoantigene, care pot condiţiona autoîntreţinerea inflamaţiei sinoviale cu evoluţie cronică. De asemenea, complexele imune formate (autoantigen/autoanticorp) pot avea un rol în producerea inflamaţiei structurilor extraarticulare în AJ (vasculită reumatoidă). Inflamaţia cronică sinovială conduce la distrugerea structurilor articulare (cartilaj, os subcon-

dral, ligamente) şi produce fibroză a capsulei articulare, ceea ce explică evoluţia spre anchiloză şi deformări articulare a artritei din aceste boli.

Patogenie şi histopatologie. Leziunea articulară iniţială îşi are sediul la nivelul sinovial, determinând sinovita de tip exsudativ şi proliferativ, caracterizată prin: proliferarea stratului superficial al sinoviocitelor, hiperemie şi neovascularizaţie a sinovialei, edem al acesteia şi prezenţa de infiltrate perivasculare limfoplasmocitare şi macrofagice. Sinovita se asociază cu un exsudat articular, de importanţă variabilă. Lichidul articular în AJ este gălbui, tulbure, cu vâscozitate scăzută, cu cantităţi crescute de proteine şi cantităţi scăzute de acid hialuronic, numărul de celule este crescut (30 000-100 000/µl), cu predominanţa polimorfonuclearelor intacte. Peste 10% din aceste polimorfonucleare evidenţiază, la examenul în contrast de fază, prezenţa de incluzii granulare citoplasmatice (conţinând complexe imune), constituind ragocitele, caracteristice, deşi nespecifice AJ. Lichidul articular este steril, glucoza are valori normale sau uşor scăzute.

Există dovezi în prezent că macrofagele activate, ca şi citokinele şi agoniştii/antagoniştii acestora joacă un rol important în patogenia inflamaţiei articulare, în perpetuarea sau regresia acesteia. Interleukinele (IL-1, IL-6), TNFα determină chemotactismul local al macrofagelor polimorfonucleare, al limfocitelor şi monocitelor, activează limfocitele T şi B, sitmulează producţia de prostaglandine, colagenaze şi proteaze şi stimulează proliferarea fibroblaştilor, toate acestea fiind acţiuni proinflamatorii. GM-CSF creşte producţia IL-1 şi expresia antigenelor HLA-clasa a II-a, iar PDGF stimulează proliferarea fibroblaştilor.

Factorii care inhibă acţiunea citokinelor (inhibitorul specific al IL-1/IL-1Ra), inhibitorii specifici ai TNF (TNF - BP75, TNF - BD55), ca şi o serie de alte citokine (IL-4, TGFβ) au efecte antiinflamatorii, stimulează producerea matricei ţesutului conjunctiv, inhibând şi degradarea acesteia şi pot avea şi efecte imunosupresive.

Pannus-ul sinovial (membrana sinovială hipertrofiată) acoperă progresiv suprafeţele cartilaginoase ale articulaţiei, pe care le alterează prin efectul enzimelor proteolitice şi colagenazelor produse local în cantitate crescută. Distrucţia cartilajului articular poate necesita mai mult timp decât în artrita reumatoidă a adultului, graţie grosimii mai mari a acestuia. Chiar şi după distrugere, capacitatea regenerativă a suprafeţelor articulare persistă la copil, cu posibilitatea apariţiei neocartilajului, de o calitate suficientă pentru a permite o ameliorare temporară a funcţionalităţii articulare.

Patogenia şi histopatologia manifestărilor de vecinătate şi sistemice. Manifestările de vecinătate sunt secundare, în general, inflamaţiei cronice sinoviale. Iniţial, se notează osteoporoză locală şi – uneori – reacţie periostică. Inflamaţia tendoanelor şi a tecilor lor sinoviale conduce la tenosinovite, rupturi tendinoase (rare la copil), producerea de chisturi sinoviale. Se notează o infiltraţie inflamatorie a muşchilor din vecinătate (miozită), care se traduce în special prin mialgii. Tulburările de creştere locală sunt foarte specifice copilului cu AJ; vasodilataţia determinată de inflamaţia articulară poate duce fie la stimularea cartilajelor de creştere (cu creştere exagerată a lungimii segmentului de membru, observată în special la nivelul genunchilor), fie la închiderea precoce a cartilajelor diafizoepifizare, cu reducerea lungimii definitive a segmentelor afectate (de exemplu, brahimetacarpia şi reducerea dimensiunilor porţiunii posterioare a piciorului).

Nodulii reumatoizi sunt granuloame situate în ţesutul subcutanat, compuse dintr-o zonă de necroză fibrinoidă, înconjurată de celule de inflamaţie cronică (limfocite, monocite, histiocite, celule epitelioide) şi de o zonă de ţesut fibros la periferie.

Rash-ul reumatoid este expresia unei vasculite afectând vasele de calibru mic din structurile subepiteliale ale pielii.

La nivelul seroaselor, serozita fibrinoasă şi, mai rar, exsudativă explică manifestări ca pleurezia, pericardita, peritonita.

Inflamaţiile structurilor cardiace pot conduce la pericardită şi miocardită şi – excepţional – la endocardită.

Limfoganglionii – măriţi de volum – prezintă un aspect de limfoproliferare imunoreactivă.

Manifestările oculare – frecvente în unele forme de AJ - sunt expresia inflamaţiei sclerale (episclerita) sau a iridociclitei cronice, care poate evolua spre sinechie iridocristaliniană, glaucom, cataractă secundară, „ftizia" globului ocular şi cecitate.

În fine, în mod excepţional, pot fi prezente şi manifestări neurologice de tip inflamator (leptomeningită, encefalită).

Tablou clinicobiologic şi forme clinice. În raport cu modalitatea de debut, se descriu, clasic, trei forme de AJ: forma cu debut sistemic, forma cu debut poliarticular şi forma cu debut pauciarticular. Principalele caracteristici clinice şi biologice ale acestora, ca şi modalităţile evolutive sunt prezentate în tabelul 15.III.

• **Forma cu debut sistemic.** Afectează aproximativ egal ambele sexe, iar vârsta debutului se situează, cel mai frecvent, între 3 şi 5 ani; pot fi afec-

TABELUL 15.III

PRINCIPALELE CARACTERISTICI CLINICE ŞI BIOLOGICE ALE ARTRITELOR JUVENILE ŞI MODALITĂŢILE EVOLUTIVE

Forma / Criteriul	*Forma cu debut sistemic*	*Formele cu debut poliarticular*	*Formele cu debut pauciarticular*
Frecvenţa relativă	15 - 20 %	20 - 35 %	45 - 55%
Vârsta debutului	Oricând în copilărie, dar mai frecvent sub 3 ani	Variabilă	Variabilă
Semnele sistemice Febră	De tip „septic"/remitentă, intermitentă, frison	Inconstantă	Excepţională
Semne cutanate	Constante, rash reumatoid	Excepţionale, noduli subcutanaţi	Absente
Adenopatii	Prezente, importante	Variabile	Absente
Hepatosplenomegalie	Prezentă, importantă	Variabilă, de dimensiuni moderate, în general	Absentă
Afectarea seroaselor	1/3 afectare pleurală şi/sau pericardică; peritonită		
Alte manifestări sistemice	Miocardită, excepţional endocardită; infiltrate pulmonare; afectare hepatică; perturbarea creşterii somatice; meningită aseptică, encefalită (excepţional)	Vasculită; sindrom sicca; afectarea creşterii în puseele de activitate ale bolii	Uretrită; hematurie; manifestări cutaneomucoase; insuficienţă aortică (excepţional)
Afectarea articulară Iniţială (la debut)	Inconstantă (artralgii, mialgii)	Constantă	Constantă
Nr. de articulaţii afectate	Variabil (în general, poliartrită)	> 4	< 4
Afectare simetrică	Da	Da	Nu
Tipul articulaţiilor afectate	În general asemănător aceluia din formele poliarticulare	Orice tip de articulaţie. Afectări caracteristice: articulaţia radiocarpiană, articulaţiile interfalangiene proximale şi metacarpofalangiene, articulaţiile coloanei cervicale, articulaţiile temporomandibulare, articulaţia coxofemurală	Interesare predominantă a articulaţiilor mari de la membrele inferioare. Interesare precoce a articulaţiilor coxofemurale. Sacroileită. Interesarea articulaţiilor coloanei lombare şi dorsale. Afectarea articulaţiilor periferice uşoară şi benignă
Alte semne articulare caracteristice		Redoare matinală; subluxaţie atlantoaxoidiană (sindrom Griesel)	Durere plantară (fasciită); entesopatie; tendinite; perturbare regională a creşterii scheletice
Tabloul biologic Examenul hematologic	Anemie; hiperleucocitoză, chiar reacţie leucemoidă; trombocitoză; uneori tablou similar CID (sindromul de activare a macrofagelor)	Anemie uşoară, leucocitoză	Normal / Anemie uşoară de tip inflamator cronic. Uneori leucocitoză
Probele inflamatorii nespecifice	Constant pozitive, foarte crescute	Variabil crescute	Variabil crescute
FR (factor reumatoid)	Absent	Prezent în 10% din cazuri	Absent
AAN (anticorpi antinucleari)	Absenţi	Rar prezenţi (3%)	Prezenţi în 30-35% din cazuri
Markerii genetici	Controversaţi	HLA-DR4: formă poliarticulară FR+; HLA-DR5/DR8: poliartrită cu AAN+; HLA-B27: poliartrită cu criterii de SPA (spondilartropatii)	HLA-DR5: oligoartrită cu AAN+ HLA-B27: oligoartrită cu criterii de SPA

TABELUL 15.III (continuare)

Afectarea oculară	Absentă	Iridociclită cronică (rară)	30% iridociclită cronică, în primii 5-10 ani de evoluţie în oligoartritele AAN+. Poate fi manifestare iniţială! 10-20% iridociclită acută în oligoartritele cu criterii de SPA
Subgrupele clinicoevolutive	Modalităţi evolutive diferite	1. Poliartrită cu FR+ 2. Poliartrită AAN+ 3. Poliartrită cu criterii de SPA 4. Altele, mai puţin bine conturate	1. Oligoartrită AAN+ 2. Oligoartrită cu criterii de SPA 3. Altele, mai puţin bine conturate
Evoluţia pe termen lung şi sechelele	Artrită cronică (PA – poliartrită) severă - 25%; perturbarea creşterii somatice şi dezvoltării pubertare; amiloidoză secundară (3%)	Artrită cronică severă, cu evoluţie anchilozantă şi deformantă (>50%). Perturbarea creşterii şi dezvoltării pubertare. Evoluţia poate continua la vârsta de adult (poliartritele FR+)	Evoluţia spre poliartrită FR- posibilă. Sechele oculare: sinechii posterioare, cataractă, glaucom, degenerarea globului ocular, cecitate. Evoluţie spre spondilită anchilopoietică (oligoartritele cu criterii de SPA)

taţi însă şi sugarii şi copiii mici, ca şi copiii mari şi adolescenţii[1].

Manifestări clinice. *Manifestările extraarticulare* sunt caracteristice şi domină – la debut – tabloul clinic.

1. – Febra este foarte caracteristică şi constituie un element esenţial pentru diagnostic. Are aspect remitent (puseul febril poate depăşi 40°C!), cotidian şi scade brutal, în câteva ore la valori sub 37°C. În cursul puseelor febrile starea generală poate fi neafectată sau moderat afectată. Uneori se însoţeşte de pierdere ponderală progresivă şi amiotrofii.

2. – Rash-ul cutanat este constant şi are valoare pentru diagnostic. Se manifestă prin apariţia unor macule discrete, rozate, cu orice localizare (dar mai frecvent pe trunchi şi la rădăcina membrelor), se accentuează la căldură. De regulă, este nepruriginos şi fugace. Uneori erupţia poate avea un aspect mai intens, pseudourticarian. Apariţia rash-ului poate fi favorizată de mici traumatisme ale pielii (frotare, presiune) în cursul puseului febril – fenomenul mimetismului, descris de Köbner.

3. – Adenopatiile şi hepatosplenomegalia sunt frecvent întâlnite la debut.

4. – Atingerile seroaselor sunt, de asemenea, caracteristice acestei forme de AJ. Cea mai frecventă este pericardita, obişnuit fibrinoasă (manifestată prin durere toracică şi frecătură pericardică), mai rar exsudativă, cu cantitate mică şi moderată de lichid (clinic copilul prezentând tahicardie, asurzirea zgomotelor inimii şi cardiomegalie). Examenul radiologic cardiopulmonar, ECG şi îndeosebi echocardiografia (care obiectivează şi mărimea epanşamentului) sunt esenţiale pentru diagnostic. Mai rar, copilul poate prezenta pleurezie şi/sau peritonită (aceasta din urmă fiind responsabilă de durerile abdominale, uneori importante, impunând diferenţierea de abdomenul acut chirurgical).

– Miocardita se manifestă, cel mai frecvent, prin tahicardie şi cardiomegalie izolată, fără semne de pericardită, şi doar excepţional prin insuficienţă cardiacă.

– Endocardita, afectarea pulmonară, meningita aseptică şi encefalita sunt manifestări excepţionale.

– Uveita cronică este absentă în această formă.

Manifestările articulare sunt prezente, la debut, în 75% din cazuri, uneori apar doar după câteva luni de evoluţie. Iniţial sunt frecvente artralgiile.

– Artrita afectează, în ordinea frecvenţei, articulaţia radiocarpiană şi articulaţia pumnului, genunchii, articulaţiile tibiotarsiene, rahisul cervical şi – mai rar – articulaţiile coxofemurale şi coatele. Dintre articulaţiile mici, doar cele interfalangiene proximale sunt interesate, dând degetelor un aspect caracteristic „în suporitor". Afectarea este atât articulară, cât şi periarticulară, cu edem al părţilor moi, conferind un aspect „globulos" regiunilor interesate (fig. 15.1, 15.2, 15.3, 15.4). În aproximativ 50% din cazuri la debut este prezentă oligoartrita, cu evoluţie spre poliartrită.

Sindromul biologic:

– Probele inflamatorii nespecifice sunt constant şi marcat pozitive, în special VSH, care depăşeşte 100 mm/1 h. Numărul leucocitelor în sângele periferic este crescut (15 000-30 000/μl), cu polinucleoză. Numărul trombocitelor este crescut (500 000-800 000/μl), fiind vorba de o hiperplachetoză reactivă, fără risc de tromboză vasculară. Anemia (cu aspect de anemie inflamatorie cronică) se instalează în câteva săptămâni.

[1] Se cunosc cazuri cu debut şi la adult!

Fig. 15.1 – Artrită juvenilă, formă cu debut sistemic la o fetiţă în vârstă de 9 ani la care boala a debutat la vârsta de 1 an. Afectare severă poliarticulară şi atrofii musculare însoţite de anchiloză. (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

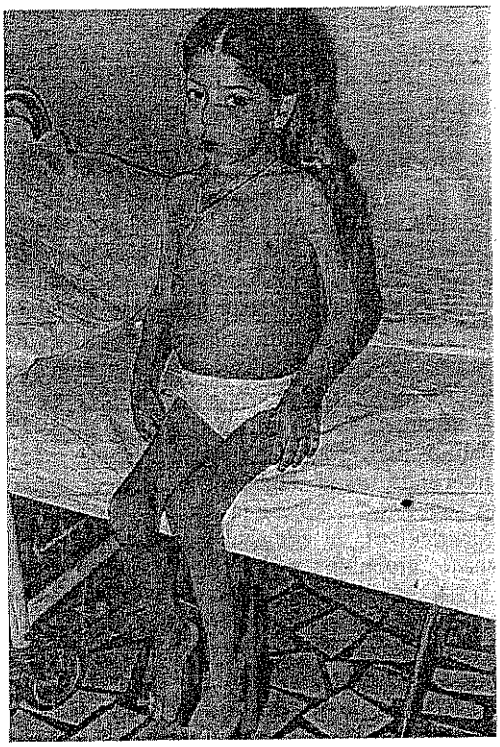


Fig. 15.2 – Artrită juvenilă, formă cu debut sistemic, acelaşi caz ca în fig. 15.1. Sunt evidente tumefacţii sistemice ale articulaţiilor coatelor, pumnului, genunchilor şi picioarelor; importante atrofii musculare evidente în special la braţe şi coapse. (Colecţia IOMC Dr. Carmen Ciofu.)

Imunologic, se notează hipergamaglobulinemie policlonală (cu creşterea secundară a titrului unor anticorpi, inclusiv ASLO!) şi creşterea titrului CH_{50} (complement seric).

Autoanticorpii sunt absenţi în această formă.

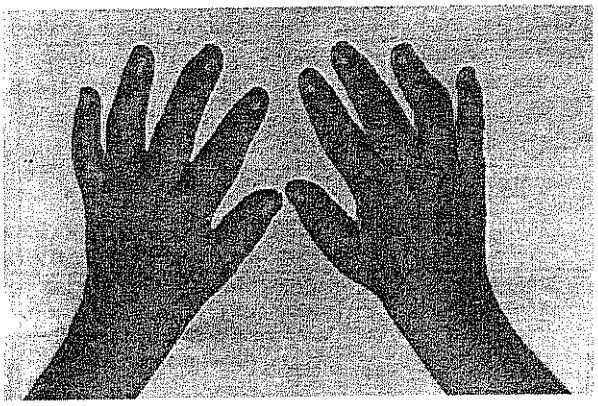


Fig. 15.3 – Artrită juvenilă, formă cu debut sistemic. Tumefierea simetrică a articulaţiilor interfalangiene de la nivelul mâinilor, a articulaţiilor pumnilor; deformarea degetelor, care au formă de fuş sau supozitor. (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

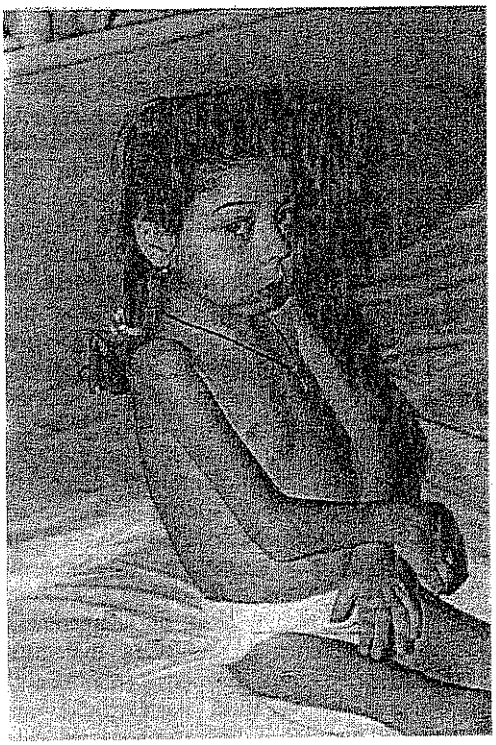


Fig. 15.4 – Artrită juvenilă, formă cu debut sistemic. Poziţie caracteristică a capului, sugestivă pentru afectarea coloanei cervicale şi articulaţiilor temporomandibulare (micrognaţie). (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv este dificil la debut, în special în formele abarticulare (criteriile de diagnostic în AJ sunt prezentate în tabelul 15.IV).

Diagnosticul diferenţial impune excluderea infecţiilor bacteriene sistemice (căutarea focarelor septice, hemoculturi repetate), a febrelor eruptive, a hemopatiilor maligne, a neuroblastomului, a RAA, a sindromului Kawasaki şi a altor vasculite, precum şi a conectivitelor.

La copilul sub 4 ani, în momentul diagnosticului trebuie excluse şi sarcoidoza (cu manifestări articulare, cutanate şi oculare), ca şi unele afecţiuni inflamatorii rare cu debut precoce, ca – de exemplu – sindromul hiper-IgD (sindromul CINCA – Cutaneous Infantile Neurologic and Articular).

TABELUL 15.IV

CRITERIILE DE DIAGNOSTIC ÎN ARTRITELE JUVENILE (ARA, 1995 – modificat)

1. Mono- / pauci- / poliartrită cu o evoluţie de minimum 3 luni
2. Mono- / pauci- / poliartrită cu o evoluţie de minimum 6 săptămâni, dacă se asociază cu:
   - febră neregulată (de tip „septic")
   - rash morbiliform, pasager, recidivant
   - pericardită
   - pleurezie
   - iridociclită
   - tenosinovită
   - redoare matinală
   - afectarea coloanei vertebrale
   - seropozitivitate (FR, AAN)
3. În caz de monoartrită, biopsie sinovială prezentând:
   - hipertrofia vilozităţilor
   - multiplicarea celulelor din stratul bordant
   - necroză fibrinoidă
   - infiltrate inflamatorii, predominant limfoplasmocitare, difuze sau dispuse nodular

Criterii de excludere:

- Artrita psoriazică
  - rash tipic
  - artrită cronică, asociată cu 3 din următoarele criterii minore: dactilită, onicoliză, psoriazis la rudele de gradele I, II, rash psoriazis-like
- Artrita enteropatică (rectocolită ulcerohemoragică, boală Crohn, by-pass ileal)
  Manifestările articulare apar – de regulă – în faza de exacerbare a inflamaţiei articulare şi se însoţesc de manifestări extraarticulare (eritem nodos, uveită, aftoză bucală)
- Artritele reactive din infecţiile intestinale (Shigella flexneri, Salmonella, Campylobacter, Yersinia, Mycoplasma, Chlamydia)
- Sindromul Reiter:
  - uveită
  - artrită
  - conjunctivită
  - teren genetic (HLA-B27 prezent în 90% din cazuri)
- Artritele secundare deficitelor imune
  - hipoimunoglobulinemii (deficit de IgG, deficit de IgA ş.a.)
  - deficitele imune celulare sau mixte
- Spondilita anchilopoietică

Stadializarea radiologică a manifestărilor articulare în AJ (după Steinbrocker)

Stadiul I	• tumefacţia părţilor moi periarticulare • uşoară lărgire a spaţiului articular • osteoporoză periarticulară
Stadiul II	• tumefacţia părţilor moi • lărgirea spaţiului articular • osteoporoză difuză • tulburări segmentare de creştere
Stadiul III	• diminuarea spaţiului articular • eroziuni osoase subcondrale
Stadiul IV	• anchiloză fibroasă sau osoasă • deformări articulare, poziţii vicioase • subluxaţii

Stadializarea funcţională a deficitului motor în AJ (Criteriile American Rheumatology Association)

Stadiul I	• fără limitări notabile
Stadiul II	• unele limitări, dar mobilitatea, activitatea şcolară şi activităţile de autoîngrijire posibile
Stadiul III	• activitate limitată (inclusiv procesul de instrucţie şcolară), autoîngrijirea posibilă, cu necesitatea unui ajutor temporar
Stadiul IV	• mobilitatea spontană imposibilă, autoîngrijirea imposibilă fără ajutor permanent, bolnav „ţintuit" la pat.

Evoluţie şi prognostic. Manifestările extraarticulare regresează în timp; după o evoluţie medie de 10 ani, 50% din copiii cu această formă de AJ nu mai prezintă pusee febrile, erupţii sau semne biologice inflamatorii, 30% din ei nu mai au nici manifestări articulare, restul prezentând sechele articulare de grade diferite. 50% din bolnavi continuă să prezinte însă fie pusee sistemice – în general însoţite de artrită – sau manifestări articulare inflamatorii similare acelora din formele poliarticulare.

Nu există elemente sigure de prognostic, dar o serie de corelaţii se pot face:

– vârsta mică la debut nu este un element de prognostic nefavorabil;

– antigenul de histocompatibilitate HLA-DR4 este mai frecvent întâlnit în formele articulare severe, erozive;

– formele poliarticulare la debut tind să evolueze nefavorabil.

Complicaţiile formei sistemice a AJ sunt:

1. – sindromul de activare a macrofagelor (impropriu identificat ca sindrom Reye sau CID), declan-

şat de stimuli diverşi, ca infecţiile virale, AINS şi – în special – terapia cu săruri de aur;

2. – încetinirea creşterii staturale, dependentă şi de corticoterapia sistemică prelungită;

3. – amiloidoza secundară (<1%), pentru care nu există elemente predictive, ea putând apărea în orice moment al evoluţiei. Se manifestă, cel mai frecvent, ca sindrom nefrotic, iar evoluţia este, în general, spre deces. Utilizarea clorambucilului a ameliorat considerabil prognosticul acestei complicaţii.

Tratament. Conform autorilor americani, iniţial trebuie utilizate AINS. Este indicat acidul acetilsalicilic în doze de 90-100 mg/kg/zi, repartizate în 6 prize regulate pe parcursul a 24 ore (şi în cursul nopţii, în special); acesta pare a fi eficace în multe cazuri la copil. Primele cedează artralgiile, apoi febra şi afectarea stării generale. Frecvent, eficacitatea sa este parţială; se notează un răspuns nesemnificativ sau absent al sindromului inflamator biologic. Alte AINS au efecte modeste asupra manifestărilor extraarticulare.

Corticoterapia (2 mg/kg/zi prednison, în 3-4 prize) este indicată în formele severe, cu complicaţii periculoase, în caz de eşec total sau intoleranţă la aspirină, ca şi în caz de pericardită abundentă. Frecvent este necesară corticoterapie prelungită pentru controlul manifestărilor inflamatorii.

Terapia de fond este, deseori, ineficace şi poate fi chiar dăunătoare (a se vedea sindromul de activare al macrofagelor). Eficacitatea imunosupresivelor nu a fost demonstrată în cele mai multe cazuri; metotrexatul în doze de 20 mg/m^2/săptămână este în curs de evaluare. Clorambucilul (0,1-0,2 mg/kg/zi, într-o singură priză) este eficace, dar utilizarea sa este grevată de riscuri mari (sterilitate 100% după o utilizare de peste 3 luni şi risc leucemogenic), ceea ce face ca să fie rezervat tratamentului amiloidozelor secundare. Imunoglobulinele i.v. nu sunt eficiente.

• **Formele poliarticulare.** Sunt, în general, mai frecvente la sexul feminin şi pot debuta la orice vârstă.

Afectarea articulară. Predomină în aceste cazuri şi este – clasic – simetrică, afectând cu predilecţie articulaţiile mici, distale ale membrelor. Sunt afectate însă şi articulaţiile mari ale membrelor, ca şi cele ale scheletului axial (coloana cervicală). Patternul afectării este diferit pentru fiecare variantă (a se vedea mai jos).

Manifestările extraarticulare. Sunt puţin exprimate în această formă: stări febrile sau subfebrile, astenie, anorexie, scădere ponderală, de scurtă durată şi inconstant prezente, ca şi noduli reumatoizi (deşi excepţionali, existenţa lor este asociată unei evoluţii dificile). Nu există, în general, atingeri viscerale în această formă, cu excepţia iridociclitei cronice reumatismale (rară).

Variante clinicoevolutive:

A. *Formele cu prezenţa FR demonstrabil* sunt singurele care pot purta eticheta de „artrite reumatoide juvenile"; ele reprezintă mai puţin de 10% din formele cu debut poliarticular. Afectează cu predominanţă sexul feminin (F/M = 9/1), iar debutul este frecvent în perioada pubertară şi la adolescentă. Sunt de nedistins clinic şi biologic de AR a adultului, majoritatea continuând să evolueze şi după pubertate. Este caracteristică tendinţa de evoluţie severă a afectărilor articulare (erozivă, distructivă, spre anchiloze şi deformări articulare), prognosticul acestora fiind rezervat. Se notează cu o frecvenţă crescută prezenţa antigenului HLA-DR4.

B. *Formele cu AAN* reprezintă aproximativ 40% din AJ poliarticulare şi afectează – în special – fetiţele în vârstă sub 6 ani. Prognosticul articular este favorabil, dar riscul de atingere oculară cronică este la fel de crescut ca în formele cu debut oligoarticular.

C. *Formele fără prezenţa autoanticorpilor* (seronegative) sunt, şi ele, heterogene.

Formele sinoviale („wet arthritis") se caracterizează prin importante tumefacţii articulare, datorate hipertrofiei sinoviale majore şi epanşamentului articular abundent. Durerea articulară este moderată şi mobilitatea articulară este mult timp păstrată. Puseele evolutive se asociază de o creştere marcată a VSH.

Formele cu redoare progresivă („dry arthritis") sunt marcate de atingerea articulară şi periarticulară torpidă, însoţită de importantă redoare articulară. Semnele biologice inflamatorii sunt discrete, VSH rareori depăşind 20 mm/1 h. Evoluţia se face spre anchiloză progresivă, puţin influenţată de terapie.

Formele cu debut poliarticular ale spondilartropatiilor reprezintă mai puţin de 20% din AJ cu debut poliarticular. Se întâlnesc, în special, la băieţi, în perioada pubertăţii sau la adolescentă. Localizările axiale sunt absente, dominând afectarea articulaţiilor mari ale membrelor (forma rizomelică, scandinavă, a SPA). Elemente importante pentru dia-

gnostic sunt reprezentate de frecvenţa entesopatiilor, antecedentele familiale de SPA şi prezenţa antigenelor de histocompatibilitate HLA-B27.

Diagnostic. Singura particularitate o reprezintă necesitatea diferenţierii, la debut, a RAA, a unei boli inflamatorii a ţesutului conjunctiv (în special LES), a artritelor reactive din unele infecţii virale (hepatită B, rubeolă), a purpurei reumatoide şi a unei neoplazii, în special a unei hemopatii maligne.

Tratament. *AINS* trebuie încercate în toate cazurile. Acidul acetilsalicilic, în doze de 50-80 mg/kg/zi, în cel puţin 4 prize spaţiate regulat, poate fi eficace. Alte AINS (care au – în general – o toleranţă hepatică mai bună şi care pot fi administrate mai convenabil în doar 2-3 prize zilnice) sunt: naproxenul (20-30 mg/kg/zi), ibuprofenul (20-30 mg/kg/zi), pirprofenul (20-30 mg/kg/zi), diclofenacul (2-4 mg/kg/zi), acidul niflumic (10-20 mg/kg/zi) şi indometacina (2,5 mg/kg/zi).

Terapia de fond îşi demonstrează utilitatea îndeosebi în aceste forme. Sărurile de aur sunt utilizate, în special, parenteral. Prima doză este de 0,5 mg/kg corp/administrare, iar următoarele de 1 mg/kg, în injecţii săptămânale. Eficacitatea se manifestă după 3-6 luni, dar durata totală a terapiei este mai puţin bine codificată (în orice caz, nu se depăşesc doze totale de 50 mg/kg). În caz de ameliorare a evoluţiei bolii, injecţiile sunt spaţiate la intervale de 2-4 săptămâni. Efectele secundare nu sunt frecvente, dar pot fi redutabile (erupţii cutanate, proteinurie, colestază, uneori necroză hepatică, aplazie medulară). Administrarea orală pare mai puţin eficace.

D-penicillamina (p.o. în doze de 5 mg/kg/zi, timp de 1 lună, apoi 10-15 mg/kg/zi, durata totală a terapiei fiind diferită în diverse protocoale) are o utilizare limitată în prezent, datorită efectelor secundare redutabile: pemfigus (rar), afectare pulmonară, sindrom nefrotic, citopenii, afectare hepatică şi manifestări autoimune (miastenie, sindrom biologic lupic); aceste efecte sunt – în general – reversibile la întreruperea terapiei.

Metotrexatul (MTX) are o toleranţă acceptabilă la copil şi adolescent. Se administrează doze de 10-15 mg/ kg/săptămână, în 1-2 administrări intramusculare. Efectele favorabile se observă după minimum 6-12 săptămâni şi se manifestă în special la nivelul artralgiilor şi prin ameliorarea stării generale şi a performanţelor motorii ale copilului (efect antiinflamator). Nu pare să oprească evoluţia bolii (recăderile sunt frecvente la întreruperea terapiei) şi nu împiedică sau nu opreşte dezvoltarea eroziunilor cartilajului articular. Efectele secundare sunt diverse, dar puţiun severe: vărsături în cazul administrării orale, creşterea AST/ALT la aproximativ 30% din bolnavi şi care răspund la reducerea dozelor, leucopenie, ulceraţii bucale.

Imunomodulatoarele sunt, în prezent, încercate în terapia formelor poliarticulare ale AJ. Ciclosporina A – activă în poliartrita reumatoidă a adultului – este extensiv studiată în prezent. Dozele sunt de 3-5 mg/kg/zi şi se notează efecte secundare: hirsutism, hipertensiune arterială, creşterea nivelurilor creatininei serice etc. Alte imunosupresive (ciclofosfamida, imuranul) nu par să aibă o eficacitate spectaculoasă.

Corticoterapia poate fi folosită în unele forme severe, necontrolate prin AINS şi terapia de fond. Se administrează prednison în doze de 0,5-1 mg/kg/zi până la obţinerea controlului inflamaţiei, urmat de sevraj lent şi stabilirea unei doze minime eficace, care să fie administrată în regim alternativ. Efectele secundare ale corticoterapiei sistemice sunt redutabile: oprirea creşterii, osteopenie cu tasare vertebrală, necroze osoase aseptice, obezitate, vergeturi indelebile, HTA, diabet. Efectul corticoterapiei poate fi considerat simptomatic.

Experienţa acumulată până în prezent a permis conturarea unor *strategii terapeutice* adaptate variantelor clinicobiologice ale acestor forme de AJ:

– În toate formele trebuie începută terapia cu AINS, dar nu în asociere! (riscul accentuării efectelor secundare, efectele terapeutice nefiind însă additive!).

– Formele seropozitive (FR+) trebuie trecute rapid pe tratament de fond (săruri de aur, MTX, D-penicillamină, ciclosporină A, dar nu în asociere!).

– Formele cu AAN răspund prost la tratamentul clasic, dar evoluţia lor poate fi ameliorată de terapia cu MTX, în cazul că nu se obţine un control adecvat al manifestărilor după un tratament cu AINS de cel puţin 1 an.

– „Wet arthritis" a constituit subiectul încercării a diverse tipuri de terapii de fond, dar nici un studiu existent în prezent nu confirmă eficacitatea acestora.

– „Dry arthritis" nu răspunde la terapia de fond şi are un prognostic nefavorabil.

– Formele poliarticulare ale SPA constituie indicaţii de elecţie pentru tratamentul cu azatioprină.

– Corticoterapia sistemică trebuie să rămână o indicaţie de excepţie în formele poliarticulare ale AJ.

Evoluţie şi prognostic. Sunt foarte diferite în cazul variantelor de AJ poliarticulare; indicaţii specifice pot fi desprinse din tabelul 15.III.

• **Formele oligoarticulare.** Formele cu debut oligoarticular sunt, şi ele, foarte polimorfe.

Tablou clinicobiologic:

Ⓐ *Formele cu AAN prezenţi* afectează sexul feminin în 9/10 cazuri; în 60% din cazuri debutul se face precoce (între 3 şi 6 ani). Afectarea articulară este asimetrică şi interesează, îndeosebi, articulaţiile mari ale membrelor (genunchi, articulaţia tibiotarsiană, cot, articulaţia radiocarpiană); exsudatul şi tumefacţia articulară sunt notabile, dar artralgiile şi limitarea mişcărilor sunt puţin manifeste. Manifestările sistemice – ca şi probele biologice de inflamaţie – lipsesc. Prognosticul articular pe termen lung este frecvent bun; se poate totuşi observa difuziunea artritei, simultan sau secvenţial (forme cu extensie secundară, legate de prezenţa antigenului de histocompatibilitate HLA-DR4, sau forme poliarticulare cu debut oligoarticular).

Riscul evolutiv major al acestui subgrup de bolnavi îl reprezintă apariţia insidioasă a unei iridociclite cronice; de aceea este indicat examenul trimestrial, sistemic, al polului anterior al ochiului. La 5 ani de la debut, aproximativ 40% din copii prezintă afectare oculară. Nediagnosticată, aceasta poate evolua torpid spre cataractă, glaucom secundar, keratită în bandă şi spre compromiterea funcţiei vizuale.

Formele oligoarticulare cu AAN prezenţi sunt legate de prezenţa antigenelor HLA-DR5 şi HLA-DR8 (în aceste situaţii se pot observa cazuri familiale, afectând, în special, surori care în 9 din 10 cazuri au acelaşi haplotip parenteral).

Ⓑ *Formele oligoarticulare cu AAN absenţi* păstrează caracterul de afectare oligoarticulară, cu risc mai mic de afectare oculară (nu însă nul!).

Ⓒ *Monoartritele inflamatorii*, în absenţa AAN şi a atingerii oculare, trebuie distinse de o cauză locală (traumatică, infecţioasă etc.).

Ⓓ *Formele cu debut tardiv* (la pubertate) şi care afectează în special sexul masculin reprezintă, în cele mai multe cazuri, spondilartropatii.

Diagnostic:

Ⓐ *În cazul atingerilor monoarticulare* (cel mai frecvent fiind vorba de genunchi şi mai rar de articulaţia tibiotarsiană) demersul diagnostic este mai dificil. Obişnuit, copilul este examinat iniţial de chirurg.

Artritele bacteriene sunt cele mai frecvente, dar survin în context infecţios, se însoţesc de febră şi – adesea – de stare septică[1], iar atingerea articulară are caracter inflamator net şi este foarte dureroasă. Radioterapia comparativă a celor 2 articulaţii şi examenele biologice simple (hemoleucograma cu formulă leucocitară, număr de trombocite, VSH, fibrinogen, PCR) permit excluderea artritei septice.

Examenele serologice (AAN) şi examenul polului anterior al ochiului se impun, mai ales dacă este vorba de o fetiţă şi de vârstă mică la debut.

În cazul băieţilor, de vârstă mai mare în momentul debutului, valoarea pentru diagnosticul unei posibile SPA au: antecedentele de entesopatie (talalgii, dureri plantare), istoricul familial de SPA şi prezenţa antigenului HLA-B27.

Puncţia articulară trebuie realizată cât mai rapid, ea permiţând şi excluderea unei artrite septice. După aspectul lichidului articular, posibilităţile diagnostice sunt:

– Lichid articular sanguinolent, în care trebuie cercetată o cauză sistemică necunoscută (coagulopatie) sau o cauză locală, traumatică;

– În cazul lichidului articular opalescent, cauzele posibile sunt infecţioase (lichidul trebuie examinat citobacteriologic şi prin culturi, iar în caz de suspiciune se iniţiază, de urgenţă, antibioticoterapia) sau inflamatorii (în formele oligoarticulare, elementele celulare sunt reprezentate de polimorfonucleare nealterate şi de mononucleare – macrofage, limfocite, sinoviocite, numărul de celule nedepăşind, obişnuit, 30-50 000/ µl).

– În caz că natura inflamatorie a lichidului articular nu este certă, se va practica *artroscopia*. Ea permite atât eliminarea unei cauze locale (malformaţie, sinovită vilonodulară etc.), cât şi practicarea biopsiei sinoviale, în caz că sinovita are un aspect patologic de visu; trituratul va fi însămânţat sistemic, inclusiv pentru bacilul Koch.

---

[1] Tabloul este modificat de antibioticoterapia intempestivă!

B. *În cazul oligoartritelor,* cauza inflamatorie este mai uşor de presupus. Atingerile articulare în AJ predomină la membrele inferioare şi sunt asimetrice; uneori sunt prinse şi 1-2 articulaţii interfalangiene proximale la mână sau haluce. Durerea articulară şi limitarea mişcărilor nu sunt, obişnuit, marcate. Durerea intensă, ca şi prinderea la debut a unei articulaţii „neobişnuite" (proximale) impun investigaţii pentru o altă cauză, locală sau generală.

Tratament. *AINS* trebuie utilizate întotdeauna; ele au un efect particular asupra durerilor şi mai puţin asupra inflamaţiei articulare.

Terapia de fond nu are indicaţii în aceste forme, ca şi corticoterapia sistemică. Doar metotrexatul poate fi utilizat în formele secundar difuzate, dacă inflamaţia articulară persistă peste 1 an.

Tratamentul afectării oculare trebuie făcut de specialist şi utilizează aplicaţii topice de corticoizi, în asociere cu midriatice. Esenţiale pentru evoluţia favorabilă sunt supravegherea sistematică a evoluţiei şi durata suficient de lungă a terapiei.

Corticoterapia intraarticulară poate fi utilizată în cazul afectării articulaţiilor abordabile; triamcinolonul hexacetonid are eficacitate şi acţiune de durată. Administrarea intraarticulară trebuie făcută însă de persoane calificate, iar în cazul articulaţiilor mai profunde trebuie practicată sub control radiologic.

Sinovectomia (sinoviorteza chimică şi sinovectomia chirurgicală) are indicaţii limitate la copil.

Spondilartropatii (SPA)

Reprezintă aproximativ 20% din patologia reumatismală la copil; la sexul masculin 75% din SPA sunt spondilite anchilopoietice (SA). Intră în discuţie în cazul AJ care debutează la vârste mai mari, în special la băieţi (alături de reumatismul psoriazic, artritele secundare bolilor inflamatorii intestinale cronice ş.a.).

Diagnostic: criteriile de diagnostic sunt prezente în tabelul 15.V.

Formele nediferenţiate sunt mult mai frecvente la copil (80%); în antecedentele familiale se notează – pentru 50% din SPA – SA, artrită psoriazică, artrite reactive, în special secundare colopatiei inflamatorii cronice.

Prezenţa antigenului HLA-B27 este caracteristică, dar neobligatorie.

TABELUL 15.V

CRITERII DE DIAGNOSTIC AL SPONDILARTROPATIILOR

Criteriile European Spondyloarthropathy Group

- Durere rahidiană inflamatorie (rară la copil!)
  sau
- Sinovită asimetrică la nivelul membrelor inferioare în asociere cu cel puţin unul din criteriile de mai jos:
  - antecedente familiale de SA
  - psoriazis
  - colopatie inflamatorie
  - durere fesieră „în basculă"
  - entesopatie
  - sacroileită

Criteriile B. AMOR

	Puncte
A. *Prezenţa în antecedente* de:	
1. Durere nocturnă sau redoare matinală a coloanei lombare sau dorsale	1
2. Oligoartrită asimetrică	2
3. Durere fesieră vagă sau „în basculă"	1
4. Dactilită	1
5. Talalgie sau altă entesopatie	2
6. Irită acută	2
7. Uretrită sau cervicită negonococică în lunile precedente	1
8. Diaree în lunile precedente	1
9. Psoriazis/balanită sau colopatie inflamatorie	2
B. *Semnele radiologice:*	
10. Sacroileită (stadiul) ≥ 2 dacă este bilaterală, ≥ 3 dacă este unilaterală	3
C. *Terenul genetic*	
11. Antigen HLA-B27 pozitiv şi/sau istoric familial de spondilită anchilopoietică, sindrom Reiter, psoriazis, irită acută, colopatie inflamatorie	2
D. *Răspunsul terapeutic*	
12. Ameliorarea durerii la AINS în 48 ore de la introducere şi/sau reapariţia acestora la 48 ore de la întrerupere	2

SPA = suma punctelor de la cele 12 criterii ≥ 6

În 1/4 din cazuri debutul este poliarticular; manifestările articulare predomină la nivelul membrului inferior.

Radiologic, sunt caracteristice eroziunile calcaneene, ale capetelor metatarsienelor, precum şi prezenţa de osteofite, în particular la nivelul feţei plantare a calcaneului.

Pentru diagnostic, un element important este prezenţa frecventă a entesopatiilor; la nivelul degetelor sau al halucelui, acestea dau un aspect tumefiat, roşu şi foarte dureros (haluce cu aspect de „cârnat").

Diagnosticul este stabilit, de multe ori, abia după ani de evoluţie, în momentul în care apar afectări

articulare specifice (sacroileita, artrita articulaţiilor coloanei vertebrale). De asemenea, este greu de estimat şi prognosticul, evoluţia către o SPA diferenţiată nefiind obligatorie. Este posibilă chiar evoluţia spre vindecare.

Terapia se bazează în special pe AINS. De notat că talalgiile sunt greu de tratat; ele răspund prost la AINS, ca şi la infiltraţiile locale de corticoizi hidrosolubili. Răspunsul este mediocru la terapia fizică.

Ca *tratament de fond,* sulfasalazina (50-100 mg/kg/zi) poate fi utilizată în cazul unei poliartrite tenace şi al persistenţei sindromului inflamator biologic; alte medicamente din aceeaşi categorie sunt puţin active.

Corticoterapia sistemică este, frecvent, ineficace, în timp ce *corticoterapia locală* poate fi utilizată cu succes.

Boli inflamatorii ale ţesutului conjunctiv (colagenoze, conectivite)

Termenul defineşte un grup de afecţiuni diferite, care au în comun existenţa unor mecanisme patogenice autoimune.

Lupusul eritematos sistemic (LES)

Epidemiologie. 15% din cazurile de LES la adult debutează la vârsta copilului. Debutul în LES la copil se face, în general, peste vârsta de 10 ani (doar în 6% sub vârsta de 6 ani!). Predominanţa feminină este netă (raportul F/M = 4/1). Un studiu efectuat în regiunea pariziană apreciază incidenţa anuală a LES la copil la 0,4/10 000 fete şi 0,1/10 000 băieţi. Există o variaţie rasială (boala este mai frecventă la rasa neagră şi în Extremul Orient).

Etiopatogenie. Perturbarea de bază în LES este o disreglare imună, care conduce la activarea policlonală nespecifică a limfocitelor B; ca rezultat, se produce depunerea tisulară extensivă de complexe imune (CI). Acest proces de activare policlonală a celulelor B se întâlneşte în infecţiile severe şi dezactivarea se produce, în mod normal, când infecţia se rezolvă. În LES, procesul normal de reglare este deficitar, activarea policlonală continuând necontrolat. Natura CI care se depun în ţesuturi este determinată atât de factorii genetici, cât şi de expunerea la factorii de mediu, ceea ce explică variabilitatea expresiei clinice a LES.

Leziunile tisulare (în special acelea de la nivel renal şi al SNC) sunt legate de depozitarea excesivă de CI (conţinând anticorpi anti-ADN), asociate fracţiunilor complementului. ADN se leagă de colagenul IV, un constituent al membranelor bazale. Complexele imune mediază inflamaţia imună, care stă la baza leziunilor la nivelul organelor ţintă.

S-au identificat şi o serie de *factori predispozanţi:* terenul genetic (antecedente autoimune familiale, prezenţa cu frecvenţă crescută a LES şi a sindroamelor lupice, a tiroiditei autoimune, PTI cronice, ca şi a autoanticorpilor serici la rudele de gradul unu, deficitele componentelor complementului seric (în special C2 şi C4), factorii de mediu (heliotropismul şi infecţiile virale) şi factorii hormonali (recrudescenţa bolii în cursul sarcinii, efectele nefaste ale contracepţiei cu estrogeni).

Tablou clinic. *Manifestările de debut* sunt, frecvent, necaracteristice: febră, astenie, scădere ponderală, alterarea stării generale. Semnele cutanate tipice, având la bază o vasculită cu localizare facială („masca lupică") (fig. 15.5) la nivelul palmelor şi plantelor se întâlnesc la mai puţin de o treime din bolnavi. Fotosensibilitatea este frecventă. Alopecia zonală nu este excepţională. Se notează şi artralgii, acompaniate frecvent de artrită. Hepatosplenomegalia şi adenopatiile sunt, de asemenea, manifestări frecvente ale debutului la copil.

Uneori, manifestările sunt mai puţin caracteristice: artrită (care mimează RAA sau AJ), citopenii

Fig. 15.5 – Lupus eritematos sistemic, manifestare cutanată. Erupţie facială „în fluture" (mască lupică), fotosensibilitate. (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

iniţiale (în special AHAI – anemie hemolitică autoimună, mai rar o aplazie medulară), manifestări neurologice (coree, tulburări psihice, mai rare), ca şi afectarea cardiovasculară (endocardită, miocardită, pericardită). Atingerea renală iniţială, manifestată prin proteinurie şi/sau hematurie, este observată în 30-40% din cazuri.

Manifestările în cursul perioadei de stare sunt foarte polimorfe şi sunt favorizate de insuficienţa terapeutică.

A. *Manifestările renale* sunt cele mai preocupante şi constau în proteinurie izolată, sindrom nefrotic impur, insuficienţă renală. PBR (puncţie biopsie renală) cu examenul în microscopie optică, în imunofluorescenţă şi în microscopie electronică permite precizarea leziunilor în funcţie de clasificarea OMS (tabelul 15.VI); pot fi stabilite şi unele corelaţii anatomoclinice. PBR trebuie repetată în cursul evoluţiei şi terapia trebuie adaptată în funcţie de răspuns (fig. 15.6).

TABELUL 15.VI

STADIALIZAREA LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC LA COPIL (modificat după T.J.A. Lehman)

Stadiul 0: Bolnavi cu serologie pozitivă de LES fără manifestări clinice
- **0:** AAN prezenţi
- **0a:** AAN prezenţi + test VDRL fals pozitiv sau anticorpi anticardiolipinici sau anticorpi anti-Ro, La, anti-ribonucleoproteine
- **0b:** AAN prezenţi + anticorpi anti-Sm sau anti-ADN

Stadiul 1: Evidenţă serologică de LES, asociată cu cel puţin unul din criteriile neserologice, dar fără a îndeplini criteriile unui diagnostic definit de LES sau simptome sistemice (constituţionale, generale)
- **1a:** Criteriile pentru stadiul 1 + proteine serice totale > 8 g/dl, sau Hb < 11 g/dl (în absenţa anemiei hemolitice)
- **1b:** Criteriile pentru stadiul 1a + VSH > 25 mm/1 oră

Stadiul 2: Evidenţă serologică de LES, asociată cu cel puţin unul din criteriile ACR de diagnostic şi simptome sistemice (febră recurentă, scădere ponderală şi alte simptome sistemice semnificative)
- **2a:** Criteriile pentru stadiul 2 + proteine serice totale > 8 g/dl, sau Hb < 11 g/dl (în absenţa anemiei hemolitice)
- **2b:** Criteriile pentru stadiul 2a + hipocomplementemie (C_3 < 80% din cea mai scăzută valoare normală)

Stadiul 3: Orice bolnav care îndeplineşte criteriile ACR pentru diagnosticul de LES sau bolnavi cu afectare renală care nu îndeplinesc criteriile ACR pentru diagnosticul definit de LES
- **3a:** Criteriile pentru stadiul 3 + proteine serice totale > 8 g/dl, sau Hb < 11 g/dl (în absenţa anemiei hemolitice)
- **3b:** Criteriile pentru stadiul 3 + hipocomplementemie

Stadiul 4: Diagnostic de LES clar şi afectare renală, definită prin demonstrarea constantă a > 5 eritrocite/câmp (măritor × 40) sau prin prezenţa constantă a unei proteinurii > 500 mg/24 ore, creatinină serică şi clearance-ul la creatinină fiind normale. La PBR este de aşteptat prezenţa fie a leziunilor minime de glomerulonefrită, fie prezenţa nefritei segmentale focale
- **4a:** Criteriile pentru stadiul 4 + proteine serice totale > 8 g/dl, sau Hb < 11 g/dl (în absenţa anemiei hemolitice)
- **4b:** Criteriile pentru stadiul 4 + hipocomplementemie

Stadiul 5: Diagnostic de LES definit, cu glomerulonefrită membranoasă demonstrată de PBR şi proteinurie > 2 g/24 ore
- **5a:** Criteriile pentru stadiul 5 + evidenţa sindromului nefrotic (albumină serică < 3 g/dl, sau colesterol seric > 300 mg/dl)
- **5b:** Criteriile de mai sus + edeme nefrotice

Stadiul 6: Diagnostic de LES definit, cu glomerulonefrită difuz proliferativă la PBR, sau convulsii sau alte manifestări neurologice sugestive pentru cerebrita lupică
- **6a:** Criteriile pentru stadiul 6 + proteine serice totale > 8 g/dl, sau Hb < 11 g/dl (în absenţa anemiei hemolitice)
- **6b:** Criteriile pentru stadiul 6 + hipocomplementemie

Stadiul 7: Diagnostic de LES definit şi clearance de creatinină < 100 ml/min/1,73 m^2, sau creatinină serică > 1,5 mg/dl
- **7a:** Criteriile pentru stadiul 7 + proteine serice totale > 8 g/dl, sau Hb < 11 g/dl (în absenţa anemiei hemolitice)
- **7b:** Criteriile pentru stadiul 7 + hipocomplementemie sau presiunea arterială diastolică constant > 90 mmHg, în absenţa terapiei antihipertensive

Stadiul 8: Diagnostic de LES definit şi clearance de creatinină < 50 ml/min/1,73 m^2, sau creatinină serică > 2 mg/dl
- **8a:** Criteriile pentru stadiul 8 + proteine serice totale > 8 g/dl, sau Hb < 11 g/dl (în absenţa anemiei hemolitice)
- **8b:** Criteriile pentru stadiul 8 + hipocomplementemie sau presiunea arterială diastolică constant > 90 mmHg, în absenţa terapiei antihipertensive

Stadiul 9: Diagnostic de LES definit şi clearance de creatinină < 30 ml/min/1,73 m^2, sau creatinină serică > 3 mg/dl
- **9a:** Criteriile pentru stadiul 9 + proteine serice totale > 8 g/dl, sau Hb < 11 g/dl (în absenţa anemiei hemolitice)
- **9b:** Criteriile pentru stadiul 9 + hipocomplementemie, sau presiunea arterială diastolică constant > 90 mmHg, în absenţa terapiei antihipertensive

Stadiul 10: Diagnostic de LES definit, cu insuficienţă renală cronică în stadiul terminal, necesitând terapie de substituţie a funcţiei renale, sau psihoză cronică, sau modificări neurologice care nu răspund la corticoizi şi imunosupresive

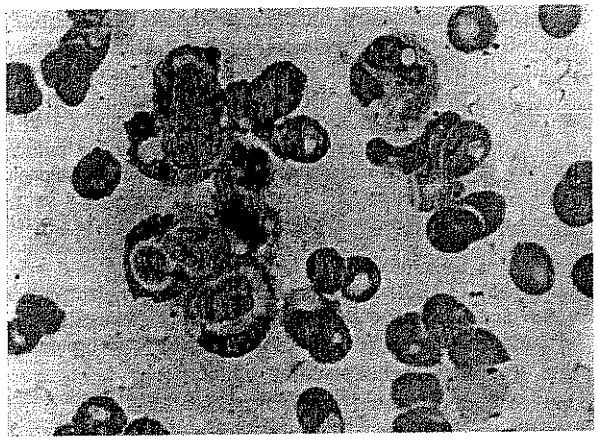


Fig. 15.6 – Fenomen LE. Grup de leucocite polimorfonucleare care au fagocitat câte un corpuscul hematoxilinic, având aspectul unei incluzii mari situate de partea opusă nucleului. (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

Afectarea renală semnificativă este prezentă, în perioada de stare, la cca 2/3 din cazuri de LES; în cele mai multe cazuri este evidentă în primele 6 luni de la debut. Glomerulitele difuze uşoare şi glomerulita focală şi segmentală pot fi controlate numai cu corticoterapie, în timp ce formele histopatologice mai severe (glomerulită membranoproliferativă, glomerulită difuz proliferativă) au un răspuns variabil la corticoterapie, cele mai multe cazuri necesitând terapie imunosupresivă.

B. *Manifestările neurologice,* deşi destul de rare, pot fi foarte semnificative pentru evoluţia şi prognosticul bolii. Sunt rezultatul vasculitei, al depozitării tisulare de complexe imune, dar şi al autoanticorpilor faţă de constituenţii sistemului nervos. Manifestările neurologice sunt, cel mai des, centrale (psihoză, coree, convulsii, comă, deficit neurologic localizat) şi mult mai rar sub forma neuropatiei periferice.

C. *Localizările cardiopulmonare* sunt reprezentate, cel mai frecvent, de pericardită, dar şi de endocardita Liebmann-Sacks şi de miocardită, cu semne de insuficienţă cardiacă, de pneumonie şi pleurezii.

D. *Alte localizări viscerale* sunt constituite de afectarea hepatică, de adenopatii, splenomegalie, de afectări gastrointestinale polimorfe, de manifestări hematologice (AHAI, leucopenie, trombocitopenie, aplazie medulară) şi de manifestări trombotice (inclusiv accident vascular cerebral trombotic) care apar la copiii cu anticorpi antifosfolipidici.

Tablou biologic. *Testele de laborator de rutină* sunt utile pentru identificarea unor probleme specifice de patologie (exemplu: hemograma completă, care evidenţiază anemia hemolitică sau anemia de tip inflamator cronic, leucopenia şi trombocitopenia) şi pentru urmărirea evoluţiei bolii (VSH, PCR şi alţi reactanţi de fază acută, titrul complementului seric, nivelurile complexurilor imune circulante – CIC ş.a.).

Evidenţierea autoanticorpilor are valoare în special pentru diagnostic. AAN sunt utili, dar au o specificitate redusă. Specificitatea testelor pentru autoanticorpi creşte dacă ele identifică Ac anti-ADN şi faţă de o serie de antigene extractabile (tabelul 15.VII).

TABELUL 15.VII

SPECIFICITATEA AUTOANTICORPILOR

Tipul autoanticorpilor	*Se întâlnesc cu frecvenţă crescută în:*
Anticorpi antinucleari	
Anti - ADN	LES (80 - 90%)
Anti - ADN / histone	LES, AJ
Histone	LES indus medicamentos, AJ
Non-histone	
- anti - RNP	Conectivitele mixte (95%), LES, SD
- anti - Sm	LES (40%)
- anti-SSA / Ro	SD (60%), LES, sindrom Sjögren, lupus neonatal
- anti-SSB / La	SD (50%), LES, sindrom Sjögren, lupus neonatal
- anti - Scl - 70	SD(20%)
- anti - centromer	CREST (70%)
- anti - PM - 1	PM, SD, DM (20%)
- anti - Mi - 1	DM (20%)
- anti - Jo - 1	PM
Anticorpi faţă de antigene citoplasmatice	
- anti - ARN	LES

LES – lupus eritematos sistemic
AJ – artrită juvenilă
SD – sclerodermie
CREST – Calcinoză + Raynaud + Esofag + Sclerodactilie + Telangiectazii
PM – polimiozită
DM – dermatomiozită

Diagnostic. Criteriile de diagnostic pozitiv sunt prezente în tabelul 15.VIII.

Diagnostic diferenţial: dat fiind polimorfismul manifestărilor clinice ale bolii, diagnosticul diferenţial poate pune multe probleme clinicianului. La debut, trebuie excluse afecţiunile care determină astenie şi wasting syndrome (infecţiile ca tuberculoza,

TABELUL 15.VIII

CRITERIILE DE DIAGNOSTIC ALE LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC
(American College of Rheumatology – ACR, 1982)

1. Erupţie facială „în fluture" (vezi fig. 15.5)
2. Lupus discoid
3. Fotosensibilitate
4. Ulceraţii mucoase (cavitate bucală, mucoasă nazală)
5. Artrită neerozivă, afectând articulaţiile mici ale mâinii şi piciorului
6. Nefropatie
   - Proteinurie > 0,5 g/zi
   - Modificări ale testului Addis (cilindrurie)
7. Encefalopatie
   - Criză convulsivă
   - Psihoză
8. Pleurezie sau pericardită
9. Citopenii (anemie şi/sau leucopenie şi/sau trombocitopenie)
10. Manifestări autoimune
    - Serologie fals pozitivă pentru sifilis
    - Prezenţa celulelor LE (fenomen LE) (vezi fig. 15.6)
    - Anticorpi anti-SM
    - AAN
11. Anticorpi anti-ADN nativ dublu catenar

Cel puţin 4 criterii sunt necesare pentru diagnosticul LES

infecţia HIV şi malignităţile). Manifestările cutanate trebuie diferenţiate de urticaria cronică şi edemul angioneurotic, ca şi de dermatozele induse medicamentos. Manifestările hematologice impun diferenţierea altor anemii hemolitice, a altor cauze de leucopenie, trombocitopenie sau aplazie medulară. Afectarea renală pune probleme în special în cazul proteinuriei sau hematuriei izolate; uneori doar PBR precizează diagnosticul. Dificultăţi pot ridica şi manifestările neurologice, mai ales comportamentul psihotic şi depresia prezente uneori la debut.

Tratament. *Măsurile generale* constau în repaus în perioadele active ale bolii, protecţia contra radiaţiilor ultraviolete (creme cu protecţie totală), evitarea medicamentelor lupogene, proscrierea contracepţiei cu estrogeni şi tratamentul energic al infecţiei. Datorită aspleniei funcţionale a copiilor cu LES sunt indicate vaccinările antipneumonice şi anti-HIb, ca şi antibioticoprofilaxia.

Corticoterapia rămâne mijlocul terapeutic de bază. Se utilizează, în special, prednisonul, în doze de 1-2 mg/kg/zi, administrat în 2-3 prize zilnice. Nu este recomandată utilizarea corticoterapiei în regim alternativ (favorizează recăderile). Bilanţul biologic trebuie repetat lunar, apoi la intervale progresiv mai mari. O scădere foarte lentă a dozelor de prednison se iniţiază indată ce se obţine controlul clinic şi biologic al bolii. Scăderea dozelor trebuie să fie cu atât mai lentă, cu cât dozele cotidiene sunt mai mici.

Recăderile în LES se manifestă, iniţial, prin modificări biologice (în special scăderea fracţiunilor complementului seric şi pozitivarea testelor inflamatorii nespecifice).

În unele cazuri, în special acelea cu afectare renală severă, administrarea intravenoasă de metilprednisolon 10-30 mg/kg/zi face parte din schemele terapeutice, cu o durată şi ritm de administrare care variază după autor.

Imunosupresivele sunt indicate în cazurile cu atingere viscerală severă. Injecţiile intravenoase de ciclofosfamidă (1 g/m^2/administrare) au demonstrat rezultate încurajatoare. În GN lupică difuz proliferativă, aceste doze se administrează lunar timp de 7 luni, apoi la interval de 3 luni pentru încă 30 luni. Dozele se menţin pentru un număr de leucocite ≥ 4000/mm^3 şi un număr absolut de polimorfonucleare ≥ 2000/mm^3 la nadir (10-14 zile de la administrare). Dacă la nadir numărul absolut de polimorfonucleare scade sub 1000/mm^3, dozele se reduc cu 125 mg/m^2.

În cursul terapiei imunosupresive se încearcă scăderea progresivă a dozelor de prednison, la un minimum de 0,25 mg/kg/zi. Reducerea ulterioară a dozelor de prednison se încearcă numai după împlinirea a 36 luni de terapie cu ciclofosfamidă. Dacă nivelul creatininei serice este ≥ 4 mg/dl la finele celor 36 luni de terapie imunosupresivă, administrarea acesteia se opreşte şi se consideră un regim alternativ de tratament. Dacă există semne de reactivare a bolii în orice moment al terapiei imunosupresive şi care nu răspund la creşterea dozelor de corticoizi este recomandată revenirea la regimul lunar de administrare.

La bolnavii cu leucopenie, se recomandă administrarea iniţială de metilprednisolon în bolus i.v. (30 mg/kg/zi, maximum 1 g/administrare) timp de 3 zile consecutiv; dacă numărul de leucocite răspunde satisfăcător, se poate trece şi la administrarea ciclofosfamidei.

Vărsăturile profuze care apar la administrarea i.v. a ciclofosfamidei răspund la utilizarea furosemidului i.v.[1] (0,5-1 mg/kg la 8-12 ore după priza de ciclofosfamidă).

[1] Ciclofosfamida determină SIADH!

Rezultate bune s-au obţinut cu această schemă de terapie şi în cerebrita lupică; de asemenea, s-au obţinut ameliorări dramatice şi ale altor semne de activitate (afectarea stării generale, artrită, serozită ş.a.). Indicaţia terapiei imunosupresive s-a extins recent şi la copiii cu semne de activitate care necesită pentru control doze de prednison > 0,5 mg/kg/zi pentru mai mult de 3 luni.

Azatioprina (1-2 mg/kg/zi) este în mod egal activă pentru unii autori (injecţie i.v. în caz de urgenţă).

Transplantul renal a fost efectuat în unele cazuri de nefrită lupică severă, dar recurenţa atingerii renale s-a semnalat uneori.

Terapiile experimentale cuprind în nefropatia şi cerebrita lupică la copil utilizarea ciclosporinei A şi plasmaferezei. Anticorpii monoclonali nu sunt actualmente recomandaţi în pediatrie.

Evoluţie şi prognostic. LES reprezintă o boală severă, cu mortalitate de 10-20%. Problemele de complianţă terapeutică la adolescenţi constituie un factor de prognostic nefavorabil.

Infecţiile reprezintă prima cauză de deces şi sunt favorizate de imunosupresie şi de asplenia funcţională, care favorizează evoluţia gravă a infecţiilor cu stafilococi şi germeni gramnegativi, cu Pneumocystis carinii şi fungi.

Insuficienţa renală afectează peste 50% din copii cu LES în cursul evoluţiei. Progresiunea se face deseori spre uremie terminală, necesitând dializă. Unele cazuri care evoluează favorabil pot prezenta HTA reziduală cu proteinurie minimă. Supravegherea evoluţiei afectării renale impune repetarea PBR. Prognosticul la distanţă este corelat cu anomaliile histopatologice (tabelul 15.IX).

TABELUL 15.IX

CORELAŢII HISTOPATOLOGIE/EVOLUŢIE ÎN NEFRITA LUPICĂ LA COPIL
(după A.M. Prieur, C.L. Griscelli)

Aspectul histopatologic la PBR iniţială	*Vindecare cu sechele minime*	*Glomerulonefrită persistentă*	*Evoluţie spre insuficienţă renală cronică*
GN mezangială	75 %	25 %	–
GN segmentală şi focală	30 %	70 %	–
GN membranoproliferativă	60 %	10 %	30 %
GN extramembranoasă	60 %	20 %	20 %

Evoluţia LES este grevată şi de unele complicaţii ale corticoterapiei, dintre care redutabile sunt

Fig. 15.7 – Dermatomiozită. Biopsie musculară. Infiltrat inflamator cu celule mononucleare perivascular şi interstiţial; zone de atrofie musculară. (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

osteopenia severă, necrozele osoase aseptice, tulburările de creştere ş.a.

Polimiozita/Dermatomiozita (PM/DM)

Este o boală inflamatorie a ţesutului conjunctiv particulară copilului; constă în atingerea inflamatorie nesupurativă a muşchilor şi/sau a pielii, în prezenţa unei vasculite care constituie elementul patogenic predominant (fig. 15.7). În tabelul 15.X este prezentată clasificarea Pearson a miozitelor la copil.

TABELUL 15.X

CLASIFICAREA MIOZITELOR (PEARSON)

Tipul I:	Polimiozită tipică
Tipul II:	Dermatomiozită tipică
Tipul III:	DM/PM în cursul afecţiunilor maligne
Tipul IV:	DM cu debut juvenil
Tipul V:	Rabdomioliză acută
Tipul VI:	Polimiozită în cursul conectivitelor

Etiopatogenie. *Etiologia virală* n-a putut fi demonstrată (au fost implicate în special virusurile Coxsackie de grup B).

Tot mai multe elemente pledează pentru *patogenia autoimună* a bolii, implicând atât mecanismele imunopatogenice umorale, cât şi pe acelea celulare: demonstrarea prezenţei unor autoanticorpi specifici (a se vedea tabelul 15.VII), identificarea de complexe imune în pereţii vaselor din ţesutul muscular inflamat, evidenţierea unei citotoxicităţi sem-

nificative a limfocitelor bolnavilor pe miocitele din culturi de ţesut muscular. Mecanismele autoimune sunt condiţionate şi de *terenul genetic.*

Epidemiologie. Vârsta medie a debutului este situată între 8 şi 12 ani; sexul feminin este predominant (M/F=2:1). Boala se asociază frecvent cu prezenţa antigenului de histocompatibilitate HLA-B8 în 43% din cazuri (frecvenţa acestuia în populaţia generală fiind doar de 21%).

Tablou clinic. *Debutul* poate fi acut, dar, mai frecvent, este insidios.

Semnele generale sunt prezente, cu intensitate variabilă: febră, astenie, anorexie, scădere ponderală.

Manifestările musculare domină tabloul clinic. Se notează apariţia unui deficit muscular simetric al muşchilor proximali, persistent şi progresiv (imposibilitatea urcării unei scări, a ridicării braţelor, a ridicării din clinostatism şi chiar de a susţine poziţia extremităţii cefalice).

Mialgiile – spontane sau la presiune – sunt prezente în 72% din cazuri. La palpare, se percepe o senzaţie particulară de edem şi induraţie a muşchilor.

Afectarea musculară este focală, după cum este demonstrat RMN, EMG şi bioptic.

În formele grave, afectarea musculaturii toracice, asociată fibrozei pulmonare interstiţiale duce la apariţia unui tablou de insuficienţă pulmonară restrictivă progresivă.

Sechelele afectării musculare sunt reprezentate de atrofia musculară; calcificările părţilor moi se notează la 30% din cazuri.

Semnele cutanate sunt constante (100%), dar de intensitate variabilă. Tipic, se observă un edem facial, cu edem şi eritem violaceu al pleoapelor, eritemul heliotrop (92%). De asemenea, pe regiunile expuse la soare sunt prezente leziuni eritematoscuamoase afectând faţa, gâtul şi toracele anterior („eritem în V"). Telangiectaziile şi alopecia se notează uneori. Pe faţa de extensie a degetelor (dar şi la nivelul coatelor, genunchilor, maleolei interne şi regiunii fesiere) pot fi prezente leziuni violacee, atrofice, scuamoase ale pielii (nodulii Gottron). Leziuni vasculare sunt prezente pe conturul ungheal şi sunt evidenţiabile prin capilaroscopie. Ulceraţiile digitale sunt mai rar prezente.

Alte manifestări clinice, mai rare, sunt: ulceraţiile bucale (consecinţa infarctizării vaselor mici), hepatosplenomegalia, adenopatiile, durerile abdominale, sindromul de malabsorbţie şi – excepţional – ulceraţiile digestive, tulburările cardiace[1] (tahicardie, cardiomegalie, uneori pericardită).

Disfagia este prezentă în 45% din cazuri, iar artrita în 36%, afectând atât articulaţii mari cât şi mici, obişnuit simetric.

Manifestările oculare sunt reprezentate de exsudatele retiniene tranzitorii, ocluzia vaselor mici retiniene şi atrofia optică.

Modificări paraclinice. Probele inflamatorii nespecifice sunt pozitive în perioadele de activitate ale bolii (creşterea VSH, a titrului proteinelor markeri ai inflamaţiei, hipergamaglobulinemie).

Anticorpii antinucleari sunt prezenţi la 10 până la 50% din bolnavi, mai specifici fiind autoanticorpii anti-PM-1 şi anti-Jo-1. Complementul seric este normal, iar complexele imune circulante sunt prezente la 50% din copii.

Modificări paraclinice cu specificitate diagnostică mai crescută sunt:

– Creşterea valorilor enzimelor musculare în ser (creatin kinaza, aldolaza, LDH, AST), la 90% din bolnavi.

– Modificările EMG (aspect de traseu miogen: reactivitate la inserţia musculară a electrodului, traseu hipovoltat, polifazie, prezenţa de fibrilaţii spontane şi de descărcări repetate de înaltă frecvenţă).

– Biopsia musculară[2], care evidenţiază grade diverse de necroză focală a fibrelor musculare, regenerarea fibrelor, proliferare endomisială, infiltrate mononucleare perivasculare interstiţiale, vasculită şi zone de atrofie musculară.

Diagnostic. Criteriile de diagnostic pozitiv al DM/PM la copil sunt prezentate în tabelul 15.XI.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut, în primul rând, cu miozitele infecţioase (în special virale), ca şi cu miopatiile care se întâlnesc în alte boli inflamatorii ale ţesutului conjunctiv la copil şi în care vasculita este un component important (LES, conectivitele mixte, sindromul Sjögren ş.a.).

Tratament. *Măsurile generale* constau în îngrijirea leziunilor cutanate (inclusiv helioprotecţie), terapie fizică, utilizarea unor splint-uri pentru redu-

[1] Modificările ECG sunt prezente la peste 50% din bolnavi, cele mai frecvente fiind tulburările de conducere asimptomatice.

[2] Biopsia musculară, ca şi EMG, este bine să fie ghidată de examenul RMN, dată fiind natura focală a leziunilor.

TABELUL 15.XI

CRITERIILE DE DIAGNOSTIC ALE DERMATOMIOZITEI LA COPIL
(Bohan şi Peter, 1975)

1. Deficit muscular la rădăcina membrelor, muşchii gâtului şi muşchii abdominali
2. Semne cutanate: erupţie facială heliotropă, vasculită a feţelor de extensie ale micilor articulaţii ale degetelor (nodulii Gottron) şi la nivelul marilor articulaţii (genunchi, coate)
3. Creşterea nivelului seric al enzimelor musculare
4. EMG: traseu miogen
5. Biopsie musculară: miozită focală, leziuni de vasculită[1]

Diagnostic de miozită: semne cutanate + alte 3 criterii

[1] Indicată în absenţa criteriilor 1, 2, 3.

cerea riscului poziţiilor vicioase şi deformărilor articulare, ca şi în practicarea ventilaţiei asistate în cazul prezenţei tulburărilor de deglutiţie şi a insuficienţei respiratorii.

Corticoterapia: imediat după practicarea biopsiei musculare în scop diagnostic trebuie introdusă corticoterapia.

Se utilizează prednisonul în doze de 2-4 mg/kg/zi, în 2-4 prize zilnice; administrarea alternativă nu este eficientă. În caz că funcţia musculară se ameliorează evident sau se normalizează, se poate iniţia scăderea dozelor, obişnuit după 1-2 luni de tratament de atac. Scăderea trebuie să fie foarte prudentă, ajungând la doze de 1 mg/kg/zi la împlinirea a 6 luni de corticoterapie; ulterior, reducerea dozelor trebuie să fie şi mai lentă. La regimul alternativ, se poate trece abia începând din al 2-lea an de corticoterapie. După 2 ani – dacă nu apar recăderi – se poate încerca întreruperea cortizonului.

Titrul enzimelor musculare nu reprezintă un criteriu per se de supraveghere a răspunsului la terapie.

Efectele terapeutice ale corticoterapiei în DM/PM sunt variabile. Se notează frecvent un răspuns iniţial mediocru, datorită tulburărilor de absorbţie intestinală a prednisonului (se recomandă trecerea la administrarea parenterală). În cazul recăderilor severe este indicată administrarea metilprednisolonului i.v. (10-30 mg/kg/zi), urmată de reluarea corticoterapiei orale în doze mari.

Se insistă asupra riscului major de osteoporoză şi de fracturi vertebrale cu tasare în cursul corticoterapiei pentru această boală, ceea ce impune suplimentarea cu vitamină D şi calciu.

Terapia imunosupresivă: indicaţia majoră o constituie cazurile refractare la corticoterapie. Se administrează metotrexat în doze de 20-30 mg/m^2/săptămână, pe cale i.m., datorită tulburărilor digestive frecvente. O alternativă o constituie ciclosporina A (3-5 mg/kg/zi).

Imunoglobulinele în doze mari i.v. nu par să aibă eficacitate în această boală.

Reeducarea funcţională are o valoare deosebită în terapia DM/PM la copil. În perioadele active ale bolii sunt indicate mişcări pasive şi atelele posturale. În perioadele de ameliorare şi de inactivitate a bolii, terapia se intensifică (mişcări active, practicarea unor sporturi etc.).

Evoluţie şi prognostic. În 1/3 din cazuri, evoluţia se face spre vindecare după un unic puseu inflamator (tipul monociclic de evoluţie), la o altă 1/3 din bolnavi se înregistrează o succesiune de pusee de activitate, conducând în final la vindecare (tipul recurent); în fine, în 1/3 din cazuri boala se manifestă cronic şi invalidant (tipul cronic). Evoluţia fatală se înregistrează în 10% din cazuri.

Factorii de gravitate ai evoluţiei sunt: intensitatea şi brutalitatea debutului, întârzierea introducerii terapiei şi existenţa tulburărilor de deglutiţie şi respiratorii. Gravitatea afectării musculare este apreciată conform unei scale (tabelul 15.XII).

TABELUL 15.XII

SCALĂ PENTRU EVALUAREA FORŢEI MUSCULARE
(după A.M. Prieur, C.I. Griscelli)

Indice de cotaţie	*Forţa musculară (% valoarea normală)*	*Mobilitatea*
0	0	Mobilitate nulă
1	15	Contracţie izometrică slabă
2	25	Mişcări posibile în condiţii de hipogravitaţie (în bazin cu apă)
3	50	Mişcări posibile în contra unei rezistenţe uşoare
4	75	Mişcări posibile în contra unei rezistenţe medii
5	100	Mişcări posibile în contra unei rezistenţe notabile

O complicaţie întâlnită în 20-50% din cazuri este *calcinoza.* Depunerile calcare se fac atât intramuscular, cât şi la periferia acestora (fig. 15.8). Radiologic, aspectul este de „chiurasă". Calcinoza poate fi notată precoce (la luni de zile de la debut) sau tardiv (după mai mulţi ani de evoluţie). Uneori, depunerile calcare pot interfera cu mobilitatea articu-

Fig. 15.8 – Dermatomiozită. Aspectul radiologic al calcinozei tisulare într-un caz cu evoluţie clinică de 3 ani. (Colecţia Dr. Carmen Ciofu.)

lară, când acestea sunt voluminoase şi situate în vecinătatea articulaţiilor. Mecanismul calcinozei nu este cunoscut cu precizie (pare legată de leziunile musculare, dar apare şi în formele cutanate pure!). Nu există profilaxie sau tratament medical curativ, deşi au fost utilizaţi inhibitorii vitaminei K în doze mici, nonanticoagulante, ca şi inhibitorii canalelor de calciu. Dacă jenează mobilitatea, ţesuturile calcificate pot fi excizate chirurgical. Uneori, prin eroziune cutanată, depunerile calcare se elimină spontan (fig. 15.9). Evoluţia pe termen lung a calcinozei este favorabilă în majoritatea cazurilor.

Vasculita poate conduce la leziuni importante, cu ulceraţii şi atrofii cutanate. De asemenea, ea poate realiza afectări viscerale şi – în special – leziuni ale mucoasei gastrointestinale (malabsorbţie, pneumatoză intestinală, perforaţii parietale). Intensitatea vasculitei asociate în DM/PM copilului imprimă un prognostic nefavorabil.

Variante clinice. S-au descris *forme musculare pure,* ca şi *forme pur cutanate;* acestea din urmă pot evolua ani de zile şi nu necesită terapie agresivă;

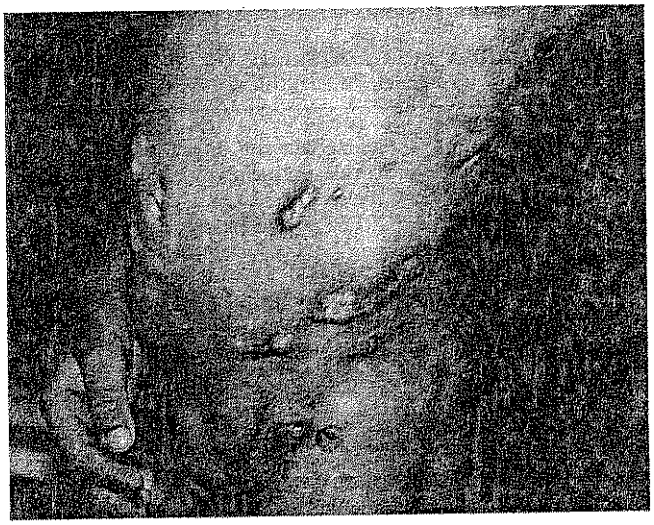


Fig. 15.9 – Dermatomiozită cu evoluţie de peste 5 ani. Calcifieri subcutanate având aspectul unor nodozităţi cu caracter inflamator, care se evacuează spontan lăsând cicatrice definitive. (Colecţia Dr. Carmen Ciofu.)

se pot complica cu calcinoză. De asemenea, unele forme cutanate pot fi acompaniate de afectare articulară variabilă ca intensitate (artrită).

Sclerodermia (SD)

Etiopatogenie. Etiologia bolii este necunoscută. Boala se caracterizează printr-o anomalie a metabolismului colagenului (proliferare fibroblastică cu depunere excesivă de colagen în piele şi alte organe), asociată cu anomalii vasculare (hiperplazia intimei arteriale şi susceptibilitate crescută la vasospasm). Se presupune că unele celule – macrofagele, limfocitele B şi în special limfocitele T – eliberează în exces citokine care sunt responsabile de producerea leziunilor locale; de altfel, la nivelul pielii acestea sunt similare acelora din reacţia grefă contra gazdă!

Epidemiologie. SD este o boală rară a copilului (20 cazuri noi la 1 000 000 populaţie generală, la copil înregistrându-se mai puţin de 10% din totalul cazurilor). Sexul feminin este predominant afectat (F/M = 3 :1).

Clasificare şi tablou clinic. Clasificarea SD cuprinde ca mari entităţi formele localizate, frecvente la copil, şi formele generalizate, rare (tabelul 15.XIII).

• **Formele localizate.** Cuprind cazurile în care leziunile sunt limitate la piele şi ţesutul subcutanat.

TABELUL 15.XIII

CLASIFICAREA SCLERODERMIILOR (SD) LA COPIL (Y. Uziel, M.L. Miller, 1995)

A. **SD sistemice**
   1. Forma difuză – Fibroză cutanată difuză, afectând inclusiv segmentele proximale ale membrelor, trunchiul şi faţa. Afectare viscerală precoce
   2. Forma limitată (CREST) – Interesare cutanată distală; afectare frecventă şi a feţei. Afectare viscerală posibilă, dar tardivă
   3. Forme de suprapunere – Modificări cutanate de SD asociate cu alte manifestări de colagenoză sau cu altă colagenoză majoră definită

B. **SD localizate**
   1. Morfea
   2. Morfea generalizată
   3. SD liniară
      – la nivelul feţei („en coup de subre")
      – la nivelul extremităţilor

C. **Fasciita cu eozinofile (sindromul Schulmann)**

D. **Forme secundare**
   1. Induse medicamentos (bleomicină, pentazocină)
   2. Induse chimic
   3. După transplantul de măduvă osoasă (reacţie „grefă contra gazdă")

E. **Pseudosclerodermii**
   1. Scleromixedemul
   2. După întreruperea tratamentului dietetic în fenilcetonurie şi reversibile la reintroducerea acestuia

A. **SD în plăci (morfea)** – se prezintă sub forma unei plăci cutanate, rotundă, de culoare roşie-violacee, care devine apoi albicioasă şi se indurează progresiv. Leziunile predomină pe trunchi şi evoluează în timp către o pigmentare brună caracteristică. În număr de până la 10, aceste plăci pot fi mai frecvente la copil. Diagnosticul se poate stabili clinic şi nu necesită biopsie sau explorare viscerală. În general, tratamentul nu este indicat; pentru unii autori, corticoizii topici cu acţiune puternică ar putea avea valoare în limitarea extensiei leziunilor cutanate.

B. **SD în bandă** – pare cea mai frecventă formă localizată la copil. Se prezintă ca o bandă tegumentară scleroasă („în lovitură de sabie"), care se poate extinde progresiv, blocând un segment de membru sau o articulaţie. Poate antrena o tulburare de creştere localizată a membrului. Uneori, leziunile sunt mai extinse (afectează hemifaţa sau un hemicorp). SD în bandă nu comportă riscul extensiei sistemice. Ca tratament, la debut se poate administra prednisolon, 1 mg/kg/zi, asociat kineziterapiei. Corecţia chirurgicală este indicată după ce procesul expansiv lezional s-a oprit.

• **Formele sistemice.** Sunt rare la copil. Debutul este precedat uneori de manifestările sindromului Raynaud. Leziunile cutanate debutează la extremităţi, printr-un edem al pulpei degetelor. Pierderea elasticităţii pielii se extinde la dorsul mâinii şi antebraţ. Pot apărea ulceraţii tegumentare, tulburări pigmentare (aspect „sare şi piper") şi calcificări subcutanate. La nivelul feţei, scleroza centrofacială dă un aspect „figé", foarte particular. Anomaliile microvascularizaţiei epiteliale sunt obiectivate prin capilaroscopie.

Atingerile viscerale sunt frecvente şi constau în:

– esofagită, care afectează 1/3 distală, se datoreşte leziunilor de fibroză şi se manifestă prin disfagie şi reflux gastroesofagian;

– afectare articulară;

– afectare pulmonară: pneumonie, hipertensiune pulmonară, fibroză pulmonară. Conduce la instalarea unei insuficienţe pulmonare cronice restrictive, asociată unei perturbări de difuziune a gazelor. Probele funcţionale respiratorii obiectivează cel mai precoce afectarea pulmonară;

– afectare cardiacă (pericardită, fibroză miocardică, insuficienţă cardiacă, îndeosebi secundară hipertensiunii pulmonare, tulburări de ritm şi conducere);

– afectare renală, manifestată prin proteinurie, hipertensiune arterială malignă, sindrom hemolitic uremic, insuficienţă renală acută sau insuficienţă renală rapid progresivă. PBR arată îngroşarea intimei arterelor interlobare, necroza fibrinoidă a arterelor de calibru mic şi prezenţa de infarcte corticale.

Alte atingeri viscerale, mai rare, sunt reprezentate de afectarea musculaturii scheletice şi de sindromul sicca.

Tablou biologic. Are drept caracteristică pozitivitatea testelor inflamatorii nespecifice, prezenţa autoanticorpilor (AAN, cu fluorescenţă nucleară sau de tip „pătat", iar specificitatea lor este pentru antigenul Scl-70, ca şi pentru antigene centromerice şi histone), ca şi modificările capilaroscopice. Examenul vaselor sanguine la nivelul patului ungheal arată dilataţia acestor capilare, dezorganizarea reţelei, neoformare capilară şi prezenţa de zone avasculare. Modificările capilare sunt mai frecvente în sindromul CREST.

Criteriile de diagnostic ale SD la copil sunt prezente în tabelul 15.XIV.

Tratamentul SD sistemice. Eficacitatea diverselor terapii tentate până în prezent este decepţionan-

TABELUL 15.XIV

CRITERIILE DE DIAGNOSTIC ÎN SCLERODERMIE
(American College of Rheumatology)

Criteriul major:	Modificări tipice de SD la nivel cutanat, localizate proximal de articulaţiile metacarpofalangiene
Criterii minore:	– Sclerodactilie – Cicatrice digitale (acroosteoliză) – Fibroză interstiţială pulmonară bibazală (radiografie pulmonară)

Diagnostic de SD = Criteriul major + 2 criterii minore

ă. La debut, corticoterapia sistemică poate preveni extensia leziunilor. Nu s-au obţinut rezultate notabile la copil nici cu terapia imunosupresivă (ciclofosfamidă, metotrexat, azatioprină, ciclosporină A) şi nici cu agenţi antifibrotici (D-penicillamina, colchicina) sau cu factorul XIII. Fotofereza, preconizată la adult (fotochimioterapie extracorporală, care poate suprima clonele patologice de celule T), are riscul lezării ADN, indezirabil la copii şi tineri.

Evoluţia şi prognosticul formelor sistemice. Evoluţia este severă, deseori fatală. Cauze de deces sunt insuficienţa cardiacă, hipertensiunea pulmonară şi insuficienţa renală.

Sindromul CREST. Defineşte asocierea Calcinoză, Raynaud, afectare Esofagiană, Sclerodactilie şi Telangiectazie.

Fasciita cu eozinofile (sindromul Schulmann). Este o formă rară de SD sistemică, debutând la nivelul membrelor, unde ţesuturile moi capătă un aspect „cartonat" şi dureros, spontan, la mişcare şi la presiune. Eozinofilia sanguină tranzitorie este, de asemenea, prezentă la debut. Biopsia profundă (ghidată RMN şi cuprinzând, pe lângă tegument, şi muşchi şi fascie) permite diagnosticul, demonstrând leziunile sclerodermice, fibroza păturilor fasciale profunde şi infiltratele perivasculare conţinând eozinofile şi mononucleare. În cursul puseelor de activitate, se notează creşterea VSH şi hipergamaglobulinemie. Răspunde la corticoterapie (prednison 0,5-1 mg/kg/zi); sunt posibile şi regresiuni spontane.

Conectivitele mixte (sindromul Sharp). Se manifestă prin elemente comune LES, DM şi SD. Sunt caracterizate, de asemenea, printr-un nivel foarte ridicat de AAN, cu specificitate prin ribonucleoproteine. Iniţial prognosticul acestor forme a fost considerat ca bun (nu prezintă atingere renală, corticoterapia este eficientă). Au putut fi însă observate şi evoluţii spre un sindrom lupic şi – mai frecvent – spre SD cu atingere esofagiană.

Vasculite

Constituie un grup de afecţiuni caracterizate prin atingere vasculară inflamatorie, presupus sau demonstrat de natură imună/autoimună (infiltrate inflamatorii conţinând polimorfonucleare, plasmocite, limfocite, celule gigante; uneori se notează necroza fibrinoidă a pereţilor vasculari). Expresia clinică şi severitatea lor depind de localizarea, de mărimea şi de tipul vasului sanguin afectat (tabelul 15.XV). Diagnosticul se stabileşte prin biopsie.

TABELUL 15.XV

CLASIFICAREA VASCULITELOR

Diagnostic	*Localizarea vasculară predominantă*	*Caracteristici histopatologice şi localizare tisulară predilectă*
Poliarterita nodoasă	Artere de calibru mic	Leziuni segmentare Piele, muşchi, rinichi, tract gastrointestinal (TGI)
Boala Kawasaki	Idem	Anevrisme Cord, muşchi
Purpura reumatoidă	Venule, capilare, arteriole	Piele, rinichi, TGI
Sindromul Churg-Strauss	Artere de calibru mic şi mijlociu	Leziuni granulomatoase, eozinofilie Plămân
Granulomatoza Wegener	Idem	Leziuni granulomatoase, necrotice Căi aeriene superioare, plămâni, rinichi
Boala Takayasu	Artere de calibru mare	Aorta şi ramurile sale Anevrisme şi tromboze
Arterita temporală	Idem	Anevrisme şi tromboze
Sindromul Cogan	Variabilă	Keratită interstiţială Atingere audiovestibulară
Granulomatoza limfoidă	Angeită necrozantă limforeticulară	Căi respiratorii, plămâni

Poliarterita nodoasă (PAN)

Etiopatogenie. Este necunoscută. Spre deosebire de adult, nu s-a putut face o relaţie cu infecţia cu virus hepatitic B. Sunt presupuse mecanisme patogenice autoimune.

Leziuni histopatologice. Leziunea caracteristică bolii este vasculita, afectând în special arterele de calibru mijlociu şi mic. Leziunea este mai degrabă segmentară şi situată longitudinal în pereţii vaselor. Iniţial se notează necroză fibrinoidă şi infiltraţie leucocitară a intimei. Tardiv, leziunea progresează pe întreaga grosime a mediei, distrugând limitanta elastică. Proliferarea fibroblastică este intensă şi se notează tromboze arteriale secundare, cu infarctizarea organelor din teritoriul irigat. Formarea de anevrisme vasculare este, de asemenea, caracteristică.

Tablou clinic. Boala afectează ambele sexe, iar vârsta debutului este, mai frecvent, între 8 şi 10 ani.

Debutul este frecvent brusc, rareori progresiv, insidios.

Semnele generale sunt, uneori, impresionante. Bolnavii prezintă febră înaltă, astenie, scădere majoră în greutate cu atrofia maselor musculare şi dureri intense, difuze.

Semnele cutanate sunt constante, polimorfe şi – frecvent – asociate.

Nodulii subcutanaţi dureroşi, fugace, sunt caracteristici. Predomină pe membrele inferioare, diametrul lor este de 1-2 cm; biopsia lor permite diagnosticul.

Purpura vasculară, putând evolua necrotic, este de asemenea caracteristică.

Alte manifestări cutanate sunt: urticaria, livedo reticularis, edemele segmentare fugace, flebitele superficiale şi leziunile ischemice.

Manifestările musculare constau în mialgii intense, atrofie musculară, uneori semne de miozită. Biopsia în scop diagnostic trebuie să intereseze obligatoriu muşchiul; se demonstrează frecvent infiltrate inflamatorii perivasculare.

Manifestările articulare sunt destul de des întâlnite şi constau în artrite afectând articulaţiile mari. Frecvent, se notează şi dureri articulare intense. Atingerea articulară este, în general, fugace şi rezolutivă.

Manifestările viscerale sunt polimorfe şi constau în:

– Manifestări craniocerebrale – sinuzită, condrită, irită, otită.

– Manifestări digestive – dureri abdominale, tulburări de tranzit, uneori hemoragii digestive şi chiar perforaţii intestinale, pancreatită.

– Manifestări cardiovasculare – pericardită, miocardită (cardiomegalie, tahicardie, insuficienţă cardiacă) şi hipertensiune arterială, destul de frecvent în absenţa afectării renale. Afectarea arterelor coronare poate conduce la infarct miocardic.

– Manifestări renale – nefropatie glomerulară hematurică, putând conduce la insuficienţă renală. Se descriu, de asemenea, infarctizări corticale şi hipertensiune arterială renovasculară.

– Manifestări pulmonare – cel mai frecvent infiltrate nesistematizate sau nodulare, asociate uneori cu fenomen de cavitaţie, pleurezie şi hemoragie pulmonară.

– Manifestări neurologice – atingere centrală (datorită leziunilor cerebrale vasculare – hematoame, crize convulsive) sau periferică (leziuni de polinevrită, putând duce la deficite motorii, cu evoluţie capricioasă).

Tablou biologic. Semnele nespecifice de inflamaţie sunt intens pozitive în puseele de evoluţie ale bolii (VSH mult crescută, hiperleucocitoză – uneori importantă – cu polinucleoză, hiperplachetoză, creşterea nivelului proteinelor de inflamaţie). Autoanticorpii sunt în general absenţi, cu excepţia ANCA[1]. Există, de asemenea, semne paraclinice legate de localizările viscerale ale bolii.

Forme clinice:

• *Formele cutanate, musculare, articulare şi inflamatorii.* Sunt frecvente la copil. Evoluează în pusee cu perioade de remisiune de durată variabilă; apariţia puseelor este determinată, în general, de reducerea prea rapidă a corticoterapiei. Diseminarea viscerală este posibilă, dar rară. Prognosticul acestor forme este mai bun.

• *Formele cu afectare viscerală.* Sunt mai rare la copil, dar mai severe (în special acelea cu localizare renală sau neurologică).

• *Sindromul Churg-Strauss.* Constă din asocierea la o vasculită afectând predominant membrele inferioare a unui astm bronşic sever, cu hipereozinofilie. Biopsia stabileşte diagnosticul – aspect de granulomatoză alergică, cu infiltrat eozinofilic şi leziuni de vasculită.

Diagnostic. Criteriile de diagnostic în PAN sunt prezente în tabelul 15.XVI.

Tratament. Formele cu atingere viscerală beneficiază de corticoterapie (prednison 2-3 mg/kg/zi, ca doză de atac). Sensibilitatea la corticoterapie este variabilă; ameliorarea se poate produce abia după 2-3 săptămâni de corticoterapie în doze mari. Nu există indicaţie pentru imunosupresive.

[1] ANCA = antineutrophyl cytoplasmic antibodies.

TABELUL 15.XVI

CRITERII DE DIAGNOSTIC ÎN POLIARTERITA NODOASĂ
(American College of Rheumatology, 1990)

- Scădere ponderală ≥ 10 kg, fără altă cauză plauzibilă
- Livedo reticularis
- Durere sau sensibilitate la palpare musculară, nedeterminată de infecţii, traumatisme, hematoame ş.a.
- Mialgii, deficit motor sau sensibilitate la palparea gambei
- Mono-/polinevrite
- Presiune arterială diastolică > 90 mmHg
- Uree sanguină crescută (> 40 mg/dl), creatinină sanguină crescută (> 1,5 mg/dl), neexplicată prin deshidratare sau prin obstrucţia tractului urinar
- Prezenţa virusului hepatitic B (antigene VHB, anticorpi anti-VHB)[1]
- Anomalii arteriografice: anevrisme, ocluzia arterelor viscerale, neexplicate prin displazie fibromusculară sau alte cauze
- Biopsie musculară: arterele de calibru mijlociu şi/sau mic cu infiltrate parietale segmentare conţinând polimorfonucleare

Diagnosticul de poliarterită nodoasă se stabileşte pe prezenţa a minimum 3 criterii

[1] Rară la copil, criteriu valabil la adult.

În formele cu atingere viscerală, tratamentul se iniţiază prin corticoterapie, dar poate fi necesară şi terapia imunosupresivă (ciclofosfamidă, preferabil în bolus i.v.) dacă răspunsul la corticoterapie este incomplet. Plasmafereza poate fi indicată în formele foarte severe.

Sindromul Kawasaki (sindromul limfadenomucocutanat)

Este o formă rară de vasculită specifică sugarului şi copilului mic. Cauza este necunoscută, ca şi mecanismele patogenice (vezi şi capitolul 9 „Bolile aparatului cardiovascular").

Tablou clinic. În perioada de debut, febra este constantă, cu debut brutal şi valori înalte, în platou, rezistentă la antibiotice. Durata este, în medie, de 1-2 săptămâni.

Se asociază cu conjunctivită bilaterală, neexsudativă.

Semnele cutaneomucoase sunt, de asemenea, caracteristice:

– în prima săptămână de evoluţie se notează cheilită şi eritem al mucoasei bucale;

– în cea de a 2-a săptămână, patognomonice sunt eritemul palmoplantar, edemul dur al extremităţilor şi prezenţa unui eritem polimorf pe trunchi;

– în a 3-a săptămână apare, foarte frecvent, descuamaţia în lambouri a tegumentelor palmoplantare.

Adenopatiile laterocervicale împlinesc triada caracteristică.

Alte manifestări clinice ale perioadei de stare sunt: artralgiile (uneori chiar artrită), manifestările neurologice (iritabilitate, reacţie meningiană), tulburările digestive (în special diareea), modificările pulmonare (tuse, prezenţa radiologică a unor infiltrate pulmonare), modificările renourinare (proteinurie tranzitorie, piurie aseptică) şi hepatomegalia.

Sindromul cardiovascular (miocardită, pericardită) reprezintă afectarea de gravitate a bolii, determinând şi mortalitatea, care se cifrează la 1-2% din cazuri. Se manifestă prin tahicardie, asurzirea zgomotelor inimii, ritm de galop, cardiomegalie, modificări ECG (turtirea şi deprimarea segmentului ST, turtirea sau inversarea undei T, hipovoltajul complexelor QRS, tulburări de ritm şi de conducere variate).

Apariţia anevrismelor coronariene – cea mai severă manifestare cardiovasculară – necesită urmărirea sistematică prin echografie cardiacă Doppler. Dezvoltarea lor constituie un risc de moarte subită!

De notat că anevrismele pot fi localizate şi la nivelul altor artere, de calibru mare şi mijlociu.

Examene paraclinice. Sunt nespecifice şi au valoare diagnostică redusă. Se notează în prima săptămână de evoluţie hiperleucocitoză moderată sau marcată, cu predominanţa polimorfonuclearelor. O anemie uşoară sau moderată, normocromă, normocitară, fără semne de hemoliză este frecventă şi se rezolvă spontan. Creşterea VSH şi pozitivitatea altor teste inflamatorii nespecifice este marcată. În a 2-a şi a 3-a săptămână de evoluţie este observată o hiperplachetoză reactivă (valori medii de 800 000 trombocite/µl, dar se pot nota valori până la 2 000 000/µl!).

IgM şi IgA au, obişnuit, valori normale, IgG sunt normale sau uşor scăzute, iar IgE sunt moderat crescute în stadiile acute şi subacute ale bolii. AAN şi FR nu sunt detectabili.

Stadializare. Stadiile evolutive ale sindromului Kawasaki sunt prezentate în tabelul 15.XVII.

Tratament şi evoluţie. Trebuie subliniat faptul că şansele terapiei de a ameliora evoluţia sunt în primele 10 zile de evoluţie a bolii, înaintea constituirii afectărilor vasculare importante.

În stadiul I, este indicat *acidul acetilsalicilic*, în doze de 30-100 mg/kg/zi, repartizate în 4 prize zil-

TABELUL 15.XVII

STADIILE EVOLUTIVE ALE SINDROMULUI KAWASAKI (A.M. Prieur, C.I. Griscelli)

Stadiul I (0-9 zile de la debut)
- Perivasculită şi vasculită afectând arteriolele, venulele şi capilarele de calibru mic
- Perivasculită, endarterită a arterelor de calibru mic, cu inflamaţia mediei
- Clinic: pericardită, miocardită interstiţială

Stadiul II (12-15 zile)
- Panvasculită şi perivasculită a arterelor mari
- Apariţia de anevrisme coronariene
- Stenoză severă, cu obstrucţia arterelor mari, legată de tromboză sau de proliferarea intimei
- Clinic: pericardită, miocardită, endocardită cu atingere valvulară

Stadiul III (28-31 zile)
- Infiltraţie granulară în pereţii arterelor mari, infiltraţie fină a ariilor perivasculare
- Dispariţia leziunilor de vasculită a arterelor mici şi arteriolelor
- Clinic: miocardită, necroză miocardică

Stadiul IV (40 zile-4 ani şi 6 luni)
- Cicatrizarea leziunilor arterelor mari; calcificări, repermeabilizare
- Clinic: necroză, fibroză miocardică, fibroelastoză endocardică

nice. Administrarea de *gamaglobuline* i.v. (1 g/kg/zi în 2 zile succesive sau 2 g/kg/zi într-o singură perfuzie endovenoasă) exercită un efect antiinflamator dramatic în sindromul Kawasaki, reducând semnificativ riscul anevrismelor[1]. Corticoterapia nu este indicată.

În stadiul de convalescenţă (după a 14-a zi la bolnavul afebril), dozele de aspirină se reduc la 3-5 mg/kg/zi, într-o singură priză, până la 6-8 săptămâni.

La bolnavii cu anevrisme coronariene persistente în stadiul cronic, unii autori continuă terapia cu aspirină în doze antitrombotice şi agenţi antiagreganţi plachetari (dipiridamol 10 mg/kg/zi, în 3-4 prize zilnic) pe timp îndelungat.

O problemă dificilă terapeutic o constituie ocluzia trombotică a uneia sau mai multor artere coronariene. Terapia antifibrinolitică promptă (cu streptokinază, urokinază), sub controlul unui cardiolog experimentat este recomandată de autorii japonezi, ca şi angioplastia coronariană transluminală şi chiar by pass-ul coronarian!

[1] Tardiv în cursul evoluţiei, eficacitatea tratamentului pe leziunile vasculare este mai mică.

Evoluţia bolii este marcată de apariţia complicaţiilor cardiovasculare, de gradul de severitate şi extensie al acestora, ca şi de precocitatea şi corectitudinea terapiei.

Purpura reumatoidă (purpura Schönlein-Henoch)

Este o afecţiune esenţial pediatrică, interesând ambele sexe, cu maxim de incidenţă între 4 şi 8 ani. Deşi etiologia nu este cunoscută, apariţia purpurei reumatoide este precedată frecvent de o infecţie virală a căilor aeriene superioare sau de expunerea la unele medicamente. Evoluţia bolii se face în pusee, iar prognosticul este – în general – bun; dacă există afectare renală, aceasta determină evoluţia ulterioară şi prognosticul (vezi şi capitolele 11 şi 13).

Tablou clinic. Manifestările cutanate sunt constante şi indispensabile pentru diagnostic. Apar în pusee, cu o durată între 3 şi 30 zile; în aproximativ 10% din cazuri se înregistrează repetitiv. Se prezintă ca purpură palpabilă, nepruriginoasă, având uneori un aspect necrotic şi ulcerativ. Leziunile predomină la nivelul membrelor inferioare, sunt favorizate de ortostatism şi au o dispoziţie simetrică periarticulară (pot fi întâlnite însă şi pe trunchi şi pe membrele superioare). Uneori – în special la copilul mic – erupţia poate avea un aspect urticarian sau eritematos. Angioedemul scalpului şi al extremităţilor poate preceda sau însoţi apariţia manifestărilor cutanate tipice.

Manifestările articulare sunt, de asemenea, foarte frecvente şi constau în artralgii sau artrită. Artrita predomină la membrele inferioare, este fugace şi nu lasă sechele. Tumefacţia este, deseori, periarticulară, difuză şi dureroasă.

Manifestările digestive sunt aproape constante şi sunt reprezentate de dureri abdominale, survenind în crize, cu caracter colicativ, uneori foarte intense, punând probleme de diagnostic diferenţial cu abdomenul acut chirurgical. Greaţa şi vărsăturile acompaniază frecvent sindromul dureros abdominal. Se poate nota diaree – sanguinolentă şi/sau gleroasă – sau constipaţie.

Hemoragiile digestive sunt frecvente, dar cel mai des benigne. Mai rar sunt masive şi grave, caz în care sunt datorate necrozei parietale a segmentelor înalte ale tractului gastrointestinal.

Invaginaţiile intestinale (cel mai frecvent ileo-ileale) sunt, de asemenea, notate, prognosticul lor

fiind bun dacă diagnosticul şi intervenţia terapeutică nu sunt tardive.

Mai rar, manifestările digestive constau în perforaţii intestinale, pancreatită acută, afectare hepatică.

Manifestările renale sunt, de asemenea, caracteristice, dar inconstante. Se observă în special în cursul primelor 3 luni de evoluţie a bolii. Cel mai frecvent este vorba de hematurie microscopică, dar şi de hematurie macroscopică, sindrom nefrotic impur sau insuficienţă renală, cel mai frecvent reversibilă.

Mai rar, evoluţia nefropatiei din purpura reumatoidă se face spre insuficienţă renală cronică (<1% din totalul cazurilor), stadiul de insuficienţă renală cronică terminală necesitând hemodializă sau dializă peritoneală cronică, fiind înregistrat la mai puţin de 0,1% din bolnavi. Se poate nota, de asemenea, hipertensiune arterială, în afara afectării renale.

Există, în general, o bună corelaţie între severitatea manifestărilor renale la debut şi evoluţia ulterioară a nefropatiei.

PBR arată leziuni segmentare şi proliferare mezangială, leziuni proliferative epiteliale difuze cu formare de semilune epiteliale sau necroză ghemului capilar (vasculită necrozantă). În imunofluorescenţă se evidenţiază depozite granulare de IgA şi C3 în mezangiu sau la nivelul capilarelor renale.

Alte localizări ale bolii pot fi neurologice (în special convulsii, hemipareze, mononevrite), cardiace, pulmonare (hemoragii pulmonare) şi scrotale (vasculita vaselor scrotale, cu edem hemoragic şi durere locală).

Tablou biologic. Semnele biologice sunt destul de necaracteristice pentru diagnostic. Testele nespecifice de inflamaţie sunt pozitive, se notează valori crescute ale IgA serice, iar nivelul factorului XIII şi al altor markeri de activare endotelială este crescut în formele severe. CIC au valori crescute, complementul seric este normal sau crescut.

Biopsia cutanată demonstrează un aspect de vasculită leucocitoclazică afectând vasele mici, mediată de IgA (depunere de IgA şi C3 în pereţii vaselor afectate).

Tratament. Se recomandă repausul la pat (evită declanşarea sau agravarea puseelor), hidratare şi tratament simptomatic. Funcţia renală trebuie monitorizată atent, în fiecare puseu fiind posibilă atingerea renală.

Corticoterapia diminuează durerile şi manifestările hemoragice, dar nu influenţează evoluţia puseelor şi nu previne apariţia nefropatiei.

Afectările digestive şi renale necesită tratament specializat.

• **Edemul acut hemoragic.** Constituie forma de purpură reumatoidă caracteristică sugarului şi copilului mic. Se întâlneşte sub vârsta de 2 ani, se caracterizează prin erupţie peteşială dureroasă, echimoze şi edem persistent. Nu există afectare articulară sau viscerală. Durata evoluţiei simptomelor este mai mică de 2 săptămâni, iar recăderile sunt neobişnuite. Terapia este simptomatică, în formele cu manifestări severe putându-se utiliza corticoterapia de scurtă durată. Prognosticul este bun.

Bibliografie selectivă

AESCHLIMANN A., KAHN M.F.: Diagnostic de la périartérite noueuse. Méd. Hyg. 1989; 17(1787):865:873.

ATHREYA B.H.: Vasculitis in children. Pediatr. Clin. North Am. 1995; 42(5):1239-1260.

BACKER J.R.: Immunologic aspects of endocrine diseases. JAMA 1992; 268(20):2899-2904.

BAEHNER R.L.: The phagocytic systems and associated diseases. In Behrman R.E., Kliegman R.M. (eds.): Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 14-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992, p. 563-569.

BOH E.E., MILLIKAN L.E.: Vesiculobullous diseases with prominent immunologic features. JAMA 1992; 268(20): 2893-2898.

CASSIDY J.T.: Systemic Lupus Erythematosus, Juvenile Dermatomyositis, Scleroderma and Vasculitis. In Kelly-Harris-Ruddy-Sledge (eds.): Textbook of Rheumatology, ed. a 4-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1993, p. 1224-1229.

CLAMAN H.N.: The biology of the immune response. JAMA 1992; 268(20):2790-2796.

CONDEMI J.J.: The autoimmune diseases. JAMA 1992; 258(20):2883-2892.

FAUCI A.S.: The vasculitis syndromes. In Isselbacher K.J. şi colab. (eds.): Harrisson's Principles of Internal Medicine, ed. a 13-a. McGraw-Hill Inc., New York, 1994, p. 1670-1679.

FINK J.N., KELLY K.J.: Immunologic aspects of granulomatosis and interstitial lung diseases and of cystic fibrosis. JAMA 1992; 268(20):2875-2881.

FRANK M.M., LAWLEY T.J.: Immune-complex diseases. In Isselbacher K.J. şi colab. (eds.): Harrisson's Principles of Internal Medicine, ed. a 13-a. McGraw-Hill Inc., New York, 1994, p. 1638-1643.

FRIEDLANDER M.H.: Immunologic aspects of diseases of the eye. JAMA 1992; 268(20):2869-2874.

HADDEN J.W., SMITH D.L.: Immunopharmacology, Immunomodulation and Immunotherapy. JAMA 1992; 268(20): 2965-2969.
HAHN B.H.: Systemic lupus erythematosus. In Isselbacher K.J. şi colab. (eds.): Harrisson's Principles of Internal Medicine, ed. a 13-a. McGraw-Hill Inc., New York, 1994, p. 1643-1647.
HAHN B.H.: Mechanisms of Disease: Antibodies to DNA. New Engl. J. Med. 1998; 338(19):1359-1368.
HAYNES F.B., FAUCI A.S.: Cellular and molecular basis of immunity. In Isselbacher K.J. şi colab. (eds.): Harrisson's Principles of Internal Medicine, ed. a 13-a. McGraw-Hill Inc., New York, 1994, p. 1543-1558.
HONG R.: The immunologic system. In Behrman R.E., Kliegman R.M. (eds.): Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 14-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992, p. 545-557.
HUGHES G.R.V.: Lupus erythémateux disseminé. Méd. Hyg. 1989; 47(1787):856-861.
JOHNSTON JR R.B.: Complement and associated diseases. In Behrman R.E., Kliegman R.M. (eds.): Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 14-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992, p. 557-562.
KAHAN A., MENKES C.J., AMOR B.: Diagnostic des sclérodermies. Méd. Hyg. 1989; 47(1787):812-864.
LEDFORD K.D.: Immunologic aspects of cardiovascular disease. JAMA 1992; 268(20):2923-2930.
LEHMAN TH J.A.: A practical guide to systemic lupus erythematosus. Pediatr. Clin. North Am. 1995; 42(5):1223-1238.
MILLS J.A.: Medical Progress. Systemic Lupus Erythematosus. New Engl. J. Med. 1994; 330(26):1871-1879.
NYDEGGER N., BORADORI L.: Apport du laboratoire au diagnostic des collagénoses. Méd. Hyg. 1989; 47(1787):874-880.
OLINESCU A.: Imunologie. Edit. Didactică şi Pedagogică RA, Bucureşti, 1995.
PACHMAN L.M.: Juvenile Dermatomyositis Pathophysiology and Disease Expression. Pediatr. Clin. North Am. 1995; 42(5):1071-1094.
ROSENWASSER L.J., JOSEPH B.Z.: Immunohematologic diseases. JAMA 1992; 268(20):2941-2946.
SCHALLER J.G.: Rheumatic Diseases of Childhood. In Behrman R.E., Kliegman R.M. (eds.): Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 14-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992, p. 610-640.
SHARP C.G.: Mixed connective tissue disease. In Isselbacher K.J. şi colab. (eds.): Harrisson's Principles of Internal Medicine, ed. a 13-a. McGraw-Hill Inc., New York, 1994, p. 1661-1662.
SHULMAN T.S., DE INOCENCIO J., HIRSCH R.: Kawasaki Disease. Pediatr. Clin. North Am. 1995; 42(5):1205-1224.
STROBER W., JAMES ST. P.: The immunopathogenesis of gastrointestinal and hepatobiliary diseases. JAMA 1992; 268(20):2911-2918.
THEOFILOPOULOS A.N.: Autoimmunity. In Stites D.P., Stobo J.D., Wells J.V. (eds.): Basic and Clinical Immunology, ed. a 6-a. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, Los Altos, California, 1987, p. 128-158.
UZIEL Y., MILLER M.L.: Scleroderma in children. Pediatr. Clin. North Am. 1995; 42(5):1171-1198.
ZWEIMAN B., LEVINSON A.J.: Immunologic aspects of neurological and neuromuscular diseases. JAMA 1992; 268(20): 2919-2924.
WILSON C.B.: Immunologic aspects of renal diseases. JAMA 1992; 268(20):2905-2910.

Sindroame vasculitice rare la copil

Stela Gotia, Alina Murgu, Georgiana Russu

Vasculita hipocomplementemică (urticariană)

Descrisă în 1973 de Mc Duffie, este cunoscută şi sub denumirea de urticarie cronică sau sindrom lupoid, mai frecvent la fetiţe.

Etiopatogenia este necunoscută, deşi au fost descrise cazuri cu deficit familial C3, prezenţa unei IgG 7S sub formă de precipitate care se leagă preferenţial de C1q şi asocierea cu HLA-B51. Patogenic corespunde unei boli prin complexe imune.

Histopatologie: aspectul de vasculită leucocitoclazică este întâlnit la 25% cazuri, dar evidenţierea depozitării complexelor imune (CI) în peretele vascular este mai rară (18%). Unele cazuri se complică cu glomerulonefrită membranoproliferativă.

Tablou clinic: urticarie în plăci, pruriginoasă cu distribuţie pe trunchi, faţă, membre superioare, care apare brusc, durează 24-48 ore şi dispare de la centru. Sunt cunoscute şi forme cronice persistente, precum şi cazuri în care apar leziuni purpurice micropapuloase sau vezicule cu conţinut hemoragic. Unele elemente clinice sunt comune cu LES: febră, dureri abdominale +/- sindrom dispeptic, artrită, afectare oculară, nefrită.

Investigaţii: sindrom de inflamaţie nespecific; AAN şi factor reumatoid absenţi; scăderea nivelului seric al CT (complement total) şi fracţiilor C'1 – C'3; crioglobuline absente.

Tratament: răspuns favorabil la corticoterapie; în caz de rezistenţă se asociază imunosupresive citotoxice sau hidroxiclorochin.

Angeita de hipersensibilizare

Este o vasculită leucocitoclazică frecventă la copil (urmând purpurei Schönlein-Henoch).

Etiopatogenia este necunoscută; antigene posibile: medicamente sau infecţii (meningococ, gonococ,

bacili gramnegativi, HIV); mecanismul patogenic principal este reacţia antigen – anticorp (tip I) cu eliberare consecutivă de substanţe vasoactive (serotonină, histamină etc.).

Histopatologie: vasculită a vaselor mici ale dermului cu infiltraţie polinucleară, uneori limfocitară şi prezenţa imunoglobulinelor în peretele vascular.

Tablou clinic: purpură palpabilă sau urticarie; afectare viscerală posibilă.

Investigaţii: caracteristic, scăderea CT şi creşterea CIC(5)S.

Tratament: prednison 2 mg/kg/zi, cu durata maximă de 2 săptămâni. Plasmafereza este considerată tratamentul ideal.

Granulomatoza Wegener

Boala face parte din grupul vasculitelor respiratorii, fiind definită prin triada: leziuni granulomatoase necrozante ale tractului respirator superior şi inferior, glomerulonefrită, vasculită a vaselor mici.

Etiopatogenie: fiind o afecţiune rară, prevalenţa bolii nu este cunoscută cu exactitate; afectează mai frecvent sexul masculin (2:1), din copilărie până la vârsta de adult (incidenţă maximă – vârsta de 45 ani). Etiologia este necunoscută. Mecanismele patogenice posibil implicate (nedemonstrate): hipersensibilizarea şi mecanismul autoimun (anomalii ale răspunsului imun umoral şi/sau celular). S-a demonstrat asocierea cu antigenele HLA–A1, B8 şi DR2 (4.5,8).

Histopatologic, două aspecte sunt caracteristice: vasculita necrozantă (granulomatoasă) şi granuloamele necrozante. Leziunile vasculitice (vase mici şi mijlocii) sunt variate: necroză fibrinoidă segmentară, infiltrat inflamator parietal şi perivascular cu polinucleare şi eozinofile. În stadiul cronic: proliferare endotelială cu grade variate de îngustare a lumenului, fibroză parietală, infiltrat predominant cu macrofage, prezenţa celulelor gigante multinucleate perilezional. Granuloamele se dispun juxtavascular (diametrul – 1 mm), fiind constituite dintr-o zonă necrotică centrală înconjurată de macrofage, celule gigante. Leziunea renală constă în glomerulonefrită proliferativă crescentică.

Tablou clinic: simptome generale (febră, astenie, scădere ponderală), manifestări respiratorii (90%), constând în: afectare sinobronşică, otită, pneumopatii; sindrom nefritic +/- HTA, insuficienţă renală.

Alte manifestări: oculare (conjunctivită, uveită, ulceraţii corneene etc.); nervoase (hemoragie cerebrală, diabet insipid, polineuropatie simetrică).

Investigaţii: sindrom inflamator prezent, trombocitoză, anemie normocromă şi normocitară, hipergamaglobulinemie (IgA şi IgE), crioglobuline, factor reumatoid prezent; valori serice crescute pentru CT, CIC; AAN absenţi; cANCA posibil prezenţi, markeri pentru evoluţia nefavorabilă prin leziune renală.

Prognosticul bolii este rezervat, fiind influenţat de severitatea afectării renale, cerebrale, cardiace.

Evoluţia este progresivă cu perioade de ameliorare relativă sub terapie.

Tratament: prednison (2 mg/kg/zi) asociat cu imunosupresive citotoxice (ciclofosfamidă în pulsterapie i.v. urmată de administrarea orală sau metotrexat, azatioprină, ciclosporină A); rămâne controversată terapia cu cotrimoxazol (antagonist de acid folic, imunosupresiv, antiinflamator). Radioterapia este benefică în forma localizată de boală.

Arterita Takayasu-Onishi (arterita cu celule gigante)

Este definită ca o vasculită cronică obstructivă a aortei şi ramurilor sale principale, precum şi a arterelor periferice de calibru mijlociu. A fost semnalată în 1908 de Takayasu.

Etiopatogenie: afectează predominant sexul feminin la vârsta de 15-30 ani. Etiologia este probabil multifactorială. Au fost implicaţi: factori infecţioşi (streptococ, Treponema pallidum, b. Koch), paraziţi (Strongyloides stercoralis), factori imuni (autoimunitatea), grupele HLA–A10, DR4, B5 şi factorii endocrini (rolul hormonilor estrogeni în inhibarea activităţii enzimelor glicolitice de la nivelul peretelui arterial, cu atrofierea secundară a musculaturii netede).

Histopatologie: este o panarterită cu instalare progresivă (stenoze, anevrisme, anomalii ale aparatului valvular, tromboze, uneori calcificare parietală).

Tablou clinic: simptome generale (febră, scădere ponderală, transpiraţii nocturne), artrită, ocazional semne cutanate (hipodermită nodulară); 65% din copiii afectaţi prezintă insuficienţă cardiacă. În faza tardivă (ocluzivă), simptomatologia clinică este polimorfă, depinzând de sediul şi gravitatea stenozelor arteriale şi de gradul compensării prin circulaţia colaterală, de severitatea HTA, insuficienţei cardiace,

deficitului de puls. În funcţie de localizarea la nivelul aortei s-au descris 4 forme clinice.

Investigaţii: sindromul inflamator este prezent, dar esenţiale pentru diagnostic sunt echocardiografia Doppler, RMN, angiografia standard.

Evoluţia bolii este progresivă, remisiunile spontane fiind excepţionale. Complicaţiile influenţează prognosticul.

Tratament: în faza acută este benefică corticoterapia asociată sau nu cu imunosupresive.

Alte măsuri: tuberculostatice (în cazurile dovedite); agenţi hipotensivi, anticoagulante, cardiotonice. Salicilaţii s-au dovedit utili pentru controlul asupra manifestărilor de tip reumatismal. La copilul de vârstă mare şi în faza de boală inactivă se poate institui corecţia chirurgicală (angioplastie transluminală).

Boala Behçet (BB)

Este o suferinţă multisistemică de etiologie necunoscută, caracterizată prin afectare mucocutanată, oculară, vasculară, articulară, intestinală şi neurologică.

Etiopatogenie: vârsta de debut este variabilă (12–60 ani), predominând la sexul masculin; rară la copil. Are o incidenţă mare în Japonia (1%), Anglia (0,064/10 000 locuitori), S.U.A. (0,02%). Etiologia este necunoscută (posibili implicaţi factori infecţioşi sau imunologici). Agregarea familială şi asocierea cu unele dintre antigenele HLA (-B5, -B6, -B27, -DR2) implică ereditatea.

Histopatologie: infiltratul cu PMN al leziunilor deosebeşte BB de alte vasculite cu complexe imune: în faza cronică apare infiltratul limfoplasmocitar.

Tablou clinic: se descriu 3 forme: incompletă (afte bucale + genitale); fără aftoză (afectare sistemică + hipersensibilizare nespecifică) şi forma completă (ulceraţii bucale, genitale, afectare oculară, cutanată, articulară, digestivă, SNC). La copil manifestările oculare sunt rare (30% cazuri), dar pot să apară simptome mai puţin întâlnite la adult: anevrisme ale arterelor pulmonară, cerebrale, sindromul Budd-Chiari, miozită, citopenii etc.

Investigaţiile evidenţiază inflamaţia şi disfuncţii imunitare umorale/celulare în faza acută a bolii.

Evoluţia afecţiunii este cronică, cu perioade de remisiune şi recădere.

Prognosticul este mai grav la copilul de sex masculin şi în afectarea sistemică, oculară şi/sau neurologică.

Tratament: neprecizat. Se recomandă AINS utile în afectarea articulară; corticoterapia (topică/sistemică) asociată sau nu cu imunosupresive citotoxice (clorambucil) în afectarea neurooculară severă; corticoterapie şi/sau imunosupresive (ciclosporină A 10 mg/kg/zi). Tratamentul cu levamisol aduce beneficii în stomatita aftoasă. Colchicina poate fi asociată imunosupresivelor (1-1,5 mg/zi).

Bibliografie

ADU D. PALL şi colab.: Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. QJM 1997; 90(6): 401-9.

BRADLEY D.J.: Kawasaky disease. The mystery continues. West. J. Med. 1998; 168(1):23-9.

BOLOŞIU H.: Vasculitele sistemice. Edit. ETA, Cluj, 1992.

CASSIDY J.T., PETTY R.E.: Textbook of Pediatric Rheumatology. Saunders Co., 1995, p. 365-442

DILLON M.J.: Vasculitis in Children and Adolescents, Rheumatic Disease. Clin. North Am. 1995; 21:4.

DILLON M.J.: Boala Kawasaki. Med. Update 1999; 2(1):5-9.

FARAH AL. SHUBAILI şi colab.: Behçet's sdr.: a report of 41 patients with emphasis on neurological manifestations. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1998; 64(3):382-4.

GARDNER D.L.: Vasculitis and Vasculopathy. Pathological Basis of the Connective Tissue Diseases, London, 1992, p. 615-63.

GERSONY U.M.: Predicting coronary anevrisms in Kawasaki Disease. Am. J. Cardiol. 1998; 81(9):1162/4.

MORARU E., GOŢIA S. şi colab.: Componenta renală, o realitate în vasculitele prin hipersenibilizare la copil. Congresul Naţional de Nefrologie, Iaşi, Oct. 1997.

IAYNE D.R.W. şi colab.: Treatment of systemic vasculitis with intravenous imunoglobulin. Lancet 1991; 337:1137.

LEAVIT RY.: Polyangeitis overlap syndrome. Am. J. Med. 1986; 81:79.

LEUNG D.Y. şi colab.: Toxic shock syndrome toxin – secreting staphylococcus aureus in Kawasaki syndrome. Lancet 1993; 342:1385-8.

NIANDET P. şi colab.: Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Henoch – Schönlein purpura nephritis. Pediatr. Nephrol. 1998; 12(3):238-43.

YANAGAWA H.: Use of intravenous gamaglobulin for Kawasaki disease: effects on cardiac sequelae. Pediatr. Cardiology, 1997; 18(1):19-23.

Capitolul 16

BOLI NEUROMUSCULARE

DATE GENERALE

Dimitrie Dragomir, Doina Pleşca

Tonusul muscular reprezintă starea de contracţie permanentă a muşchiului în repaus. Tonusul muscular este rezultatul echilibrului între circuitul tonigen şi cel corector, acestea fiind supuse influenţelor de la nivelul trunchiului cerebral, cerebelului, sistemului extrapiramidal şi al scoarţei cerebrale. Elementul fundamental al activităţii tonigene este reflexul miotatic.

Reflexul miotatic (fig. 16.1). Receptorul este fusul neuromuscular situat în paralel cu fibrele muşchiului striat, având o inervaţie motorie (axonii motoneuronului γ din cornul anterior al măduvei spinării) şi o inervaţie senzitivă (dendritele neuronilor din ganglionii spinali ai metamerului corespunzător).

Calea aferentă a reflexului miotatic este reprezentată de axonul neuronului din ganglionul spinal care pătrunde prin rădăcinile posterioare în măduvă şi, prin colaterale reflexe, se termină pe neuronul din cornul anterior al metamerului respectiv.

Calea eferentă este reprezentată de axonii motoneuronilor α din cornul medular anterior al măduvei, care inervează fibrele musculare striate extrafusale. Activitatea fusului muscular este determinată atât de excitarea în cursul întinderii pasive a muşchiului, cât şi de controlul exercitat de motoneuronii γ din cornul medular anterior. Activitatea motoneuronilor γ creşte contracţia fibrelor musculare intrafusale, creşte excitabilitatea fusului neuromuscular, şi implicit creşte tonusul muscular.

Circuitul corector este reprezentat de bucla γ şi de circuitul Renshaw. Bucla γ porneşte din motoneuronii γ, se continuă cu axonii acestora, care inervează fibrele intrafusale, şi se închide la nivelul moto-

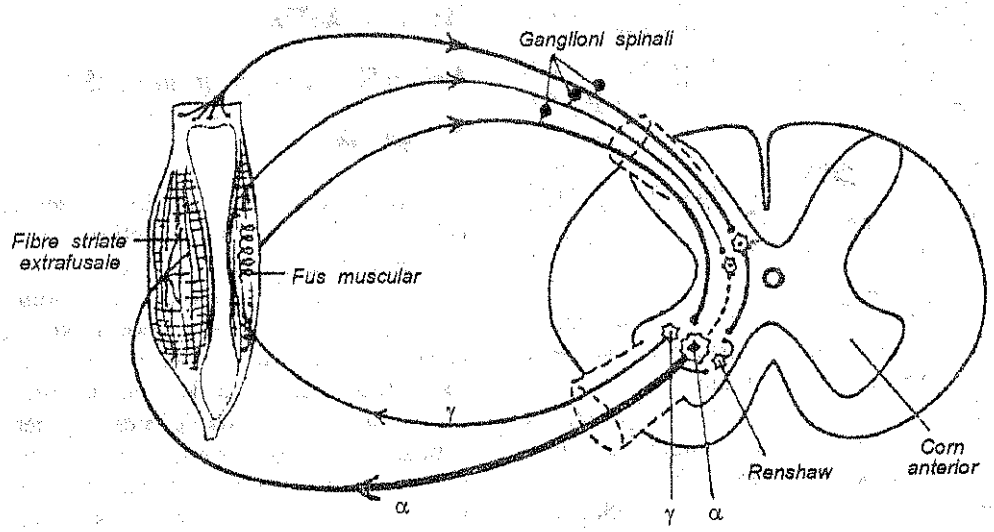


Fig. 16.1. – Schema reflexului de întindere.

neuronilor α prin aferenţe senzitive cu originea în fusul neuromuscular. Rolul fundamental al buclei γ este asigurarea unei reglări optime a contracţiei musculare. Pentru aceasta, odată cu comanda principală pe motoneuronul α, pleacă şi comanda secundară pe motoneuronul γ, care are rolul de a informa despre executarea întocmai a „ordinului" dat. La nivelul centrilor medulari se compară mărimea comandată (de intrare) pe sistemul γ cu mărimea rezultată (de ieşire) pe sistemul α, diferenţa dintre ele fiind „eroarea" între comandă şi realizare. Fusul neuromuscular funcţionează deci ca un comparator care semnalizează măduvei eroarea şi, consecutiv, este trimis un impuls corector, până când fibra extrafusală revine la aceeaşi dimensiune cu cea intrafusală şi astfel fusul se relaxează, moment în care motoneuronul γ nu mai descarcă, pentru că muşchiul s-a contractat conform ordinului şi necesităţii (oând muşchiul se contractă, fusul „tace" şi invers).

În cornul anterior se mai găsesc celule inhibitorii (celulele Renshaw) care, printr-un mecanism de feedback, inhibă descărcările motoneuronilor cornului anterior atunci când acestea sunt prea intense.

Examenul tonusului muscular cuprinde trei aspecte: tonusul de repaus, tonusul postural şi tonusul de acţiune.

Tonusul de repaus se referă la:

- consistenţa muşchiului, apreciată prin palpare şi prin inspecţie (exagerarea reliefului muscular sau etalarea muşchiului, după cum este vorba de hiper- sau hipotonie);
- extensibilitate, cercetată prin mobilitatea pasivă (în caz de hipotonie musculară extensibilitatea este crescută; în hipertonie se întâmpină o rezistenţă crescută);
- pasivitate, testată prin proba de balotare a membrelor (pasivitatea se poate evidenţia şi la examinarea reflexului rotulian).

Tonusul postural se examinează prin cercetarea reflexelor de postură.

Tonusul de acţiune se observă în timpul mişcărilor voluntare. În unele cazuri există o hipotonie în repaus şi o hipertonie în timpul unei acţiuni.

Tulburările tonusului muscular sunt reprezentate de hipotonia musculară şi de hipertonia musculară. Hipotonia musculară poate să apară în diferite circumstanţe: leziunea arcului reflexului miotatic, leziuni cerebeloase, leziuni de neostriat, stadiul iniţial al leziunilor de neuron motor central, după administrarea unor medicamente (diazepam, fenobarbital, substanţe curarizante etc.), în evoluţia unor afecţiuni debilitante (infecţii cronice, boli congenitale de cord, boli pulmonare cronice, boli renale etc.), în cadrul unor boli de nutriţie (rahitism, malnutriţie, scorbut etc.) şi de metabolism (aminoacidopatii, hipercalcemia idiopatică, paralizii periodice familiale etc.), a unor boli endocrine (hipotiroidism, insuficienţă corticosuprarenală cronică) sau a unor boli genetice (trisomia 21, sindromul Turner etc.).

Termenul de boală neuromusculară se referă la anomalii ale unităţii motorii. Unitatea motorie este alcătuită din 4 componente:

- prima componentă este formată din neuronul motor din cornul anterior al măduvei, iar pentru nervii cranieni de neuronii motori din trunchiul cerebral;
- axonul său care împreună cu alţi axoni alcătuiesc nervul periferic;
- joncţiunea neuromusculară;
- toate fibrele musculare inervate de un singur neuron motor.

Bolile unităţii motorii sunt frecvente la copii. Aceste boli neuromusculare pot fi genetic determinate sau nonereditare, congenitale sau dobândite, acute sau cronice şi progresive sau statice.

BOLI ALE NEURONULUI MOTOR DIN CORNUL MEDULAR ANTERIOR

Amiotrofii spinale progresive (ASP)

Date generale

Amiotrofiile spinale progresive reprezintă un grup heterogen de dezordini genetice care apar la sugar sau în copilărie, caracterizate prin degenerare progresivă a neuronilor motori din cornul medular anterior şi, uneori, a neuronilor motori ai trunchiului cerebral şi care se manifestă prin hipotonie marcată. În prezent, acest grup de afecţiuni reprezintă a doua cauză, ca frecvenţă, de dezordine genetică letală care debutează în copilărie, după fibroza chistică. Modul de transmitere genetică este variat (AR, AD sau recesiv X-linkat). Debutul clinic se poate produce la orice vârstă (perioada prenatală, nou-născut, copil, adult). Mecanismele responsabile pentru procesul de

degenerare şi moarte neuronală nu sunt pe deplin cunoscute.

Clasificarea amiotrofiilor spinale (tabelul 16.I) este dificilă. Până în prezent au fost propuse mai multe tipuri de clasificări, dar nici unul dintre ele nu a întrunit acceptul unanim. Majoritatea autorilor clasifică cele mai frecvente forme clinice de amiotrofii spinale progresive, în trei tipuri:

- Tipul I, forma infantilă sau boala Werdnig-Hoffmann, care corespunde formei cu debut precoce.
- Tipul II, sau forma intermediară, care corespunde formei cu debut intermediar (în primul an de viaţă sau mai târziu).
- Tipul III, forma juvenilă, sau boala Kugelberg-Welander, care corespunde formei moderate de boală, cu debut tardiv (între 3 şi 17 ani, în medie în jurul vârstei de 7 ani la băieţi şi 3;5 ani la fete) şi la care hipotonia predomină la musculatura proximală.

TABELUL 16.I

CLASIFICAREA AMIOTROFIILOR SPINALE PROGRESIVE (ASP)

Tipul de boală	*Sindroame*	*Transmitere*
ASP tip I	Boala Werdnig-Hoffmann, forma infantilă	AR
ASP tip II	Forma iiintermediară	AR
ASP tip III	Boala Kugelberg-Welander, forma juvenilă	AR
ASP distală	Tipul Charcot-Marie-Tooth	AR sau AD
Sindromul scapuloperonier neurogen		AD, AR, X-linkat
Sindromul facio-scapulohumeral neurogen		AD
ASP a sugarului şi copilului asociată cu atrofie cerebeloasă	Boala Norman, hipoplazia cerebeloasă amiotrofică	AR
ASP a adultului	Boala Kennedy	AR, AD sau X-linkat

ASP – amiotrofie spinală progresivă. AR – autozomal recesiv. AD – autozomal dominant.

Amiotrofiile spinale progresive (ASP) regrupează mai multe procese patologice distincte, care diferă genetic şi fenotipic. ASP apar ca urmare a unor dezordini genetice localizate la nivelul cromozomului 5 în banda q13 (J. Melki, 1994). Gena care corespunde acestui locus (SMN – „survival motor neurons gene") codifică o proteină alcătuită din 294 aminoacizi (S. Lefèbvre şi colab., 1995). În aproximativ 85-95% din toate tipurile de amiotrofii spinale progresive s-a descoperit, la nivelul genei, o deleţie a exonului 7 (N.R. Rodrigues şi colab., 1996). Studiile întreprinse de J. Melki şi T. Munnich (1996) au permis identificarea deleţiei homozigote a genei SMN la 93% din cazuri, în timp ce, la 5,6% din pacienţi, s-a constatat o „fragmentare" a genei. În cazuri rare, gena nu lipseşte şi nici nu este fragmentată, dar poate prezenta o mutaţie punctiformă la nivelul exonului 7, susţinând ipoteza că gena SMN şi în special exonul 7 sunt responsabile pentru fenotipul amiotrofiilor spinale progresive.

Amiotrofia spinală infantilă tip I (Boala Werdnig-Hoffmann)

Date de genetică. Boala se transmite autozomal recesiv (AR), cu o incidenţă de 1 caz/20 000 nounăscuţi vii. Dezordinile genetice care apar sunt variate: deleţia exonului 7 din gena SMN (la 95% din cazuri), deleţie la nivelul genei NAIP („neuronal apoptosis inhibitory protein") sau deleţii extinse la nivelul regiunii q13 aparţinând cromozomului 5.

Etiopatogenie. Patogenia acestei afecţiuni este complet necunoscută. În trecut, s-a emis ipoteza conform căreia glioza din porţiunea proximală a rădăcinilor spinale anterioare ar favoriza degenerarea secundară a neuronilor motori din cornul medular anterior. Studiile recente au permis lansarea unei ipoteze potrivit căreia toate perturbările care apar se datorează unor dezordini în procesul de apoptoză (moarte celulară programată).

Anatomie patologică. Leziunile anatomopatologice sunt, în mod esenţial, motorii şi medulare. Se constată o degenerare difuză a neuronilor motori de la nivelul cornului medular anterior, îndeosebi la nivelul regiunii cervicale şi lombare. Rădăcinile anterioare sunt atrofiate, cu proliferare glială a părţii lor proximale. În unele cazuri, există o glioză a rădăcinilor posterioare însoţită de degenerescenţă celulară a ganglionilor posteriori.

Leziunile supraspinale (trunchi cerebral, talamus) sunt prezente, ele interesând în mod caracteristic nucleul hipoglos, nucleul facial şi un număr limitat de neuroni din hipotalamus.

La nivelul musculaturii apar modificări structurale importante. Astfel, în microscopia optică se con-

stată o atrofie neurogenă fasciculară (fibre musculare de talie variabilă, regrupate în insule), în timp ce microscopia electronică relevă atingerea predominantă a miofibrilelor cu pierderea filamentelor şi diminuarea numărului de mitocondrii.

Manifestări clinice. Debutul manifestărilor clinice este precoce. Afecţiunea poate debuta din viaţa intrauterină, dovadă fiind diminuarea sau chiar absenţa mişcărilor fetale în perioada ultimului trimestru de sarcină. La naştere, sugarii afectaţi sunt hipotoni şi pot dezvolta insuficienţă respiratorie extrapulmonară prin alterarea dinamicii toracodiafragmatice. La 95% din pacienţi, semnele iniţiale de boală sunt notate după naştere, înaintea vârstei de 4 luni. Sugarii prezintă diminuarea motilităţii spontane şi hipotonie musculară localizată, iniţial, la rădăcina membrelor inferioare cu tendinţa de extindere rapidă şi la membrele superioare. Tabloul clinic caracteristic se constituie progresiv şi rapid, fiind complet în câteva luni (de regulă, înaintea vârstei de 6 luni). El este dominat de un deficit motor bilateral, simetric şi sever. Aspectul membrelor este de la început evocator: sugarul are o poziţie caracteristică „de batracian", cu coapsele în abducţie şi rotaţie externă, braţele în abducţie şi rotaţie internă, iar antebraţele în pronaţie (fig. 16.2). Apare o limitare progresivă a motilităţii spontane.

Examenul clinic confirmă atingerea nervoasă periferică. Paraliziile predomină la rădăcina membrelor, musculatura afectată este atrofiată (adesea este mascată de o adipozitate subcutanată foarte marcată), hipotonia este severă, iar reflexele osteotendinoase sunt abolite. Afectarea axială este la fel de importantă. Când sugarul este manipulat în diferite poziţii, capul este balant. Toracele atrage atenţia prin aspectul său longilin, subţire şi, în caz de respiraţie costală, prezintă excursii diminuate.

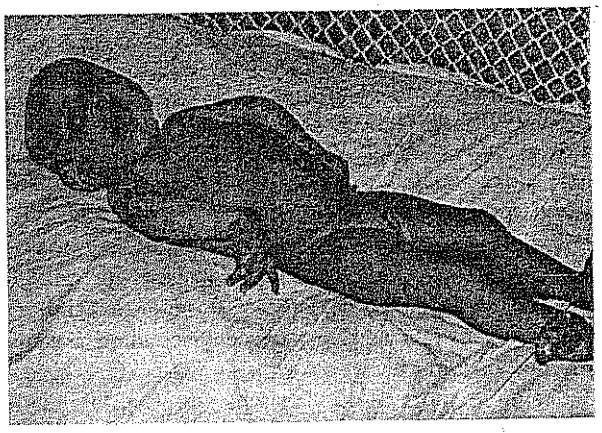


Fig. 16.2 – Boala Werdnig-Hoffmann. Sugar în vârstă de 3 luni. Se remarcă poziţia tipică cu imobilitatea trunchiului şi membrelor. Membrele superioare în pronaţie. Picioarele în poziţie de talus valgus. Atrofiile musculare sunt mascate de ţesut adipos relativ bine reprezentat. (Colecţia IOMC.)

În evoluţie, paralizia muşchilor intercostali şi a muşchilor peretelui abdominal determină un ţipăt slab, tuse dificilă şi ineficientă, anomalii ale cineticii respiratorii active. În inspir, peretele toracic, în loc să se destindă, se deprimă din cauza paraliziei muşchilor intercostali, iar peretele abdominal bombează excesiv sub presiunea diafragmatică din cauza paraliziei muşchilor abdominali. Mecanica respiratorie se realizează aproape în totalitate cu ajutorul muşchiului diafragm, care este cruţat până în stadiile tardive de boală. Se constată relativ frecvent curburi anormale ale coloanei vertebrale şi deformări toracice, urmare a paraliziilor muşchilor vertebrali; alte deformări scheletice, datorită interesării în grade diferite a grupelor musculare antagoniste; poziţii vicioase în articulaţiile membrelor. Musculatura hipotrofiată prezintă fasciculaţii, care însă, în perioada de sugar, datorită ţesutului celular subcutanat bogat, pot fi mascate. Totdeauna fibrilaţiile sunt vizibile la nivelul musculaturii limbii.

În stadiile tardive se instalează tulburări în teritoriul nucleilor bulbari. La 25% din pacienţi apare o atrofie linguală care traduce afectarea perechii a XII-a. Se mai observă o diplegie facială discretă sau moderată prin afectarea perechii VII, cu toate că faciesul rămâne expresiv o bună parte din timpul evoluţiei bolii. Inconstant, pot apărea tulburări de deglutiţie, fonaţie şi respiraţie.

Restul examenului clinic este normal, nu există tulburări senzitive şi sfincteriene, nu există afectare psihică.

Investigaţii paraclinice. Cuprind cercetarea enzimelor musculare, EMG, viteza de conducere nervoasă, biopsia musculară şi testul de diagnostic.

- Nivelul seric al enzimelor musculare (CPK)[1] este, de obicei, normal, deşi el poate fi moderat crescut la sugarii care au o formă rapid progresivă de boală;
- Electromiograma (EMG) prezintă un traseu neurogen care se caracterizează prin frecvente potenţiale de fibrilaţie, potenţiale polifazice de grup, reduce-

[1] CPK – creatin fosfokinază.

rea aspectului interferenţial şi creşterea amplitudinii şi duratei potenţialului de acţiune musculară;

• Viteza de conducere este normală, cu excepţia formelor severe în care aceasta diminuează datorită afectării, în mod preferenţial, a neuronilor motori de calibru mare, care sunt cei mai mielinizaţi şi a căror viteză de conducere este cea mai mare.

• Biposia musculară pune în evidenţă un aspect de atrofie neurogenă (fibre musculare în variate stadii de degenerare risipite la întâmplare, adesea înmănunchiate în grupe ce alternează cu pachete de fibre normale sau chiar hipertrofiate).

• În prezent sunt posibile studii de genetică moleculară cu cartografierea ADN-ului genomic de la nivelul cromozomului 5. Screening-ul ADN-ului se realizează printr-o reacţie de amplificare polimerazică în lanţ (Van der Steege şi colab., 1995). Prin această tehnică se evidenţiază deleţia exonului 7 din gena SMN. Este un test larg utilizat, dar care poate să fie negativ la 2% dintre pacienţii afectaţi care au anomalii diferite ale ADN-ului (F.L. Raymond şi colab., 1997).

Evoluţie şi prognostic. Prognosticul este infaust. În 95% din cazuri, decesul survine în primele 18 luni de viaţă şi la 60% înainte de 1 an. Cauza cea mai frecventă o reprezintă infecţiile respiratorii severe, recidivante, consecinţă a imobilizării prelungite şi a paraliziei musculaturii respiratorii.

Principii de tratament. Tratamentul este simptomatic şi vizează:

• tratarea infecţiilor respiratorii cu antibiotice cu spectru larg, sistematic, în asociere cu kinetoterapie;

• prevenirea sau tratarea deformărilor osoase determinate de retracţiile tendinoase;

• limitarea pe cât posibil a insuficienţei respiratorii prin îngrijirea precoce a scoliozei, kinetoterapie respiratorie, respiraţie asistată.

Amiotrofia spinală progresivă tip II

Este cunoscută sub denumirea de forma intermediară de amiotrofie spinală progresivă.

Manifestări clinice. Debutul este insidios, manifestările clinice apar între 6 şi 12 luni, în rare cazuri pot fi prezente de la 3 luni, deci se poate intrica cu boala Werdnig-Hoffmann. Hipotonia interesează musculatura proximală a membrelor inferioare, musculatura distală fiind puţin afectată.

Boala evoluează progresiv, tabloul clinic sugestiv constituindu-se către vârsta de 2 ani. Deficitul motor care se constituie este asemănător formei infantile de amiotrofie spinală progresivă (tipul I), dar nu are aceeaşi gravitate.

În ansamblu, deficitul este cu atât mai moderat, cu cât debutul se produce la o vârstă mai mare. În formele cu debut între 6 şi 12 luni, sugarul pierde din achiziţii, astfel postura în şezut dispare, iar mersul nu este dobândit. În formele cu debut tardiv, statul în şezut este conservat, mersul poate fi dobândit sau conservat, dar există o hipotonie musculară care predomină la rădăcina membrelor şi care antrenează dificultăţi de trecere de la poziţia culcat la poziţia „în şezut" şi apoi în picioare, precum şi la urcarea scărilor.

La aproximativ 50% din cazuri, se constată afectarea musculaturii intercostale. Ea este redusă şi apare tardiv în evoluţia bolii. În cursul copilăriei, contracturile favorizează apariţia unor deformări osteoarticulare (cifoscolioză, lordoză) importante care afectează dinamica respiratorie (fig. 16.3). La unii pacienţi se mai notează: fasciculaţii şi atrofie a limbii, tremurături discrete, intermitente, neregulate, de amplitudine redusă, localizate la nivelul membrelor superioare. Intelectul este normal.

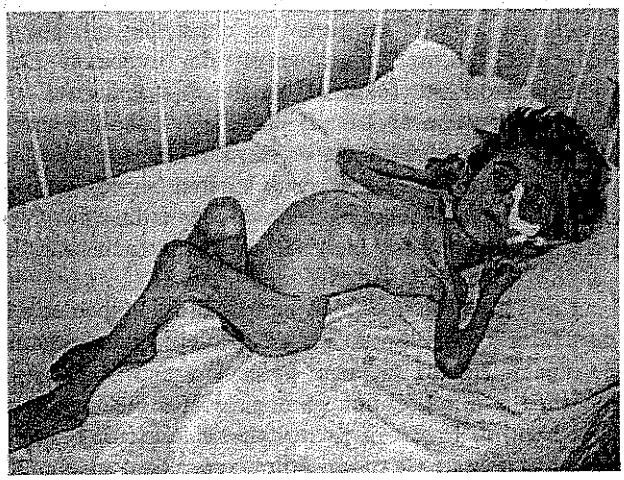


Fig. 16.3 – Amiotrofie spinală progresivă tip II. Se remarcă scolioza, lordoza, modificările toracice, atrofii musculare generalizate, inclusiv ale muşchilor intercostali. (Colecţia IOMC.)

Evoluţie şi prognostic. Prognosticul acestei forme rămâne rezervat. Retracţiile tendinoase sunt la originea deformărilor osteoarticulare agravând prognosticul funcţional. Insuficienţa respiratorie determinată de paraliziile musculaturii intercostale şi de cifoscolioză imprimă acestor bolnavi o mare susceptibilitate la infecţii respiratorii. Uneori, în evoluţia bolii

se poate înregistra o stabilizare în progresia hipotoniei musculare pentru o perioadă de luni sau ani de zile. Cu toate acestea, afecţiunea continuă să progreseze lent, decesul survenind la orice vârstă prin insuficienţă respiratorie sau insuficienţă cardiorespiratorie. Rata de supravieţuire variază de la unul până la câţiva ani, dar in extremis se poate ajunge la supravieţuiri de până la 30 ani.

Amiotrofia spinală progresivă tip III (boala Kugelberg-Welander)

Şi această formă clinică se transmite autozomal recesiv, deşi îmbolnăvirile „sporadice" şi „familiale" au fost găsite în numeroase cazuri. Ambele sexe sunt afectate în mod egal.

Manifestări clinice. Vârsta de debut a bolii prezintă un vârf în mica copilărie (în medie la 7 ani la băieţi şi la 3,5 ani la fete), întinzându-se însă până în perioada adultă. Debutul este marcat de tulburări discrete: retard al mersului, dificultăţi în alergare, urcare sau coborârea scărilor, în ridicarea din poziţia pe „vine". Progresiv se constituie un tablou mai mult sau mai puţin sever, dar evocator. Deficitul motor este bilateral, simetric şi realizează un tablou pseudomiopatic. Hipotonia musculară predomină la nivelul rădăcinii membrelor inferioare şi din acest motiv mersul este legănat şi copilul nu poate alerga. Pentru a trece din poziţia culcat la poziţia verticală este necesar să se ajute cu mâinile (semnul Gowers).

Examenul clinic evidenţiază atrofii, în special ale muşchilor coapselor şi feselor. Moleţii sunt indemni de obicei. Uneori se poate observa o masivă pseudohipertrofie a muşchilor gambei. Reflexele rotuliene sunt abolite. Frecvent se descoperă fasciculaţii musculare. Afectarea extremităţilor superioare este mult mai puţin importantă, apare tardiv şi interesează în mod caracteristic centura scapulară. Poate să apară o afectare a nervilor cranieni motori: deficit moderat al muşchilor sternocleidomastoidieni (prin afectarea neuronilor de origine ai rădăcinii medulare a perechii XI), fasciculaţii şi atrofie lingual (afectarea nucleilor perechii XII), oftalmoplegie congenitală sau progresivă (Oka A. şi colab., 1995). Uneori, se observă tremurături fine ale mâinilor, care se datorează unei imperfecte sincronizări a mişcărilor ca urmare a reducerii numărului de unităţi motorii. Tulburările senzitive şi sfincteriene sunt absente, intelectul este normal.

Investigaţii paraclinice:

- EMG pune în evidenţă o reducere a numărului de descărcări înregistrate, a căror amplitudine este crescută, iar durata este alungită. Aşa se ajunge la descărcări polifazice de fasciculaţie şi la potenţiale de fibrilaţie.
- Viteza de conducere este normală.
- Biopsia musculară (nu este totdeauna necesară) arată un aspect de atrofie neurogenă la care se asociază leziuni de tip miogen şi o supraîncărcare glicogenică (independentă de glicogenoze).
- Nivelul seric al enzimelor musculare (aldolaza, CPK, TGP, TGO) poate fi crescut, uneori la valori importante, ceea ce face dificil diagnosticul diferenţial între tipul III de amiotrofie şi distrofiile musculare.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia este lent progresivă, uneori cu perioade de ameliorare atribuite apariţiei unei hipertrofii musculare compensatorii, observată mai ales la băieţi, care ar putea orienta diagnosticul către o miopatie, cu atât mai mult cu cât nivelul seric al enzimelor musculare este crescut. Perioadele de progresie a bolii alternează cu lungi perioade de staţionare, ceea ce permite bolnavului o viaţă aproape normală, cu condiţia evitării activităţilor mai dificile (alergat, sărit, urcatul scărilor etc.). Alteori, evoluţia afecţiunii poate să fie severă, cu constituirea unui deficit motor important care va impune folosirea scaunului cu rotile, va determina retracţii tendinoase şi/sau luxaţie de şold sau o scolioză care va deteriora dinamica respiratorie cu toate că muşchii intercostali sunt indemni.

Principii de tratament. Reeducarea motorie permite dezvoltarea musculaturii sănătoase şi se opune apariţiei de retracţii tendinoase. Tratamentul ortopedic vizează prevenirea apariţiei unei scolioze sau tratamentul corect al acesteia, pentru a se reduce la minimum o eventuală interesare respiratorie. Complicaţiile ortopedice pot fi limitate prin fizioterapie şi chirurgie ortopedică.

Forme clinice particulare de amiotrofii spinale progresive

Formele clinice particulare de ASP sunt boli extrem de rar întâlnite. Dintre acestea menţionăm: forma cu artrogripoză congenitală (de la naştere se constată

redori articulare şi fracturi), forme cu hipoplazie cerebeloasă sau atrofie optică (debutează lent progresiv de la naştere, adesea asociind retard mental), forme cu neuropatie periferică demielinizantă, forme acute distale.

Alte boli ale neuronului motor

Bolile care afectează neuronii motori din cornul medular anterior, altele decât amiotrofiile spinale progresive, sunt extrem de rare în patologia copilului.

Poliomielita continuă să reprezinte principala cauză acută de hipotonie musculară care apare în copilărie.

Alte infecţii cu enterovirusuri, cum ar fi infecţia cu virusuri Coxsackie sau ECHO, pot produce o afectare acută a neuronilor motori, cu constituirea unui tablou clinic similar celui din poliomielită. Testele serologice pentru evidenţierea anticorpilor antivirali şi culturile din LCR permit confirmarea diagnosticului etiologic.

Excepţional, la copil au fost descrise cazuri de scleroză spinală amiotrofică (forma juvenilă). În contrast cu amiotrofiile spinale progresive, în această afecţiune se produce o pierdere progresivă a neuronilor motori centrali (neuronii din nucleii nervilor cranieni bulbopontini, fasciculele piramidale) şi periferici (neuronii motori din regiunea cervicală), cu constituirea unui tablou clinic sugestiv (sindrom piramidal asociat cu sindrom de afectare a cornului medular anterior).

Sindroamele Pena-Shokeir şi Marden-Walker reprezintă entităţi clinice caracterizate prin degenerare progresivă a neuronilor motori, artrogripoză severă şi malformaţii viscerale multiple.

Afectarea neuronilor motori este întâlnită în unele boli de metabolism. Dintre acestea menţionăm: gangliozidozele (boala Tay-Sachs), lipofuscinozele (boala Batten) şi glicogenozele (tipul II sau boala Pompe).

AFECŢIUNI ALE NERVILOR PERIFERICI

În copilărie, cele mai frecvente afecţiuni ale rădăcinilor şi/sau trunchiurilor nervoase se produc prin neuropatii ereditare senzitivo-motorii (Hagberg B. şi colab., 1990). Dintre neuropatiile dobândite, cea mai frecventă este poliradiculonevrita inflamatorie demielinizantă sau sindromul Guillain-Barré.

Neuropatii senzitivo-motorii ereditare (NSME)

Sunt cele mai frecvente boli degenerative progresive ale sistemului nervos periferic, reprezentând aproximativ 40% din neuropatiile cronice ale copilăriei (Ouvrier R.A., 1992). Demielinizarea şi/sau degenerarea axonală determină o amiotrofie paralitică care predomină distal, interesând în mod deosebit membrele inferioare (paralizii sau pareze simetrice, cu amiotrofii, hipotonie, abolirea reflexelor). Tabloul clinic este dominat de afectarea componentei motorii, dar implicarea senzitivă şi neurovegetativă devin evidente în cursul evoluţiei afecţiunilor.

Progresele înregistrate în genetica moleculară au permis un nou sistem de clasificare a neuropatiilor senzitivo-motorii ereditare (tabelul 16.II).

Neuropatia senzitivo-motorie ereditară tip I (boala Charcot-Marie)

Această varietate corespunde afecţiunii descrise de Charcot, Marie şi Tooth. Este o afecţiune heredo-familială, constând în leziuni degenerative ale nervilor periferici, caracterizată prin atrofii distale, cu debut de obicei peronier, la vârsta copilăriei. Boala reprezintă 51% din cazurile pediatrice de neuropatie periferică ereditară, prevalenţa fiind de 3,8 cazuri/100 000 locuitori.

Etiopatogenie. Modul de transmitere al bolii este diferit: dominant, recesiv legat de sex şi autozomal recesiv. Anomalia genetică a fost identificată la nivelul cromozomului 17p11.2. La acest nivel are loc o duplicaţie sau o mutaţie punctiformă a unei gene care codifică sinteza proteinei PMP 22 („peripheral myelin protein"). În câteva familii, boala s-a produs ca urmare a unor mutaţii ale altei gene care codifică o proteină denumită proteina Po (CMT 1B). Această genă aparţine cromozomului 1q21-q23 (Harding A.E., 1995). În aproximativ 10% din cazuri, NSME tip I poate să fie transmisă X-linkat ca urmare a unui defect localizat pe braţul lung al cromozomului Xq13.1. Mutaţiile apar la nivelul unei gene care codifică o proteină joncţională – connexina 32 (Bergoffen J. şi colab., 1993; Bone L.J., şi colab., 1995).

TABELUL 16.II

CLASIFICAREA NEUROPATIILOR SENZITIVO-MOTORII EREDITARE (după Gabreëls-Festen et al. 1993; Harding, 1995)

Tipul de boală	*Transmiterea*
Tipul I (hipertrofic, demielinizant, remielinizant, cu viteză de conducere nervoasă redusă)	
• CMT 1A (duplicaţie sau mutaţie la nivelul cromozomului 17p11.2, interesând gena care codifică proteina PMP 22)	AD
• CMT 1B (anomalie a cromozomului 1q21-23, interesând gena care codifică proteina Po)	AD
• CMT 1C (fără afectarea cromozomului 1 sau 17)	AD
• Tipurile autozomal recesive (CMT 4)	AR
Tipul II (neuronal, cu viteză de conducere nervoasă normală sau diminuată)	
• Tipul clasic (anomalie a cromozomului 1p36)	AD
• Tipul autozomal recesiv	AR
• Forma severă a copilului	AR sau AD
Tipul III (hipertrofic cu hipomielinizare)	AR sau Sporadic
• Tipul amielinic	
• Tipul clasic care asociază aspectul de „bulb de ceapă" al nervului	
Formele X-linkate (CMT X)	
• Forma intermediară (anomalie localizată pe cromozomul Xp13.1 - deleţii, mutaţii sau inserţii la nivelul genei care codifică connexina 32)	XD
• Forma axonală (mutaţii la nivelul cromozomului Xp22.2)	XR
• Forma care asociază retard mental şi surditate (mutaţii ale cromozomului Xq26)	XR
Forme complexe	
• cu spasticitate (tipul V)	AD
• cu atrofie optică (tipul VI)	AR
• cu surditate (tipul VII)	AR?
• cu retinită pigmentară (tipul VIII)	AR?

CMT – Charcot-Marie-Tooth. AD – autozomal recesiv. AR – autozomal recesiv. XD – X-linkat dominant. XR – X-linkat recesiv. S – sporadic.

Anatomie patologică. Leziunile anatomopatologice se localizează la nivelul nervilor periferici, în rădăcinile cordoanelor posterioare şi în celulele din coarnele anterioare. Aceste leziuni realizează aspectul de nevrită hipertrofică primitivă (reducerea numărului de fibre mielinizate, dispoziţie în „bulb de ceapă" a citoplasmei celulelor Schwann în jurul axonului, exces de ţesut conjunctiv interstiţial, degenerescenţă axonală). În muşchi, alături de atrofia în câmpuri delimitate tipic neurogen, se observă şi porţiuni unde fibrele lezate sunt mai puţin sistematizate şi oarecum răspândite între fibre normale şi fibre hipertrofiate, ca în miopatii.

Manifestări clinice. Debutul are loc la orice vârstă, cel mai adesea între 5-15 ani, dar se poate produce foarte precoce (nou-născut, sugar) sau după 50 ani. Semnele revelatoare sunt deformarea progresivă a picioarelor, având drept consecinţă piciorul scobit bilateral („pes cavus") şi tulburările de mers.

Clinic, patognomonică este neuropatia periferică senzitivo-motorie a membrelor, care se manifestă printr-o atrofie progresivă a muşchilor gambei, în special a muşchilor peronieri. De la un nivel în sus, fie deasupra genunchiului, fie din treimea mijlocie a coapsei, musculatura redevine brusc normală, ceea ce dă aspectul de „picior de cocoş", cu extremitatea proximală normală şi extremitatea distală atrofiată. Acelaşi aspect de „atrofie în manşetă" se observă şi la membrele superioare, unde atrofia începe, de obicei, mai târziu, sub forma unei atrofii de tip Duchenne. Atrofiile musculare duc la deformări ale piciorului sau mâinii. Tulburările motorii funcţionale contrastează cu intensitatea atrofiilor, fiind deseori neaşteptat de mici.

Examenul clinic evidenţiază o afectare bilaterală şi simetrică. Deficitul forţei musculare este proporţional cu amiotrofia. Mersul este posibil pentru mulţi ani, cu stepare şi cu extensia spontană a halucelui, în timp ce mersul pe călcâi este imposibil din cauza deficitului la nivelul musculaturii de la nivelul lojei anterioare externe. Reflexele osteotendinoase sunt diminuate sau abolite. Tulburările de sensibilitate sunt prezente, dar nu accentuate. Tulburările vasomotorii se întâlnesc frecvent: cianoză, hipo- sau hipersudoraţie, hipotermie cutanată. Rareori se observă fibrilaţii musculare, dar de intensitate redusă. Tulburările sfincteriene sunt rare. Nervii cranieni sunt excepţional afectaţi. Intelectul nu este modificat.

Investigaţii paraclinice:

• În 50% din cazuri, examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) permite evidenţierea unei proteinorahii importante.

• Electromiograma decelează rarefierea unităţilor motorii în cursul contracţiei voluntare maxime, alungirea duratei potenţialelor de acţiune, creşterea amplitudinii, uneori fibrilaţii. Cel mai frecvent există o reacţie de degenerare, iar cronaxia este considerabil alungită în mod obişnuit.

• Viteza de conducere nervoasă motorie şi senzitivă este semnificativ redusă (valorile normale sunt cuprinse între 40-80 m/s; la aceşti pacienţi valorile pot fi reduse la 50%).

• Potenţialele evocate senzitive au o latenţă prelungită; în 50% din cazuri, conducerea potenţialelor evocate vizuale este încetinită în absenţa tulburărilor de vedere.

• Enzimele musculare sunt normale.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia este lent progresivă. Mult timp bolnavul are doar un uşor handicap motor. Uneori, se observă agravări rapide cu prilejul unor eforturi fizice prelungite, al pubertăţii, al creşterii sau cu ocazia unei afecţiuni intercurente. Pacienţii pot atinge o durată de viaţă normală. Complicaţii nu se cunosc.

Tratament. Nu se cunoaşte o terapie specifică. Se folosesc mijloace ortopedice şi tehnici de reabilitare neuromotorie. Uneori, în cazurile cu deteriorare motorie rapidă se folosesc cure scurte de corticosteroizi (Dyck P.L. şi colab., 1993).

Neuropatia senzitivo-motorie ereditară tip II (tipul axonal)

Reprezintă aproximativ 5% din cazurile pediatrice de neuropatie periferică ereditară. Afecţiunea se transmite cel mai frecvent AD, uneori însă şi AR; există un număr redus de cazuri la care boala apare prin mutaţii „de novo". Anomalia genetică este localizată la nivelul cromozomului 1p35-36 (Ben Othmane şi colab., 1993). Există cazuri la care anomalia genetică a fost observată pe cromozomul 8q. Pacienţii la care afecţiunea s-a transmis X-linkat au anomalii genetice pe cromozomul Xp22.2.

Această boală este clinic similară cu NSME tip I, dar debutul simptomatologiei este tardiv, ritmul progresiei deficitului motor este lent, iar tulburările de mers sunt reduse. Acest tip se poate asocia cu o nefropatie glomerulară, ca o consecinţă a unei hialinoscleroze segmentare şi/sau focale.

Neuropatia senzitivo-motorie ereditară tip III (boala Déjerine-Sottas, nevrita interstiţială hipertrofică)

Afecţiunea se consideră că este o variantă clinico-evolutivă a bolii Charcot-Marie-Tooth, particulară prin modelul de transmitere AR şi nu AD, prin debutul său precoce (uneori neonatal), prin evoluţia rapid progresivă. Anomalia genetică este similară cu cea care apare în NSME tip I, adică la nivelul cromozomului 17p11.2. Deosebirile clinice şi anatomopatologice sunt, din acest motiv, variante fenotipice ale aceleiaşi boli, analog situaţiei întâlnite între distrofia progresivă Duchenne şi distrofia Becker.

Manifestări clinice. Afecţiunea debutează precoce, cel mai adesea în primul an de viaţă. Neuropatia periferică a membrelor realizează un tablou clinic asemănător cu cel din boala Charcot-Marie-Tooth, dar în ansamblu mult mai sever. Deficitul motor predomină la extremitatea distală. Bolnavii prezintă un retard al achiziţiilor motorii, mai ales în ceea ce priveşte mersul, frecvent au ataxie, nu pot să alerge sau să sară.

La *examenul clinic* se pot palpa traiectele nervilor care pot fi hipertrofiate (nervul cubital, sciatic popliteu extern, median etc.). Tulburările de sensibilitate sunt frecvente şi se accentuează progresiv.

În evoluţie, se notează apariţia tulburărilor vasomotorii (cianoză, hipersudoraţie, hipotermie cutanată). În 35% din cazuri se constată deformări osteoarticulare (cifoscolioză, picior scobit). Locomoţia este compromisă, de obicei, înainte de adolescenţă. Anomaliile oculare (mioză, inegalitate pupilară, abolirea reflexului fotomotor, nistagmus) sunt obişnuite.

Biopsia de nerv relevă un aspect sugestiv de demielinizare nervoasă („bulb de ceapă"). Conducerea nervoasă este sever diminuată (sub 10 m/s).

Evoluţie şi prognostic. Boala evoluează rapid progresiv, cu puseuri de agravare, urmate de remisiuni parţiale. Prognosticul tardiv este rezervat. Moartea survine prin afecţiuni intercurente de obicei în adolescenţă.

Neuropatia congenitală hipomielinizantă

Este o afecţiune caracterizată prin lipsa mielinizării normale a nervilor periferici motori şi senzitivi. Unii autori (Harati Y. şi colab., 1985) consideră că boala reprezintă o formă particulară de NSME tip III. Cel mai frecvent, apare sporadic, dar există cazuri familiale în care afecţiunea s-a transmis AR. Biopsia de nerv conferă un aspect caracterizat prin hipo- sau demielinizarea fibrelor nervoase ca urmare a tulburărilor de depozitare ale mielinei (Peudenier S. şi colab., 1993).

Manifestări clinice. Boala debutează de la naştere cu hipotonie importantă şi areflexie. În 50% din cazuri, în perioada neonatală se constată artrogripoză. Afectarea motorie periferică realizează o hipotonie distală, severă, localizată la membre, însoţită de amiotrofie şi areflexie osteotendinoasă.

În evoluţie, apar tulburări ale sensibilităţii profunde şi vibratorii. Sensibilitatea superficială este normală. Inconstant, pot apărea semne clinice de afectare a nervilor cranieni.

Boala realizează un tablou clinic asemănător cu amiotrofia spinală Werdnig-Hoffmann, cu care adesea se poate confunda.

Investigaţii paraclinice. Proteinorahia la examenul LCR, scăderea semnificativă a vitezei de conducere a fibrelor nervoase, demielinizarea sau hipomielinizarea fibrelor nervoase la biopsia de nerv tranşează diagnosticul.

Evoluţie. Afecţiunea evoluează către un handicap motor sever. Decesul survine precoce (sugar, copil) prin infecţii pulmonare severe.

Neuropatia cu axoni giganţi

Este o boală rară care se transmite AR şi care debutează în copilărie ca o neuropatie periferică progresivă.

Manifestări clinice. Debutul este precoce, în primul an de viaţă, prin apariţia unui deficit motor însoţit de areflexie. Tabloul clinic asociază neuropatie periferică senzitivo-motorie care evoluează progresiv şi anomalii ale părului (păr scurt, creţ, cenuşiu sau roşcat).

Pe durata evoluţiei bolii se constată: ataxie, retard psihomotor, semne de afectare a nervilor cranieni (paralizie facială, ptoză bilaterală, oftalmoplegie, nistagmus, tulburări de deglutiţie), deformări osoase (scolioză). Tulburările senzitive sunt inconstante.

Evoluţia bolii este progresivă, cu accentuarea deficitului motor. Unii bolnavi pot păstra o oarecare motilitate la vârsta de 17 ani, în timp ce alţii sunt imobilizaţi în cărucior înainte de 10 ani.

Atât la nivelul SNC, cât şi la nivelul SNP, se constată că axonii prezintă dilataţii focale pline cu neurofilamente, rupturi ale tecii de mielină şi o proliferare a celulelor Schwann „în bulb de ceapă". Modificările anatomopatologice care apar sunt consecinţa unei tulburări generalizate de formare a microfilamentelor citoplasmatice atât la nivelul celulelor nervoase, cât şi în cele somatice, probabil prin anomalia unei proteine (Treiber-Held S. şi colab., 1994).

Neuropatii senzitive şi autonome ereditare

Neuropatiile periferice senzitive ereditare sunt excepţionale la copil. P.J. Dyck (1984) a propus clasificarea acestor neuropatii în patru tipuri:

- Neuropatia senzitivă şi autonomă ereditară tip I (neuropatia senzitivă radiculară, acropatia ulceromutilantă).
- Neuropatia senzitivă şi autonomă ereditară tip II (neuropatia senzitivă congenitală).
- Neuropatia senzitivă şi autonomă ereditară tip III (disautonomia familială, boala Riley-Day).
- Neuropatia senzitivă şi autonomă ereditară tip IV (neuropatia senzitivă congenitală cu anhidroză).

Cea mai frecventă formă de neuropatie senzitivă ereditară întâlnită este tipul III, respectiv disautonomia familială Riley-Day.

Disautonomia familială (boala Riley-Day)

Boala afectează evreii originari din Europa de Est, având la aceştia o incidenţă de 1 caz la 10000 nou-născuţi vii şi o frecvenţă a purtătorilor de genă de 1/50. Afecţiunea se transmite AR, anomalia genetică fiind localizată pe cromozomul 9q31-33.

Anatomopatologic, se observă leziuni care interesează sistemul nervos autonom şi funcţiile vieţii de relaţie ale sistemului nervos. Ganglionii simpatici şi parasimpatici sunt hipoplazici, iar neuronii din rădăcinile posterioare sunt reduşi. Fibre nemielinizate şi fibrele mielinizate aparţinând nervilor periferici sunt reduse, fibrele catecolaminice lipsesc. În plus, se mai constată hipoplazia zonei Lissauer, demielinizarea coloanelor dorsale, leziuni degenerative ale substanţei reticulare din trunchiul cerebral. Substanţa P (polipeptid cu 11 aminoacizi implicat în transmiterea stimulilor dureroşi), dozată prin imunoreacţie, se găseşte în cantitate redusă în substanţa gelatinoasă a lui Rolando.

Manifestările clinice: debutează precoce. Nou-născutul este hipoton, prezintă tulburări de supt, de deglutiţie, ţipăt stins, vărsături cu caracter ciclic. Dilataţia esofagiană şi tulburările motilităţii gastrice sunt prezente la majoritatea pacienţilor. Tulburările de

alimentaţie reprezintă simptomele majore ale acestor copii. Pneumoniile de aspiraţie sunt frecvente. În timp, se constituie un retard staturoponderal important. În 87% din cazuri se constată absenţa sau scăderea importantă a secreţiei lacrimale şi anestezie corneană. Ocluzia oculară incompletă pe perioada somnului favorizează apariţia de blefarite cronice, keratite şi ulceraţii corneene.

Aproximativ 75% din pacienţi au retard în achiziţiile psihomotorii, mers instabil cu baza largă de susţinere, tulburări de coordonare, crize de convulsii, insensibilitate congenitală la durere (Axelrod F.B. şi colab., 1981), diminuarea gustului.

Tulburările reglării vasomotorii sunt frecvente. Există instabilitate a tensiunii arteriale: pusee de HTA declanşate de emoţii sau excitaţii minime, perioade de hipotensiune ortostatică, mai ales în diastolă, cu sincope. În cursul emoţiilor, alimentaţiei sau fără un motiv, bolnavii pot prezenta eritem fugace sau erupţii maculare tranzitorii. Uneori apar episoade de hipotermie sau hipertermie cu evoluţie prelungită. Extremităţile sunt reci, cianotice, în timp ce la nivelul trunchiului şi capului există hipersudoraţie.

Anomaliile scheletice se constituie în timp. Scolioza afectează 90% din pacienţi, putându-se complica cu cifoză, deformările rezultate determinând o alterare a dinamicii respiratorii. Fracturile se întâlnesc la 30% din cazuri. Ele apar ca urmare a insensibilităţii la durere.

Criteriile clasice de diagnostic pozitiv includ: reducerea secreţiei lacrimale, diminuarea sau abolirea reflexelor osteotendinoase, absenţa papilelor fungiforme linguale. În prezent, s-a convenit ca aceste criterii să fie completate cu alte anomalii constante: absenţa reflexului cornean, insensibilitate congenitală la durere, labilitate emoţională, tulburări ale reglării vasomotorii, hipersudoraţie, dificultăţi de alimentaţie.

Investigaţiile paraclinice patognomonice pentru susţinerea diagnosticului sunt: alterarea testului la histamină şi apariţia miozei la instilarea de metacolină în sacul conjunctival.

Evoluţia bolii este severă. Mortalitatea este crescută, mai ales în primii ani de viaţă. Evoluţia fatală este favorizată de infecţiile respiratorii, puseele de HTA, vărsăturile ciclice (deshidratare, aspiraţie), accidente după anestezia generală (colaps, stop cardiac).

Tratament: este simptomatic şi se adresează tulburărilor digestive, respiratorii, oculare, psihice, cardiovasculare. Pneumoniile de aspiraţie pot fi evitate prin poziţionarea corectă a bolnavului, gavaj sau instituirea unei gastrostome. Hipertensiunea şi crizele de convulsii vor fi controlate prin iniţierea unui tratament antihipertensiv şi anticonvulsivant. Evitarea leziunilor oculare se realizează folosind „lacrimi artificiale" sau implantarea unui rezervor apos în sacul conjunctival.

Neuropatii acute difuze

Neuropatiile acute se produc, cel mai frecvent, printr-un mecanism inflamator, dar există situaţii în care ele sunt consecinţa acţiunii unor toxice sau a altor cauze nedeterminate. Cele mai frecvente boli inflamatorii care afectează sistemul nervos periferic sunt polineuropatiile acute (poliradiculonevritele) şi polineuropatiile cronice progresive.

Poliradiculonevrita acută (sindromul Guillain-Barré)

Sindromul Guillain-Barré este o afecţiune acută demielinizantă care interesează nervii periferici, caracterizat prin slăbiciune musculară progresivă. Tabloul clinic se constituie rapid, la câteva zile după o boală acută infecţioasă (respiratorie sau digestivă) sau după o imunizare.

Anatomie patologică. Afecţiunea se caracterizează prin prezenţa de leziuni inflamatorii care interesează întregul sistem nervos periferic, dar predomină la nivelul rădăcinilor anterioare şi posterioare medulare. Zone circumscrise în care mielina lipseşte alternează cu infiltrat inflamator bogat în limfocite mari şi macrofage. Aceste celule alcătuiesc grămezi cu distribuţie neregulată, dispuse „în manşon" la nivelul endonervului şi perinervului. La acest nivel se produce o demielinizare segmentară a axonilor şi a corpurilor celulelor Schwann.

Etiopatogenie. Mult timp s-a considerat că sindromul Guillain-Barré apare ca urmare a sensibilizării limfocitelor periferice la o componentă proteică a mielinei. Migrarea limfocitelor sensibilizate în nervul periferic pare să fie cea mai precoce modificare patologică; ea este urmată de lezarea mielinei. Boala a putut fi reprodusă la animale prin sensibilizarea la o componentă proteică din mielina nervului periferic. Cea mai atractivă ipoteză rămâne

cea care susţine că un agent patogen poate liza celulele Schwann cu eliberarea secundară de antigene, care vor declanşa o cascadă de evenimente care conduc, în final, la demielinizare segmentară (Kuroki S. şi colab., 1993). Demielinizarea acută blochează conducerea influxului nervos, favorizând apariţia manifestărilor clinice. Când boala se vindecă, odată cu infecţia virală cauzală, procesul de mielinizare normală se reia. În cazul distrucţiei axonilor, regenerarea acestora este lentă sau absentă conducând la apariţia unor sechele motorii.

Epidemiologie. Sindromul Guillain-Barré apare la orice vârstă, dar la copil survine cel mai frecvent între 3 şi 4 ani. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri cu limite de vârstă foarte variate (16 luni-15 ani). Boala afectează în mod egal ambele sexe, având o incidenţă de 1,9 cazuri/100 000 locuitori. Afecţiunea urmează, de obicei, infecţiilor virale, ocazional apare după imunizări. O largă varietate de boli virale (v. citomegalic, v. Epstein-Barr, v. varicelo-zosterian, v. hepatitic B, virusul hepatitic C, ECHO) au fost observate anterior instalării sindromului Guillain-Barré. Infecţia cu Campylobacter jejuni reprezintă cea mai frecventă îmbolnăvire bacteriană care precedă debutul bolii (Rees J.H. şi colab., 1995; Jones H.R. şi colab., 1996).

Recent au fost descrise şi în ţara noastră cazuri secundare infecţiilor cu Borrelia. Excepţional, afecţiunea poate să fie precedată de febră tifoidă sau paratifoidă, bruceloză, listerioză, tularemie, sarcoidoză sau purpură reumatoidă. Aproximativ 2,5% din cazuri apar la cei cu boli autoimune (LES, ACJ).

Manifestări clinice. Debutul bolii este insidios. Frecvent afecţiunea debutează sau este precedată de un episod „gripal", cu stare subfebrilă, algii generalizate, faringită sau amigdalită. În câteva zile apar parestezii (furnicături, înţepături), cărora le urmează dureri vii în membre sau în regiunea dorso-lombară. Durerile se accentuează la palparea maselor musculare, prin manevre de elongaţie şi tracţiune. Semnul Lasègue este pozitiv.

La *examenul obiectiv* se constată hipoestezie tactilă şi dureroasă însoţită de tulburări ale sensibilităţii profunde. Topografia tulburărilor senzitive se suprapune în mare cu a tulburărilor motorii. Tulburările motorii sunt de obicei simetrice şi de tip flasc. La început paraliziile interesează membrele inferioare (piciorul, apoi gamba, muşchii coapsei); paraliziile se extind apoi la membrele superioare, trunchi, ceafă. Evoluţia ulterioară poate lua aspectul unui sindrom Landry (mielită ascendentă) complet, cu interesarea nucleului nervului frenic şi a nucleilor bulbari; în aceste cazuri evoluţia este fatală. Alteori, când nucleii bulbari nu sunt interesaţi şi se produce lezarea exclusivă a nucleilor pontopedunculari, evoluţia este favorabilă.

Paraliziile de nervi cranieni sunt frecvente; obişnuit se observă diplegie facială. Paralizia în sfera nervilor pontobulbari duce la fenomene grave: tulburări de masticaţie şi deglutiţie (V, IX, X, XI), tulburări de ritm cardiac (tahicardie) şi respiratorii (dispnee). În asemenea circumstanţe bolnavul poate deceda prin bronhopneumonie de aspiraţie sau prin sincopă cardiorespiratorie. În rare cazuri, unii pacienţi prezintă o simptomatologie sugestivă pentru un sindrom Miller-Fisher (oftalmoplegie externă, areflexie, ataxie).

Reflexele osteotendinoase sunt abolite. Areflexia este precoce şi durabilă (luni sau ani, după vindecarea bolii). Reflexele cutanate sunt în general conservate. Reflexul cutanat plantar nu este modificat. Atrofia musculară este în general puţin marcată. Semnele meningiene nu sunt excepţionale. Tulburările vasomotorii (transpiraţie abundentă, dureri difuze cu caracter simpatalgic, edeme localizate) şi circulatorii (tahicardie, bradicardie, hipo- sau hipertensiune arterială) care apar realizează un tablou similar celui din acrodinie. În unele cazuri, la simptomele sugestive de poliradiculonevrită se adaugă fenomene medulare (paraparezâ sau paraplegie), realizând tabloul de mielopoliradiculonevrită, în care tabloul clinic este dominat de leziunea medulară (Jones H.R. şi colab., 1996). Componenta psihică a bolnavilor este afectată. Se notează dezinteres faţă de mediu, apatie, tristeţe.

Investigaţii paraclinice:

- Examenul LCR conferă un aspect caracteristic de disociere albuminocitologică, care este net şi durabil. Albuminorahia variază între 1-2 g/l; s-au citat cifre de 12-15 g/l. Citologia este normală. Albuminorahia este precoce şi creşte până în a 40-a zi, apoi descreşte lent, menţinându-se ca o sechelă durabilă după vindecarea bolii.
- Nivelul seric al enzimelor musculare poate fi normal sau crescut, mai ales în formele dureroase.
- EMG pune în evidenţă hipoexcitabilitate galvanofaradică şi, în mod excepţional, reacţie de degenerescenţă neuromusculară.

• Conducerea nervoasă motorie şi senzitivă se reduce progresiv.

• Biopsia de nerv evidenţiază demielinizare segmentară, inflamaţie focală şi degenerare valeriană.

Diagnostic diferenţial. Sindromul Guillain-Barré reprezintă o cauză majoră de paralizie acută flască, care apare în copilărie. În tabelul 16.III sunt menţionate principalele afecţiuni cu care se va face diagnosticul diferenţial al acestui sindrom.

Evoluţie şi prognostic. Durata bolii variază în general de la câteva săptămâni, la câteva luni. În mod excepţional se notează recăderi (3%). Vindecarea se face cu restituţie totală, însă areflexia tendinoasă poate persista ani de zile. La 5-25% din pacienţi apar sechelele motorii (pareze amiotrofice ale extremităţilor distale ale membrelor, tremurătură intenţională). Insuficienţa respiratorie secundară paraliziei muşchilor intercostali este cea mai serioasă complicaţie a sindromului Guillain-Barré. Evoluţia mortală este rară (2-3%); de cele mai multe ori, ea survine în cazul unei paralizii ascendente tip Landry (Winer J.B. şi colab., 1988).

Principii de tratament. Orice copil cu poliradiculonevrită acută va fi spitalizat, dacă este posibil într-un serviciu vecin cu o unitate de reanimare, mai ales dacă există pericolul unei evoluţii nefavorabile, cu extensie rapidă a paraliziilor. Transferul în ATI se impune dacă există o interesare respiratorie, tulburări de deglutiţie, pusee de HTA, bradicardie. În principiu, tratamentul constă din măsuri simptomatice şi etiopatogenice.

Tratamentul simptomatic urmăreşte monitorizarea funcţiilor vitale, evitarea pneumoniilor de aspiraţie. În paraliziile respiratorii se indică traheotomie şi respiraţie asistată.

Tratamentul etiopatogenic vizează reducerea procesului autoimun. Au fost încercate mai multe scheme terapeutice menite să reducă progresivitatea bolii. Studiile întreprinse de Hughes R.A. şi colab. (1991) au demonstrat că tratamentul cortizonic nu aduce beneficii spectaculoase în ameliorarea simptomatologiei, motiv pentru care această terapie nu se recomandă la copii. Plasmafereza vizează epurarea plasmei de o substanţă demielinizantă şi s-a dovedit foarte utilă în tratamentul cazurilor grave. Recent, s-a propus utilizarea imunoglobulinelor umane polivalente (Veinoglobuline) în perfuzie endovenoasă, în doze de 0,4 g/kg/zi, 5 zile consecutiv (Van der Meché F.G. şi colab., 1991). Hartung R.A. şi colab. (1996) au demonstrat că utilizarea de doze mari (2 g/kg) de imunoglobuline intravenos au redus spectaculos progresia paraliziilor, au ameliorat tulburările neurovegetative şi au diminuat durata evoluţiei bolii.

Neuropatii toxice

Multe substanţe exogene (toxice, medicamente etc.) şi endogene sunt capabile să determine neuropatii periferice.

Metalele grele sunt bine cunoscute ca fiind neurotoxice.

Intoxicaţia cu plumb, mai ales dacă este cronică, determină o neuropatie motorie care afectează selectiv nervii mari, cum ar fi nervii peronier, radial, median, manifestare cunoscută ca „mononeuritis multiplex".

Intoxicaţia cronică cu arsenic produce o degenerescenţă axonală exprimată clinic printr-o polineuropatie senzitivo-motorie cu predominanţă distală însoţită de parestezii importante.

Unele medicamente (vincristină, citarabină, HIN, etambutol, cicloserină, clorochină etc.) pot fi responsabile de apariţia unor neuropatii când sunt administrate în doze mari sau timp îndelungat şi/sau dacă bolnavul prezintă insuficienţă renală. Uremia cronică şi diabetul se asociază cu neuropatie toxică şi miopatie (tabelul 16.III).

TABELUL 16.III

PRINCIPALELE CAUZE DE PARALIZIE FLASCĂ LA COPIL

Boli ale celulelor din cornul medular anterior
• Poliomielita acută anterioară
• Poliomielita vaccinală
• Alte infecţii cu virusuri neurotrope (Coxsackie, echovirusuri, enterovirusurile 70, 71)
Mielopatii acute
• Compresii medulare (tumori, traumatisme, abcese medulare)
• Malformaţii vasculare
• Boli demielinizante (scleroză multiplă, encefalomielite acute diseminate)
Neuropatii periferice
• Sindrom Guillain-Barré
• Neuropatii acute axonale
• Boli infecţioase care asociază neuropatii (difteria)
• Neuropatii acute toxice (metale grele, muşcătură de şarpe, înţepătură de insecte)

TABELUL 16.III (continuare)

Boli sistemice
• Porfiria acută
• Miopatia acută postanestezică
Boli ale transmiterii neuromusculare
• Miastenia gravis
• Botulismul
• Intoxicaţia cu organofosforate
• Paralizii de somn
Boli musculare
• Polimiozite, dermatomiozita
• Trichineloza
• Paralizii periodice familiale
• Corticoterapie îndelungată
• Boli mitocondriale

AFECŢIUNI ALE JONCŢIUNII NEUROMUSCULARE

Bolile joncţiunii neuromusculare se caracterizează din punct de vedere clinic printr-un deficit motor şi fatigabilitate a musculaturii scheletice. În cadrul acestui grup sunt incluse boli autoimune (miastenia gravis, sindromul Eaton-Lambert), mai multe sindroame miastenice congenitale şi variate tipuri de „blocaje" neuromusculare produse de medicamente, toxice sau alţi factori exogeni.

Miastenia gravis

Este o boală cronică care se caracterizează printr-un defect al transmiterii neuromusculare produs de un blocaj sinaptic mediat de anticorpi orientaţi împotriva receptorilor de acetilcolină. Se manifestă clinic prin oboseală musculară la efort susţinut, cu revenire la normal după repaus. Miastenia copilului reprezintă 10% din totalul cazurilor de tulburări ale transmiterii nervoase la nivelul joncţiunii neuromusculare. Aproximativ 75% din cazuri apar între 10 şi 15 ani. Există o predispoziţie a bolii la sexul feminin.

Etiopatogenie. Miastenia gravis este caracterizată printr-o diminuare a numărului de receptori de acetilcolină disponibili pe membrana postsinaptică musculară. Crestele pliurilor postsinaptice sunt aplatizate sau „simplificate". Aceste anomalii antrenează o eficacitate diminuată a transmisiei neuromusculare. Astfel, în ciuda unei eliberări normale de acetilcolină, potenţialele postsinaptice produse sunt de talie redusă şi nu ajung să declanşeze potenţiale de acţiune musculară. Insuficienţa transmiterii influxului nervos într-un număr important de joncţiuni neuromusculare duce la slăbiciunea contracţiei musculare.

Cantitatea de acetilcolină eliberată de fiecare impuls scade în mod normal în timpul unei activităţi repetitive (fenomen denumit epuizare presinaptică). La pacientul miastenic, eficacitatea diminuată a transmisiei neuromusculare asociate unei epuizări fiziologice antrenează activarea unui număr din ce în ce mai mic de fibre musculare şi, deci, creşte slăbiciunea sau oboseala miastenică.

Anomaliile neuromusculare din miastenia gravis sunt induse de un răspuns autoimun mediat de anticorpii anti-receptori de acetilcolină (Ac anti-RACh) specifici. Aceşti anticorpi reduc numărul de receptori disponibili în joncţiunile neuromusculare prin trei mecanisme:

- distrucţia membranei postsinaptice musculare ca urmare a acţiunii complementului activat de anticorpi;
- accelerarea procesului de distrugere a receptorilor de acetilcolină;
- blocajul situsurilor active ale receptorilor de acetilcolină de către anticorpi.

Mecanismele care stau la originea răspunsului autoimun şi persistenţa sa în miastenia gravis nu sunt pe deplin elucidate. S-a demonstrat că există o suspiciune genetică pentru bolile autoimune şi implicit pentru miastenia gravis, controlată de trei tipuri de gene: gene situate în regiunea HLA, care codifică terenul autoimun; gene care controlează recunoaşterea autoantigenelor; gene care controlează expresia receptorului la nivelul organului sensibilizat. Timusul pare să joace un rol important în acest proces autoimun. El este anormal la aproximativ 75% din pacienţi; la aproximativ 65% dintre ei timusul este „hiperplazic", cu prezenţa centrilor germinativi activi, în timp ce 10% au tumori timice (timoame). Celulele timice (celulele mioide) care exprimă pe suprafaţa lor receptori de acetilcolină pot servi drept sursă de autoantigene şi pot declanşa reacţia autoimună în interiorul timusului.

Pacienţii cu miastenie gravis pot asocia şi alte boli autoimune, cum ar fi: diabet, ACJ, LES, boli ale tiroidei, iar 5% dintre copiii miastenici pot asocia afecţiuni maligne (Ichiki S. şi colab., 1992).

Manifestări clinice. Simptomatologia clinică apare după vârsta de 1 an, de obicei în a doua copilărie, afectând cu predilecţie sexul feminin (Oosterhuis H.G.

şi colab., 1989). Primele semne sunt ptoza palpebrală (adesea mai marcată de o parte), diplegia facială, paralizia velopalatină şi faringiană cu tulburări de deglutiţie, pareza muşchilor masticatori. În evoluţie, tulburările se pot extinde la muşchii gâtului, trunchiului şi extremităţilor. Aspectul copilului este caracteristic: capul aruncat pe spate, pentru ca să se poată adapta ptozei palpebrale, faţa imobilă, trăsăturile şterse şi buzele căzute. Mişcările active se execută normal, însă epuizarea forţei musculare este aşa de rapidă, încât, după repetarea de mai multe ori a contracţiilor musculare, bolnavul nu mai poate face nici un fel de mişcare şi deficitul motor îmbracă aspectul unei adevărate pareze. Nu există atrofii musculare, nici fibrilaţii musculare. Reflexele osteotendinoase şi cutanate sunt normale; nu există tulburări de sensibilitate şi nici sfincteriene. Nu se constată tulburări psihice.

Investigaţii paraclinice. Diagnosticul de miastenie gravis juvenilă poate să fie confirmat prin trei tipuri de investigaţii:

Testul la medicamente anticolinesterazice. Medicamentele care inhibă acetilcolinesteraza permit acetilcolinei să acţioneze în mod repetat pe un număr limitat de receptori de acetilcolină, ceea ce antrenează o ameliorare a forţei muşchilor miastenici. Edrophonium chloride (Tensilon) este cel mai utilizat drog, datorită acţiunii sale rapide (30 s) şi de scurtă durată. Efectul la edrophonium trebuie să fie evaluat după criterii obiective. Examinatorul trebuie să aibă în vedere una sau mai multe grupe musculare deficitare şi să evalueze obiectiv forţa acestora. Criteriile obişnuite sunt slăbiciunea muşchilor extraoculari, tulburările de vorbire sau timpul în care pacientul este capabil să menţină braţele în antepulsie. O doză iniţială de 1-2 mg de edrophonium se administrează intravenos. Dacă există o ameliorare certă, testul este considerat pozitiv. Dacă nu există nici o schimbare, pacientul va primi suplimentar 1 până la 8 mg (în funcţie de vârstă) de edrophonium intravenos. Doza este administrată în două etape, deoarece pot apărea efecte adverse: greaţă, diaree, hipersalivaţie, fasciculaţii şi rar sincopă. Dacă aceste simptome devin alarmante, se va injecta atropină (0,4 mg) pentru a neutraliza efectele muscarinice ale edrophoniului. Teste fals pozitive pot surveni la anumiţi pacienţi afectaţi de alte boli neurologice, cum este scleroza laterală amiotrofică. Există, de asemenea, teste fals negative şi neinterpretabile (Sommer N., 1997). În aceste situaţii este preferabil să se utilizeze un test la neostigmină – Prostigmine (0,04 mg/kg), medicament care are un timp de acţiune mai lung şi care poate fi administrat pe cale orală. Acest test permite mai mult timp pentru a evalua în detaliu forţa musculară.

Electromiograma este o altă metodă utilă pentru confirmarea diagnosticului. Proba stimulării repetitive a nervilor periferici (EMG sub stimulare) arată o diminuare a amplitudinii potenţialelor evocate la stimulări de 3 cicli/s şi 30 cicli/s. Epuizarea poate dura câteva minute, timp în care, dacă se face o nouă stimulare cu 3 cicli/s, se constată descreşterea foarte rapidă a amplitudinii răspunsului. Repetarea EMG după administrarea de edrophonium arată o corectare a anomaliilor existente. EMG este necesară pentru a aprecia extensia bolii.

Prezenţa anticorpilor orientaţi împotriva receptorilor de acetilcolină (Ac anti-RACh) s-a demonstrat la aproximativ 60-80% din copiii cu miastenie gravis. Uneori, anticorpii nu sunt detectaţi. Această situaţie corespunde cazurilor care au o afectare strict oculară, la cei în remisiune sau la cei cu simptomatologie severă.

Conducerea nervoasă motorie şi senzitivă este normală. Biopsia musculară nu este recomandată (utilă) la pacienţii cu miastenie.

Principii de tratament. Principala măsură terapeutică vizează îmbunătăţirea transmiterii influxului nervos prin joncţiunea neuromusculară prin utilizarea continuă a drogurilor anticolinesterazice (neostigmină – *Prostigmine,* piridostigmină – *Mestinon,* şi ambenomium – *Mytelase*). În cazurile uşoare se administrează 0,25-0,5 mg/kg la fiecare 4 ore per os, fără a se depăşi 15 mg per doză. În cazurile severe se fac injecţii subcutanat cu neostigmină în doze mari (1,5-2,5 mg/kg/doză), înainte cu 30 minute de mesele principale. Supradozajul poate favoriza apariţia efectelor secundare: greaţă, vărsături, crampe abdominale, bradicardie, mioză, crize colinergice. Crizele colinergice au deseori o semiologie greu de diferenţiat de o bruscă agravare miastenică şi pericolul de insuficienţă respiratorie acută este exact acelaşi. Singurul mijloc de a le diferenţia este proba la Tensilon i.v (tabelul 16.IV). În cazul apariţiei efectelor secundare se va utiliza atropină injectabilă, în doze de 0,5-1 mg.

Corticoterapia reprezintă o alternativă terapeutică în formele care nu răspund la medicaţia anticolines-

TABELUL 16.IV

DIFERENŢIEREA ÎNTRE PUSEUL MIASTENIC ŞI CRIZA COLINERGICĂ

	Doză insuficientă: puseu miastenic	*Supradozaj: criză colinergică*
Fasciculaţii	nu	+ + +
Greţuri, vărsături, crampe abdominale, transpiraţii	nu	+ + +
Testul cu Tensilon 2-10 mg i.v.	Creşterea forţei musculare	Nici o ameliorare

terazică. Terapia iniţială constă din utilizarea de prednison 1-2 mg/kg/zi (zilnic sau în regim alternativ), până când se obţine un răspuns favorabil, apoi dozele se reduc progresiv. Medicaţia anticolinesterazică se poate asocia corticoterapiei. În cazurile refractare la tratament se recomandă pulsterapie cu metilprednisolon (Sakano T., 1990). Pentru pacienţii la care nu s-a obţinut o ameliorare a simptomatologiei sub terapia cortizonică, se recomandă utilizarea de imunosupresive (azatioprina) timp îndelungat (Aicardi J. şi colab., 1998).

În faţa eşecului tratamentului medical se va discuta oportunitatea ablaţiei timusului. Această intervenţie pare logică în situaţia în care există o tumoră timică (timom) şi în miasteniile grave care nu răspund la tratamentul medical. Preoperator se indică plasmafereză (prin această metodă se obţine o remisiune tranzitorie a bolii) sau administrarea de imunoglobuline intravenos (Gajdos P., 1997). După timectomie rata remisiunilor este de aproximativ 67% (Adams C. şi colab., 1990).

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia naturală a miasteniei gravis este variabilă, de cele mai multe ori fiind lent progresivă. Aproximativ 50% din pacienţi prezintă una sau mai multe remisiuni. În alte cazuri, simptomatologia progresează lent, apoi devine staţionară. În aproximativ 20-40% din cazuri, musculatura afectată este localizată strict la nivel ocular (Sommer N., 1997). Se citează cazuri la care au apărut crize miastenice, după îmbolnăviri acute febrile, care au evoluat cu afectarea musculaturii respiratorii şi constituirea rapidă a unui tablou de insuficienţă respiratorie acută. Aceşti pacienţi au necesitat ventilaţie asistată şi intubaţie. În unele cazuri s-a înregistrat deces.

Prognosticul bolii care debutează în copilărie este mai bun în comparaţie cu perioada de adult. Mortalitatea în copilărie este de aproximativ 5% din cazuri. În aproximativ 25% din cazuri se obţine vindecare sub tratament.

Miastenia tranzitorie neonatală

Apare la aproximativ 10-15% din nou-născuţii mamelor cu miastenie. Această manifestare clinică este consecinţa transferului transplacentar de anticorpi materni în circulaţia fătului. Prezenţa de anticorpi anti-receptori de acetilcolină la mame şi feţi a fost demonstrată prin determinări serologice. Nu se cunoaşte încă de ce doar unii dintre nou-născuţii mamelor miastenice dezvoltă o miastenie tranzitorie neonatală.

Manifestări clinice. Simptomatologia debutează precoce. În primele 48 ore de viaţă, se constată hipotonie marcată, tulburări de supt, ţipăt stins, uneori insuficienţă respiratorie. Ptoza palpebrală este prezentă doar într-un procent redus de cazuri. Simptomele pot persista de la câteva zile până la 4-6 săptămâni.

Evoluţie. Se face către remisiunea simptomelor odată cu dispariţia Ac anti-RACh.

Tratament. Constă în administrarea de neostigmină 0,1 mg i.m., i.v. sau per os înainte cu 30 minute de mese. În formele severe, când există detresă respiratorie şi/sau hipotonie severă, se recomandă exsanguinotransfuzie, ventilaţie asistată, suport nutriţional.

Sindroame miastenice congenitale şi familiale

Aceste forme genetice nu sunt mediate imun, ele sunt expresia a variate anomalii ale transmiterii neuromusculare. Marea lor majoritate se transmit cu mare probabilitate autozomal recesiv. În funcţie de localizarea anomaliei în transmiterea neuromusculară, sindroamele miastenice congenitale se împart în forme presinaptice (defect în resinteza şi stocarea de acetilcolină, reducerea numărului de vezicule sinaptice şi eliberare redusă de acetilcolină) şi forme postsinaptice (reducerea numărului de receptori pentru acetilcolină, deficit în afinitatea de legare a receptorilor, timp prelungit de deschidere a canalelor pentru acetilcolină).

Tablou clinic. Este şi el heterogen. În aproape jumătate din cazuri, simptomele sunt prezente de la naştere sau apar în primii 2 ani de viaţă. Uneori, există anamneză de diminuare a mişcărilor fetale, debutul clinic fiind deci prenatal. Defectele postsinaptice determină în general o simptomatologie moderată.

• **Miastenia familială** reprezintă prototipul clinic de defect presinaptic având la bază defectul în resinteza şi stocarea acetilcolinei. Debutul se notează de la naştere, cu hipotonie variabilă, uneori severă, în contrast cu motilitatea extraoculară care este de obicei normală, deşi poate exista afectare a musculaturii faciale. Evoluţia se caracterizează prin repetate episoade de slăbiciune musculară, uneori cu apnee ameninţătoare de viaţă, episoade ce pot surveni de-a lungul întregii perioade de sugar şi în copilărie, rareori şi în perioada adultă. Răspunsul la tratament este de obicei favorabil în miastenia familială, dar tratamentul trebuie continuat toată perioada copilăriei spre a preveni episoadele apneice.

Sindromul Lambert-Eaton

Este o afecţiune presinaptică a joncţiunii neuromusculare caracterizată prin slăbiciune musculară similară cu cea din miastenia gravis. Muşchii proximali ai membrelor inferioare sunt cel mai frecvent atinşi, dar pot fi afectate şi alte grupe musculare. Deficitul nervilor cranieni cu ptoză palpebrală şi diplopie survine la aproximativ 70% din pacienţi. Din acest punct de vedere, sindromul Lambert-Eaton seamănă cu miastenia gravis. Totuşi, cele două afecţiuni sunt uşor de diferenţiat, deoarece pacienţii cu sindrom Lambert-Eaton au o diminuare sau abolire a reflexelor, tulburări vegetative (gură uscată) şi, după o stimulare nervoasă repetitivă, au un răspuns de tip „creştere". În prezent este demonstrat că acest sindrom este determinat de autoanticorpi dirijaţi împotriva canalelor de calciu aparţinând butonilor presinaptici ai nervilor motori.

La adult, acest sindrom asociază frecvent neoplazii (carcinom pulmonar), în timp ce la copil această eventualitate este excepţională. Sindromul Lambert-Eaton este extrem de rar la copil, iar apariţia lui poate să preceadă apariţia unei leucemii acute.

Alte cauze de blocaj neuromuscular

Cei mai importaţi agenţi care perturbă transmiterea neuromusculară sunt: toxice, medicamente, agenţi microbieni, veninul unor artropode şi unele înţepături de insecte. Substanţele organofosforate care se găsesc sub formă de insecticide pot produce un sindrom miastenia-like la toţi copiii expuşi.

Manifestări clinice. Botulismul infantil rezultă din ingestia de alimente contaminate cu toxina unui bacil anaerob, grampozitiv (Clostridium botulinum). Perioada de incubaţie este scurtă, doar de câteva ore. Manifestările debutează precoce, prin diminuarea apetitului şi constipaţie. În 4-5 zile, apare slăbiciune musculară progresivă care interesează musculatura scheletică şi bulbară.

Examenul clinic se caracterizează prin: hipotonie difuză, ptoză palpebrală, diplopie, paralizia nervului glosofaringian, tulburări respiratorii, sialoree abundentă, somnolenţă accentuată. Hipotonia generalizată şi slăbiciunea musculară se accentuează progresiv, putând determina insuficienţă respiratorie acută.

Unele medicamente determină un blocaj postsinaptic al transmiterii neuromusculare. Dintre aceste droguri amintim: fenitoină, trimetadion şi unele antibiotice. Dintre antibiotice, cele mai importante tulburări sunt produse de neomicină şi colistin. Efectele kanamicinei, gentamicinei, streptomicinei, tobramicinei şi amikacinei sunt moderate. Tratamentul îndelungat cu D-penicillamină poate să determine o simptomatologie sugestivă.

Tratament. Tratamentul cu calciu intravenos la care se asociază medicamente anticolinesterazice reprezintă opţiunea terapeutică.

BOLI MUSCULARE

Bolile musculare includ un număr important de afecţiuni care recunosc diferite cauze şi care, în marea lor majoritate, sunt condiţionate genetic. Cele mai frecvente boli musculare întâlnite în copilărie sunt: distrofiile musculare progresive, distrofiile musculare congenitale, miopatiile congenitale, distrofiile miotonice, miopatiile inflamatorii şi miopatiile metabolice.

Distrofii musculare progresive

Distrofiile musculare progresive (DMP) constituie un grup heterogen de afecţiuni degenerative ale muşchiului striat, condiţionate genetic, având drept cadru comun debutul în copilărie, interesarea preferenţială a musculaturii proximale, asocierea de hipertrofii sau pseudohipertrofii musculare şi evoluţia progresivă.

Toate DMP au trăsături anatomopatologice asemănătoare, şi anume: necroze ale fibrelor musculare, semne de regenerare musculară care determină rupturi ale fibrelor, hialinizări, fibre musculare atrofice, fibre hipertrofice, proliferare de colagen şi grăsimi. Leziunile histologice descrise par să fie rezultatul unor episoade repetate de necroze şi regenerări care apar ca urmare a „epuizării" membranei celulelor din fibrele musculare.

Cu ajutorul tehnicilor moderne de imunohistochimie şi investigaţiilor genetice, s-a demonstrat că o mare parte din DMP apar ca urmare a deficitului uneia dintre proteinele citoscheletice constitutive sau doar legate de membrana celulară a fibrei musculare (sarcolema sau plasmalema). Intervenţia unui posibil defect al sarcolemei în patogenia distrofiilor musculare a fost bănuită de mult, o dată cu observarea nivelului seric crescut al creatin fosfokinazei (CPK) la aceşti pacienţi. În 1975, Mokri M. şi colab., descriu întreruperi ale sarcolemei vizibile la electronomicroscopie. În 1987, mai mulţi cercetători americani (Monaco A.P. şi Kunkel L.M.) descoperă defectul genetic din distrofia musculară Duchenne (DMD). În 1987, Hoffman E.P. identifică însăşi proteina deficitară din DMD – distrofina. Studiile ulterioare au permis identificarea a numeroase „proteine şi glicoproteine asociate distrofinei", al căror deficit tulbură funcţia şi integritatea fibrei musculare.

Funcţia fibrei musculare, prin ea însăşi, reprezintă un stres pentru membrana celulei – plasmalema sau sarcolema – care trebuie să facă faţă modificărilor de formă ale fibrei şi forţelor ce se aplică asupra ei în timpul contracţiei acesteia. Mai multe proteine aflate sub membrană, transmembranar sau extracelular în lamina bazală, proteine legate între ele, conlucrează pentru stabilizarea membranei, inseră aparatul contractil al fibrei pe sarcolemă şi fac legătura între acest aparat contractil şi ţesutul conjunctiv din jurul fibrei, precum şi cu fibrele vecine. În fig. 16.4 sunt ilustrate aceste proteine.

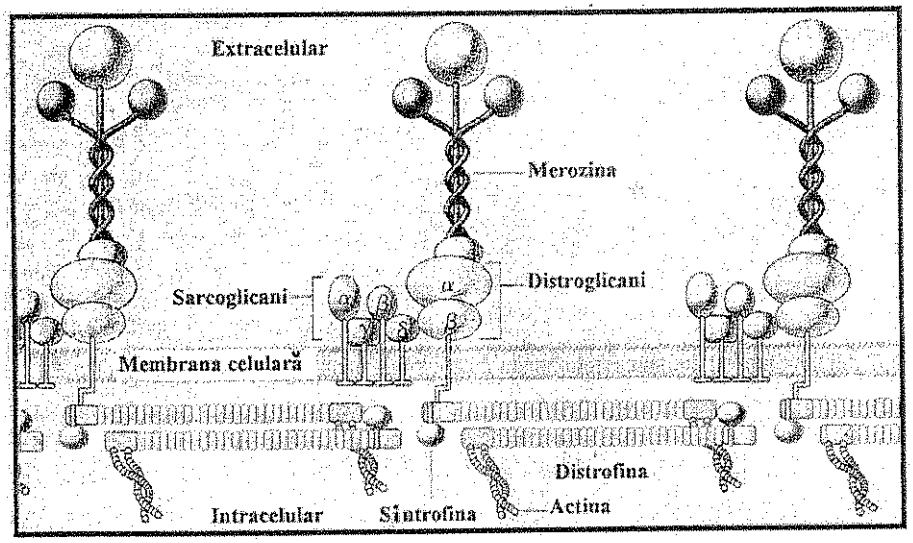


Fig. 16.4 – Schema dispoziţiei şi conexiunii proteinelor citoscheletale membranare din fibra musculară (reprodus după Duggan D.J., Gorospe J.R., Fanin M. şi colab., 1997). Distrofina este o parte a marelui complex oligomeric care se află în legătură cu alte câteva complexe proteice. Complexul distroglicanilor este compus din α-distroglican legat de proteina laminei bazale, merozină şi din β-distroglican, care se leagă de α-distroglican şi de distrofină. Sintrofina se leagă de regiunea C-terminală, distală a distrofinei. Complexul sarcoglican este compus din 4 proteine transmembranare: α, β, γ şi δ-distroglicani. Funcţia complexului sarcoglican şi natura interacţiunilor din cadrul complexului, şi dintre acesta şi alte complexe proteice nu sunt clare. Complexul sarcoglican este format numai în musculatura striată şi subunităţile sale se leagă preferenţial unele de altele, sugerând că acest complex ar putea funcţiona ca o unitate.

Se admite astăzi că aproximativ 70% din distrofiile musculare ale băieţilor şi bărbaţilor, şi aproximativ 10% din distrofiile fetelor şi femeilor se datoresc unui defect al distrofinei. Aproximativ 2% din distrofiile copilului şi adultului au drept cauză un defect primar al unui sarcoglican alfa, beta sau gama (Hoffmann E.P. şi colab., 1996).

În 1996, Mastaglia F.L. şi Laing W. au propus o nouă clasificare a principalelor distrofii musculare, utilizând cele mai recente date de genetică moleculară (tabelul 16.V).

TABELUL 16.V

CLASIFICAREA GENETICĂ A DISTROFIILOR MUSCULARE PROGRESIVE
(modificat după Mastaglia şi Laing, 1996)

Afecţiunea	*Localizarea genei*	*Proteina*
Distrofii X-linkate		
• Distrofinopatii		
Distrofia musculară progresivă Duchenne (DMD)	Xq21.1	distrofina
Distrofia musculară progresivă Becker (DMB)		
• Miopatia cvadricepşilor		
• Distrofia musculară Emery-Dreifuss (DMED)	Xq28	emerina
• Miopatia centronucleară	Xq28	?
Distrofii autozomal dominante		
• Distrofia facioscapulohumerală (DFSH)	4q3.5	?
• Distrofiile musculare ale centurilor (tipurile 1A şi 1B)	5q22-34	?
• Distrofiile distale	14q	?
Distrofii autozomal recesive		
• Distrofiile musculare ale centurilor		
Tipul 2A	15q15-21	?
Tipul 2B	2p13-16	?
Tipul 2C	13q12	γ-sarcoglican
Tipul 2D	17q12-21	adalina
Tipul 2E	4q12	β-sarcoglican
Tipul 2F	5q33-34	δ-sarcoglican
Distrofii congenitale		
• Tipul Fukuyama	9q31-33	?
• Sindromul Walker-Warburg	?	?
• Distrofia merozin-pozitivă	?	?
• Distrofia merozin-negativă	6q2	merozina

Distrofia musculară Duchenne (DMD)

Această distrofie musculară progresivă a fost descrisă de Guillaume Duchenne de Boulogne în 1868. Ea reprezintă forma clinică cea mai comună a copilului, având o incidenţă de 1 caz/3 000-3 500 băieţi născuţi.

Etiopatogenie. Distrofia musculară Duchenne este o boală genetică care se transmite recesiv X-linkat. Practic, bolnavii sunt totdeauna băieţi. Cazurile ale căror fenotipuri sunt feminine sunt excepţionale:

- poate fi vorba de bolnavi afectaţi de sindrom Turner (45, XO), al căror cromozom X este purtător al tarei;
- poate fi vorba de fete (46, XX) purtătoare a unei translocaţii cromozomiale X autozomale. Prin translocaţie se înţelege schimbul de material genetic între unul din cromozomii X şi un cromozom autozomal. În asemenea cazuri, cromozomul X normal este inactivat, iar cromozomul X care a suferit o translocaţie rămâne singurul funcţional;
- poate fi vorba de fete purtătoare ale unei inversiuni a cromozomului X (prin inversiunea cromozomului X se înţelege translocaţia între braţul scurt şi braţul lung al aceluiaşi cromozom X).

Prin aceste mecanisme genetice apar cazurile la fete, dintre care unele sunt severe.

Gena distrofiei musculare Duchenne este localizată pe braţul scurt al cromozomului X, mai precis pe banda p21. Ea conţine 2 milioane de perechi de baze şi aproximativ 79 exoni, fiind una din cele mai mari gene umane identificate. La nivelul genei se produc variate mutaţii: deleţii, duplicaţii sau mutaţii punctiforme. Aproximativ 75% din cazurile de DMD provin din mutaţii noi.

Această genă codifică sinteza unei proteine – distrofina – care reprezintă o componentă a citoscheletului. Distrofina este o proteină fibrilară foarte mare, cu o greutate moleculară de 427 kd. Molecula distrofinei este formată dintr-un domeniu în bastonaş (heterodimer), având la un capăt gruparea $-NH_2$, principalul punct prin care se leagă de moleculele de actină, iar spre celălalt capăt, un mic domeniu bogat în cisteină de care se leagă molecula de beta-distroglican, apoi o grupare –COOH. Beta-distroglicanul este o proteină transmembranară care face legătura între distrofină şi complexul transmembranar al sarcoglicanilor. Pe de altă parte, distroglicanul face legătura între distrofină şi complexul extracelular al lamininei. Capătul –COOH al moleculei de distrofină se leagă de distrobrevină şi de complexul intracelular al sintrofinelor – proteine încă insuficient cunoscute. Distrofina formează o reţea subsar-

colemală. În distrofiile musculare poate fi absentă întreaga moleculă de distrofină sau numai porţiuni din ea: domeniul central, gruparea –COOH sau gruparea amino. Nu toate segmentele moleculei de distrofină au aceeaşi importanţă pentru buna funcţionare a acesteia.

Conform ipotezei „schimbării cadrului de citire" („frame shift hypothesis"), la bolnavii cu DMD deleţiile întrerup cadrul de citire a codonilor (triplete de nucleotide care determină secvenţa aminoacizilor), făcând posibilă doar sinteza unui fragment de distrofină sintetizat până la punctul de deleţie unde s-a întrerupt un „stop codon". O astfel de proteină este „truncată" sever şi degradată rapid (Monaco A.P. şi colab., 1996).

Se consideră că deficitul de distrofină permite apariţia de întreruperi ale sarcolemei, întreruperi care ar deveni porţi de intrare pentru un exces de ioni de calciu, care, la rândul lor, ar determina contracţia prelungită a porţiunii corespunzătoare a fibrei, urmată de necroza acesteia. Absenţa distrofinei în fibrele musculare se asociază cu o reducere marcată a proteinelor legate de distrofină, cu ruperea legăturii între citoscheletul subsarcolemal şi cel extracelular.

În afara muşchilor scheletici, distrofina se găseşte şi în miocard, creier şi retină. La nivelul miocardului se remarcă o importantă reducere a contractilităţii (Sapp J.L., 1996). Studiile mai vechi şi mai noi menţionează scăderi ale funcţiei cognitive în DMD, deficite mentale primare nelegate de handicapul motor. Această simptomatologie apare ca urmare a absenţei distrofinei la nivel cerebral. Studiile recente de imunohistochimie arată că distrofina este prezentă în creier, localizată aproape exclusiv în neuronii cortexului cerebral (piramidali şi sateliţi) şi cerebelar (celulele Purkinje). Aici, distrofina şi izoformele ei ar juca un rol în transmiterea sinaptică, menţinând forma membranei sinaptice şi localizarea receptorilor. Distrofina se mai găseşte şi în stratul plexiform al retinei şi în celulele Schwann din nervul periferic.

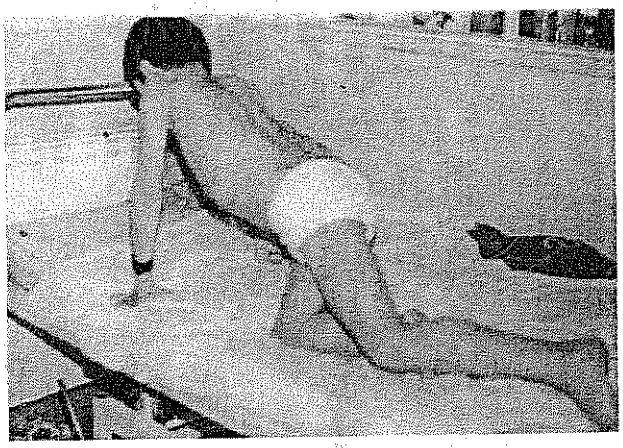
Manifestări clinice. Distrofia musculară Duchenne este prezentă de la naştere, dar bolnavul devine manifest clinic între 3 şi 5 ani. Băieţii au dificultăţi în alergare, în urcatul scărilor, căderi anormal de frecvente cu dificultăţi de ridicare. În momentul ridicării, pacientul trebuie să se ajute de mâini pentru a se redresa (fig. 16.5 A, B şi C).

Deficitul motor predomină la rădăcina membrelor. Diminuarea forţei muşchilor membrelor inferioare, bazinului şi lombelor determină tulburări de mers („mers de raţă") şi deformări osoase (lordoză lombară) (vezi fig. 16.6 A şi B). Afectarea centurii scapulare şi a rădăcinii membrelor superioare este discretă, dar este uşor de pus în evidenţă: este bilaterală, uneori uşor asimetrică, deficitul muscular este aparent. Aceste tulburări se pot observa cerând bolnavului să ridice umerii, să menţină braţele la orizontală. Flexorii gâtului (muşchiului sternocleidomastoidian) sunt afectaţi precoce, dar faţa rămâne indemnă până în stadiile finale ale bolii.

În mod constant apare hipertrofia musculară, care dă un aspect atletic unor muşchi (moleţii, cvadricepşii), ulterior ai centurii scapulare (deltoidul, tricepsul brahial). La palpare muşchii hipertrofiaţi dau o senzaţie de fermitate excesivă. Creşterea volumului maselor musculare de la nivelul gambelor trebuie să fie denumită pseudohipertrofie, deoarece muşchiul este înlocuit cu depozite de ţesut conjunctiv şi grăsimi. Contracturile tendoanelor Achile devin aparente la vârsta de 6-7 ani (fig. 16.7). Paralel, se dezvoltă atrofii ale musculaturii pelvine şi sacrolombare. Din cauza atrofiei musculaturii şanţurilor vertebrale şi a exagerării lordozei lombare, abdomenul bombează înainte, talia se subţiază, luând aspectul „taliei de viespe". În această fază mersul devine din ce în ce mai legănat, iar lordoza lombară mai accentuată. Decubitul prelungit agravează deformările articulaţiilor şi limitarea flexiei la nivelul şoldului şi a extensiei genuchiului, coatelor şi pumnului. La vârsta de 12 ani, mulţi pacienţi necesită scaun rulant. Contracturile se fixează şi se dezvoltă o scolioză progresivă, care se poate asocia cu o jenă dureroasă. Deformaţiile toracelui care se asociază scoliozei alterează dinamica respiratorie deja redusă prin slăbiciunea musculară (fig. 16.8, 16.9).

Reflexele rotuliene pot fi abolite precoce, dar cele achiliene se menţin normale pentru mult timp. ROT de la nivelul membrelor superioare pot fi diminuate.

Afectarea cardiacă este prezentă la 95% din pacienţii cu DMD. În stadiile precoce ale bolii, suferinţa cardiacă se exprimă prin anomalii ale ECG (anomalii ale undelor Q şi R, tulburări de ritm şi de conducere). Tardiv, se constituie o cardiomiopatie ca urmare a unor anomalii într-o zonă relativ circumscrisă din peretele ventriculului stâng, posterolateral.



A

B

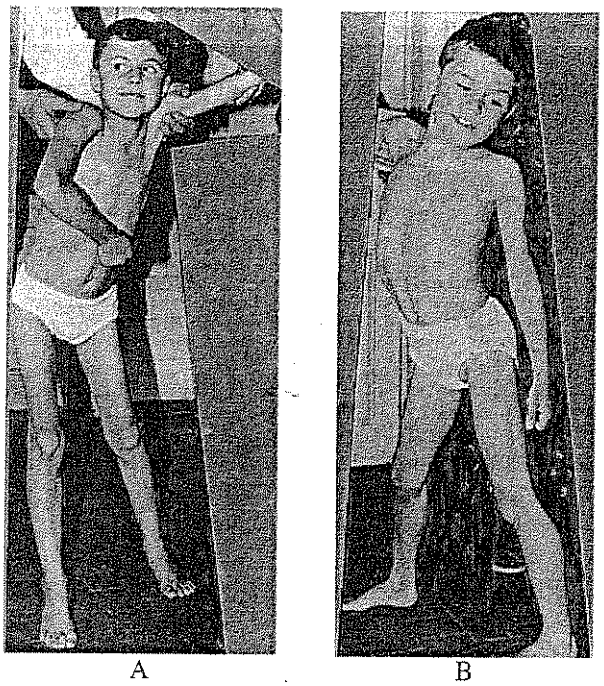
C

Fig. 16.5 – A, B, C: Semnul Gowers. Distrofie musculară Duchenne, dificultăţi de ridicare în poziţie verticală. (Colecţia IOMC.)

Afectarea musculaturii netede este rară. Se pot observa manifestări digestive ca urmare a leziunilor degenerative, necrozelor fibrelor musculare şi a infiltraţiei grase a miofibrelor. Simptomatologia se traduce prin dureri abdominale, vărsături şi distensie abdominală, ca urmare a episoadelor de dilataţie acută gastrică sau gastrointestinală şi pseudoobstrucţiei intestinale. Uneori, pot apărea episoade de diaree, malabsorbţie sau constipaţie cronică.

Funcţia respiratorie trebuie explorată în mod sistematic. În cursul bolii, se constituie un deficit progresiv al musculaturii intercostale, la care se asociază deformări toracice importante, elemente esenţiale în degradarea dinamicii respiratorii şi apariţia unui tablou de insuficienţă respiratorie de tip restrictiv.

Tulburările neuropsihice sunt o trăsătură constantă a pacienţilor cu DMD. Studiile psihometrice arată



A B

Fig. 16.6 – Distrofie musculară Duchenne în fratrie. A: Băiat în vârstă de 10 ani care nu mai poate merge singur şi nici nu poate păstra poziţia verticală. B: Fratele mai mic cu doi ani; pseudohipertrofia musculaturii posterioare a gambelor, lordoză accentuată. (Colecţia IOMC, Dr. Dumitru Matei.)

că aproximativ 30-40% din copii au IQ sub 75, şi cea mai mare parte din ceilalţi au IQ între 75 şi 90 (Dubowitz V., 1995). Retardul psihic nu este progresiv şi nu există corelaţii între întârzierea mentală şi gradul de afectare musculară. Tulburările de comportament sunt frecvente. Bolnavii devin temători, neajutoraţi, neîndemânatici. Se instalează o dependenţă de alte persoane, pe măsură ce boala avansează.

Investigaţii paraclinice. Principalele investigaţii paraclinice necesare în diagnosticul DMD sunt: studiul enzimelor musculare, EMG şi biopsia musculară. În ultimii ani, progresele înregistrate în domeniul geneticii moleculare au permis punerea la punct de noi tehnici pentru diagnosticul precoce al bolii. Dintre acestea amintim: metodele imunohistochimice şi de immunoblotting (Western blot) aplicate pe biopsiile musculare şi investigaţiile genetice folosindu-se celule sanguine.

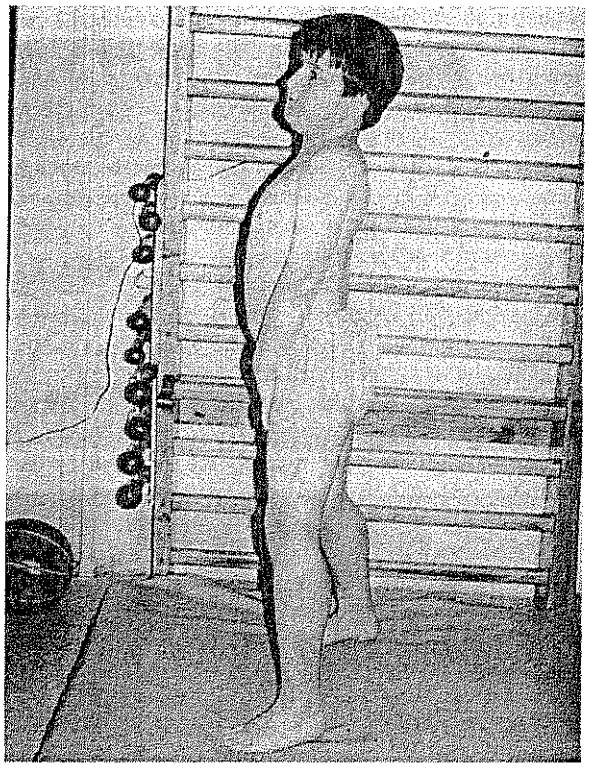


Fig. 16.7 – Distrofie musculară Duchenne. Pacient în vârstă de 10 ani: lordoză, hipertrofia musculaturii posterioare a gambelor, imposibilitatea mersului fără sprijin. (Colecţia IOMC, Dr. Dumitru Matei.)

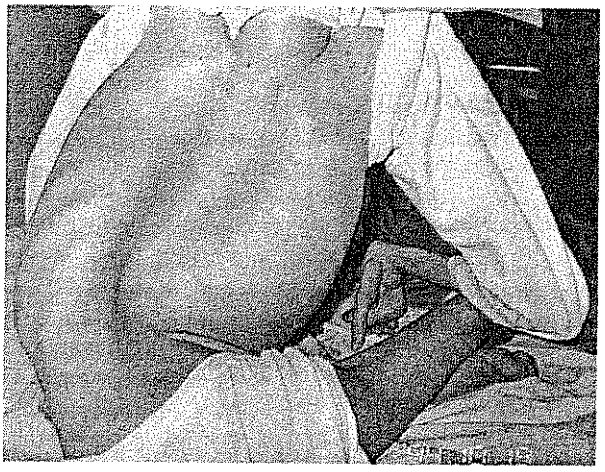


Fig. 16.8 – Distrofie musculară Duchenne, stadiu terminal. Pacient în vârstă de 16 ani cu deformare toracică severă, cifoscolioză, talie de „viespe", insuficienţă respiratorie severă, cardiomiopatie. Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

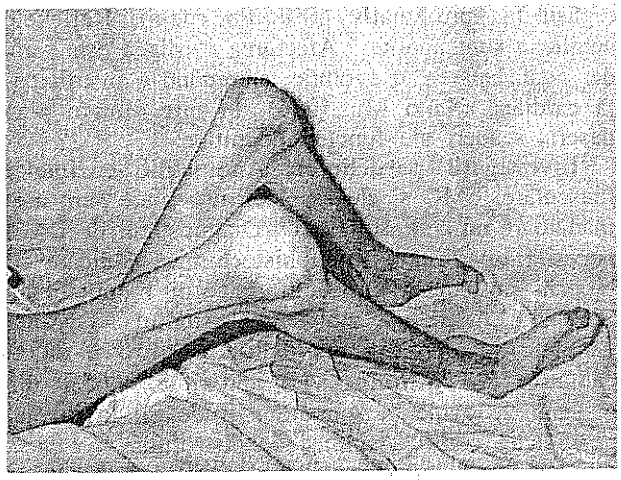


Fig. 16.9 – Distrofie musculară Duchenne stadiu terminal, acelaşi caz ca în fig. 16.8. Atrofii musculare extreme, poziţie vicioasă a membrelor. Articulaţiile sunt aparent „proeminente". (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

• Determinarea nivelelor serice ale enzimelor musculare (creatin fosfokinaza, aldolaza, lactic dehidrogenaza, transaminazele) oferă valori crescute în mod constant de 20-100 ori faţă de normal. Aceste concentraţii sunt anormale de la naştere, apoi diminuează în fazele avansate ale bolii datorită imobilizării şi topirii maselor musculare. O creştere de peste 1 000 U.I./l a creatin fosfokinazei (CPK) este sugestivă pentru diagnostic.

• EMG pune în evidenţă semne tipice de miopatie.

• Biopsia musculară pune în evidenţă fibre musculare de talie variabilă ca şi grupe de fibre pe cale de necroză şi de regenerare. Ţesutul conjunctiv şi ţesutul adipos înlocuiesc fibrele musculare dispărute.

Diagnosticul definitiv de DMD poate fi stabilit prin evidenţierea deficitului în distrofină pe biopsia musculară sau prin analiza mutaţiilor genetice.

• Determinarea cantităţii (normală, scăzută, absentă) de distrofină şi anomaliile structurii acesteia se pot stabili prin metode imunohistochimice. Aceste metode se bazează pe utilizarea de anticorpi monoclonali.

• Analiza genetică permite identificarea unei mutaţii particulare, dintre cele menţionate anterior, şi face posibilă depistarea precisă a purtătorilor.

• Diagnosticul prenatal este posibil după 10 săptămâni de gestaţie. Pentru a se identifica mutaţiile intragenice se practică amniocenteză. Din celulele amniotice sau vilozităţile coriale se face analiza ADN-ului genomic (Sancho S., 1993).

Principii de tratament. În prezent tratamentul bolnavilor cu DMD este pur simptomatic. Obiectivul principal vizează prevenirea contracturilor şi deformărilor osteoarticulare pentru a prelungi cât mai mult momentul dependenţei de cărucior.

Prevenirea contracturilor se realizează prin kinetoterapie susţinută, la care se asociază orteză gleznă-picior (previne contracturile tendoanelor achiliene). Cu cât mersul este mai dificil, va fi necesară o orteză şold-picior. Tendoanele achiliene vor fi alungite chirurgical.

Când bolnavul devine dependent de cărucior, va fi necesară o supraveghere atentă a coloanei vertebrale, deoarece, în aproximativ 90% din cazuri, apar deformări osoase severe (scolioză). Scolioza accentuează disconfortul de postură, dar în acelaşi timp reprezintă un important element în apariţia insuficienţei respiratorii cronice de tip restrictiv. Pentru diminuarea deformărilor coloanei vertebrale se folosesc diferite proceduri: suport pentru trunchi (corset, suporturi laterale la scaunele cu rotile etc.), bretele toracice speciale sau intervenţii chirurgicale de fixare a coloanei vertebrale.

În stadiile tardive ale bolii apar frecvente complicaţii pulmonare. Dintre acestea menţionăm: incidenţa crescută a infecţiilor pulmonare severe, hipoventilaţie nocturnă, insuficienţă respiratorie cronică. Terapia cu antibiotice asociate, ventilaţia nazală cu presiune pozitivă continuă sunt doar câteva mijloace terapeutice care încearcă să prevină aceste complicaţii.

S-a demonstrat că utilizarea corticoterapiei în doză de 0,75 mg/kg/zi timp de 3 luni încetineşte semnificativ progresia bolii (Griggs R.C. şi colab., 1993). În ciuda acestor rezultate favorabile, există pacienţi care nu pot tolera glucocorticoizii.

Terapia genică reprezintă o alternativă terapeutică de viitor pentru bolnavii cu DMD. Cele mai promiţătoare metode sunt tehnicile care utilizează adenovirusurile şi/sau retrovirusurile ca vectori care au abilitatea de a transmite mesajul genetic pentru distrofină în celulele fibrelor musculare în care aceasta este absentă.

Deoarece în prezent nu există un tratament curativ în DMD, ci doar speranţe generate de terapia genică, prevenţia bolii reprezintă metoda curentă de control. Sfatul genetic este indicat la toate femeile care au deja un băiat afectat sau au o rudă afectată de această boală. Identificarea femeilor purtătoare este posibilă prin examinarea pedigree-ului aces-

teia şi determinarea nivelului CPK, care este crescut în 75% din cazuri.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia bolii este severă. Majoritatea pacienţilor sunt imobilizaţi în cărucior în jurul vârstei de 9-10 ani. În cazurile în care evoluţia este lentă, bolnavii devin dependenţi de cărucior între 12 şi 13 ani. Decesul survine în adolescenţă şi se produce prin infecţii severe şi/sau insuficienţă cardiacă refractară la tratament.

Distrofia musculară Becker (DMB)

Această varietate mai puţin severă de distrofie musculară a fost individualizată în 1955 de Becker şi Kiener. Incidenţa bolii este de 5,4 cazuri la 100 000. Până recent, nu s-a ştiut dacă distrofiile musculare Duchenne şi Becker sunt boli genetice diferite. Studiile genetice au demonstrat că cele două afecţiuni rezultă din anomaliile alelice ale aceleiaşi gene. DMB se transmite tot recesiv X-linkat (nu afectează decât băieţii) dar, ca şi în cazul DMD, se cunosc rare cazuri de îmbolnăviri la fete. Anomalia genetică constă dintr-o deleţie a genei care codifică sinteza distrofinei, localizată pe cromozomul X, banda p21, la nivelul exonului 45. Consecinţa anomaliei este sinteza de distrofină în cantitate redusă şi/sau de distrofină normală cantitativ, dar cu o configuraţie moleculară anormală. În prezent, se consideră că orice distrofie musculară cu distrofină prezentă, dar anormală primar cantitativ sau calitativ, indiferent de tabloul clinic, este o DMB.

Manifestări clinice. În majoritatea cazurilor, DMB se distinge net de DMD prin vârsta de debut, severitatea tabloului clinic şi rata de progresie.

Boala debutează după 5 ani, dar se cunosc cazuri cu debut tardiv, în a 3-a sau a 4-a decadă sau chiar mai târziu.

Tabloul clinic este asemănător celui din DMD, dar simptomatologia variază de la forme severe, până la forme asimptomatice la care singurul semn de boală îl constituie nivelul crescut al CPK-azei serice, descoperit eventual întâmplător. Este atinsă în principal musculatura proximală a membrelor inferioare. Cu cât boala progresează, cu atât deficitul muscular tinde să se generalizeze. Nu există afectare a musculaturii faciale. Pseudohipertrofia moleţilor este un semn precoce şi cardinal. Un element de diagnostic este prezenţa de picior scobit (pes cavus), regăsit la aproximativ 60% din cazuri. Reflexele achiliene sunt abolite. Afectarea cardiacă este rară, dar poate apărea în evoluţie, antrenând o insuficienţă cardiacă (Saito M., 1996). În rare situaţii s-au descris scăderi ale funcţiei cognitive.

Investigaţii paraclinice. Anomaliile enzimelor musculare, EMG şi ale biopsiei musculare sunt asemănătoare cu cele din DMD. Diagnosticul de DMB necesită investigaţii imunohistochimice aplicate pe biopsia musculară utilizând anticorpi monoclonali. Studiile de genetică moleculară (studiul ADN-ului genomic) evidenţiază anomaliile cantitative şi/sau calitative ale distrofinei. La aproximativ 65% din pacienţi se evidenţiază mutaţii şi deleţii la nivelul genei care codifică sinteza de distrofină.

Evoluţie şi prognostic. Bolnavii cu DMB au o speranţă de viaţă redusă, dar majoritatea supravieţuiesc până în decada a 4-a sau a 5-a. Evoluţia este progresivă, dar mai lentă decât în DMD. Deşi gravitatea bolii poate diferi de la un subiect la altul, mersul rămâne posibil până la 25-30 ani.

Distrofia musculară Emery-Dreifuss (DMED)

Reprezintă o formă rară de distrofie musculară progresivă care se caracterizează prin hipotonie cu distribuţie particulară (humeroperonier), contracturi articulare şi afectare cardiacă. Boala se transmite de asemenea recesiv X-linkat, dar au fost descrise rare cazuri în care transmiterea genetică s-a realizat după un model autozomal dominant. Anomalia genetică responsabilă de apariţia bolii se localizează pe braţul lung al cromozomului X în banda q28. La acest nivel se află o genă care codifică sinteza unei proteine membranare – emerina (Mora H., 1997).

Manifestări clinice. Primele manifestări clinice se instalează după vârsta de 5-6 ani. Progresiv, apare o slăbiciune musculară cu o distribuţie neobişnuită care interesează muşchii bicepşi, tricepşi şi peronieri. Paralel, apar contracturi severe care interesează coatele, genunchii, gleznele şi coloana vertebrală. Consecinţa acestor contracturi este apariţia rectitudinii coloanei cu limitarea flexiei gâtului, la care se adaugă fixarea în flexie a articulaţiilor cotului, genunchiului şi gleznei. Afectarea cardiacă este frecventă. Ea se caracterizează prin tulburări de ritm şi de conducere severe. Aceste tulburări cardiace reprezintă principala cauză (50%) de moarte subită la pacienţii cu distrofie musculară Emery-Dreifuss.

Diagnostic pozitiv. Este dificil de precizat în absenţa investigaţiilor genetice, deoarece nivelul seric al enzimelor musculare poate fi normal sau uşor crescut, în timp ce biopsia musculară evidenţiază un aspect nespecific de afectare musculară.

Distrofia musculară facioscapulohumerală (Landouzy-Déjerine)

Această distrofie musculară progresivă are o incidenţă de 1 caz la 20 000. Boala se transmite autozomal dominant, afectând în egală măsură băieţii şi fetele. Cercetările genetice au demonstrat că există numeroase cazuri sporadice la care s-au constatat mutaţii genetice noi. Anomalia genetică responsabilă de apariţia distrofiei facioscapulohumerale este situată pe braţul lung al cromozomului 4 (4q35).

Manifestări clinice. Această afecţiune poate debuta în copilărie sau adolescenţă. În majoritatea cazurilor, deficitul musculaturii faciale reprezintă manifestarea inaugurală a bolii. Bolnavii nu pot să fluiere, nu pot să încreţească buzele sau să le proiecteze înainte. Faciesul are aspect de mască („facies miopatic"). Mai târziu, sunt afectaţi muşchii centurii scapulare. Pierderea forţei musculare de la nivelul muşchilor stabilizatori ai umărului antrenează o dificultate în ridicarea braţelor. „Decolarea" omoplaţilor (aspect de „scapule alate") devine evidentă în tentativele de abducţie sau antepulsie a braţelor. Bicepsul şi tricepsul pot fi sever afectaţi, cu o conservare relativă a deltoizilor. Centura scapulară capătă un aspect caracteristic: privind din faţă, clavicula pare să se arcuiască, iar vârful scapulei apare deasupra fosei supraclaviculare. Acest aspect devine evident când bolnavul încearcă să ridice braţele lateral, la nivelul umerilor. În evoluţie, se constituie un deficit de extensie a pumnului. La nivelul membrelor inferioare, hipotonia interesează cu predilecţie muşchii anteriori ai gambelor, care determină tulburări de mers. La majoritatea pacienţilor, deficitul motor rămâne limitat la nivelul feţei, membrelor superioare şi al musculaturii distale a membrelor inferioare. În 20% din cazuri, deficitul este progresiv, interesează muşchii centurii pelvine rezultând un handicap funcţional sever, cu posibilitatea ca bolnavul să rămână imobilizat în cărucior.

Distrofia facioscapulohumerală mai poate asocia hipoacuzie/surditate, retard mental, diplegie facială, manifestări oculare (boală Coats – degenerescenţă congenitală retiniană, telangiectazie, dezlipire de retină).

Distrofia musculară a centurilor

Reprezintă un grup de deficite musculare care apar atât la băieţi, cât şi la fete, cu un debut între sfârşitul primului deceniu şi cel de-al 4-lea deceniu. Hipotonia musculară afectează în principal musculatura proximală a membrelor. În general, aceste boli se transmit autozomal recesiv sau autozomal dominant. Studiile genetice au permis identificarea mai multor anomalii structurale cu localizare cromozomială diferită. O varietate a distrofiei centurilor, transmisă autozomal dominant a fost asociată cu anomalii localizate la nivelul cromozomului 5q22-34; în cazurile cu transmitere autozomal recesivă, s-a identificat un defect în sinteza uneia din glicoproteinele asociate distrofinei (cromozomii 5q33-34, 4q12, 13q12, 17q12-21, 15q15-21 etc.).

Manifestări clinice. Debutul simptomatologiei apare în mod obişnuit în a 2-a sau a 3-a decadă de viaţă şi se caracterizează printr-o slăbiciune musculară a membrelor inferioare. Urcatul scărilor şi ridicatul de pe scaun sunt dificile, mersul este legănat. Atingerea membrelor superioare cu o „decolare" a omoplatului apare mai târziu (fig. 16.10 A şi B). Extensia deficitului şi viteza de progresie a simptomatologiei variază de la o familie la alta. La unii pacienţi se constituie un tablou de insuficienţă respiratorie prin afectarea diafragmului şi muşchilor intercostali, în timp ce la alţii afectarea cardiacă antrenează o insuficienţă cardiacă congestivă sau tulburări de ritm. Uneori, pacienţii pot dezvolta o cardiomiopatie. Aproximativ 30% dintre ei au pseudohipertrofii musculare. Funcţiile intelectuale rămân normale.

Diagnostic. Diagnosticul de miopatie se stabileşte cu ajutorul dozării enzimelor musculare (CPK) care sunt crescute, al EMG de tip miopatic şi al biopsiei musculare.

Diagnostic diferenţial: este necesar să se facă un diagnostic diferenţial corect cu alte boli fenotipic asemănătoare, cum ar fi atrofia musculară spinală, miopatiile metabolice sau miopatiile inflamatorii. Investigaţiile imunohistochimice disponibile în prezent permit să se întreprindă studii complete ale distrofinei şi astfel să se facă o distincţie sigură între distrofia centurilor şi distrofia musculară Becker.

Distrofii musculare congenitale (DMC)

Reprezintă un grup de afecţiuni extrem de rare caracterizate prin hipotonie de la naştere şi apariţia de contracturi musculare înainte de 6 luni (Dubowitz V., 1995). Distrofiile musculare congenitale sunt de mai multe tipuri: tipul occidental (fără interesare clinică sau morfologică a SNC), tipul oriental (cu interesarea SNC) şi sindroamele cerebromusculare neclasificate.

Toate aceste tipuri se transmit autozomal recesiv. Histopatologic, se constată că fibrele musculare sunt de talie variată, printre acestea proliferând colagenul. EMG este de tip miopatic, nivelurile serice ale enzimelor musculare sunt normale sau uşor crescute, normalizându-se cu vârsta.

Distrofii musculare congenitale de tip occidental

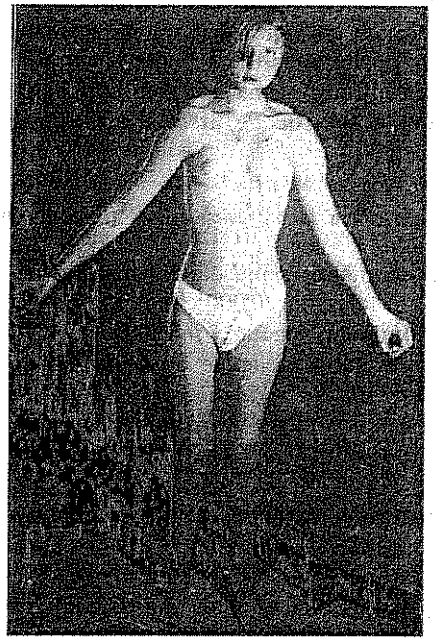
Sunt boli extrem de rare care sunt de două tipuri (distrofia congenitală merozin-negativă şi distrofia congenitală merozin-pozitivă) în funcţie de prezenţa sau absenţa merozinei (proteină extrasarcolemală de legare a distrofinei de distroglicani, cu rol de stabilizator al membranei, prezentă în lamina lucida a membranei bazale a fibrelor musculare, în unele arii ale SNC şi în celulele Schwann din nervul periferic).

Manifestări clinice. Tabloul clinic al DMC datorat absenţei merozinei se caracterizează prin hipotonie severă şi scăderea severă a forţei musculare de la naştere, retard în dezvoltarea motorie, deformări articulare. Severitatea tabloului clinic este diferită de la caz la caz, uneori chiar în aceeaşi fratrie (Sewry C.A., 1997).

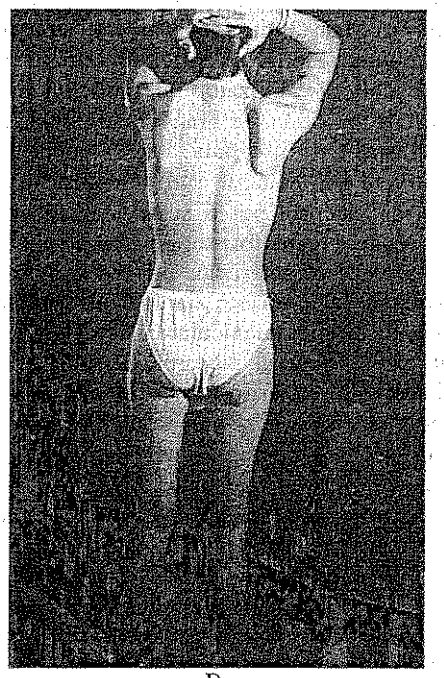
Boala progresează foarte puţin. Decesul survine precoce, ca urmare a complicaţiilor cardiopulmonare. Ca o regulă, sugarii cu deficit de merozină sunt mai sever afectaţi comparativ cu cei merozin-pozitivi.

Distrofii musculare congenitale de tip oriental

• **DMC Fukuyama** este o afecţiune care apare ca urmare a unei mutaţii pe cromozomul 9q31-33. Boala se transmite autozomal recesiv, ambele sexe fiind afectate aproape egal. Mamele pacienţilor cu DMC tip Fukuyama au frecvent avorturi spontane. Mişcările fetale sunt diminuate. Nou-născuţii afectaţi



A



B

Fig. 16.10 – A: Distrofia musculară a centurilor; pseudohipertrofii musculare ale centurii scapulare. Pacientă în vârstă de 18 ani. B: Acelaşi caz, „decolarea" omoplatului. (Colecţia IOMC, Dr. Dumitru Matei.)

prezintă tulburări de supt, țipăt stins, deformări toracice. Există o scădere generalizată a forței musculare, dar cu predominanță proximală. Cu timpul se constituie contracturi la nivelul genunchilor și coatelor. Aproximativ 50% din cazuri prezintă convulsii și retard psihic sever ca urmare a malformațiilor cerebrale asociate (pahigirie, polimicrogirie, dilatări ventriculare, dezorganizare corticală severă). Slăbiciunea musculară și atrofia sunt progresive, determinând disabilitate severă, caşexie și deces înaintea vârstei de 10 ani.

• **Sindromul Walker-Warburg** este o afecțiune extrem de rară, transmisă autozomal recesiv, care se caracterizează printr-o hipotonie severă neonatală, artrogripoză congenitală, malformații oculare grave (cataractă, displazie retiniană), malformații cerebrale (agirie, lisencefalie, hipoplazie de vermis, micropoligirie a polilor occipitali cerebrali și a cortexului cerebelos). Dezvoltarea neuropsihică este sever întârziată, convulsiile sunt frecvente. Decesul survine înaintea vârstei de 4 luni.

Miopatii congenitale

Sunt boli rare, diferite de distrofiile musculare congenitale, caracterizate clinic prin hipotonie și slăbiciune musculară cu debut neonatal, ca urmare a unor anomalii histochimice și morfologice particulare. Descrierea acestora a fost introdusă pentru a distinge bolile musculare nonprogresive, care există de la naștere, de distrofiile musculare progresive. Miopatiile congenitale sunt boli severe și chiar mortale. Cele mai importante entități sunt: boala „central core", miopatia nemalinică, miopatia centronucleară sau miotubulară, miopatia cu disproporție congenitală a fibrelor musculare. Deși aceste boli sunt grupate împreună, ele reprezintă entități diferite care au fost separate prin microscopie electronică, cu perturbări genetice variate. Unele sunt transmise autozomal recesiv, altele autozomal dominant, iar forma acută neonatală de miopatie miotubulară se transmite ca o boală X-linkată.

Manifestări clinice. Tabloul clinic este dominat de hipotonie. Hipotonia este prezentă de la naștere sau apare la scurt timp după aceea. La unii sugari, slăbiciunea musculară reprezintă principala cauză de apariție a insuficienței respiratorii.

În evoluție, acești copii prezintă o întârziere în dezvoltarea motorie, mers anormal și deformări scheletice (scolioză). Hipotonia este lent progresivă. În unele forme, se observă un deficit muscular facial, dar motilitatea oculară este conservată. ROT diminuează proporțional cu gradul hipotoniei.

Investigații paraclinice. Relevă concentrații serice ale enzimelor musculare în limite normale, iar EMG sugerează o miopatie.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv se stabilește prin biopsie musculară. În mușchiul normal, biopsia evidențiază două mari grupe de fibre musculare: fibrele de tip I (rezistente la oboseală și bogate în enzime oxidative) și fibrele de tip II (cu contracție rapidă, fatigabile și bogate în enzimele necesare glicolizei). Aceste două tipuri sunt distribuite întâmplător în mușchi. În toate miopatiile congenitale, examenele histochimice din fragmente musculare arată o predominanță relativă a fibrelor musculare de tip I, care sunt de dimensiuni reduse comparativ cu fibrele de tip II.

În boala „central core", biopsia musculară și examenele histoenzimologice pe fragmentul de biopsie evidențiază fibre cu zone unice sau multiple, centrale sau excentrice lipsite de enzime oxidative.

În miopatia nemalinică, biopsia arată depuneri de mici bastonașe în fibrele musculare de tip I, iar în miopatia miotubulară se observă apariția de lanțuri de nuclei centrali înconjurați de un halou.

Tratament. Miopatiile congenitale nu beneficiază de un tratament specific. Totuși, hipotonia poate fi ameliorată cu terapie fizică și corecție chirurgicală pentru contracturile care apar.

Distrofii miotonice

Prelungirea notabilă a timpului de relaxare musculară, fără modificarea concomitentă a vitezei de contracție, este cunoscută sub termenul general de miotonie.

În cadrul distrofiilor miotonice se disting mai multe forme clinice: distrofia miotonică (boala Steinert), miotonia congenitală și paramiotonia congenitală (boala Eulenburg). Ca simptom, miopatia mai poate apărea în glicogenozele musculare și în formele hiperkaliemice de paralizie periodică familială.

Distrofia miotonică (boala Steinert)

Este o boală ereditară, transmisă după un model autozomal dominant. Are o incidență de 13,5 la

100 000 nou-născuţi vii, afectând în mod egal ambele sexe. Anomalia genetică este localizată pe braţul lung al cromozomului 19q13. La acest nivel există o regiune instabilă a ADN-ului, caracterizată printr-un număr crescut de repetări ale unui triplet de nucleotide. Cu cât fragmenul de trinucleotide care se repetă este mai mare, cu atât boala este mai severă. Agravarea severităţii bolii în generaţii succesive, fenomen de anticipaţie genetică, este asociată cu o creştere a numărului de triplete repetate. Proteina codată de gena distrofiei miotonice are o compoziţie în aminoacizi omologă cu o protein kinază (miotonin-protein kinaza).

Manifestări clinice. Distrofia miotonică este o boală multisistemică, care include o simptomatologie extrem de variată: distrofie musculară, miotonie, endocrinopatii multiple, cataractă, retard mental, tulburări de conducere.

Boala debutează în copilărie. Atrofia şi deficitul musculaturii faciale dau pacienţilor un aspect tipic al feţei. Faţa este prelungă, cu musculatura temporală redusă, gura este ascuţită, cu buza superioară formând un „V" inversat, există ptoză palpebrală. Băieţii au calviţie frontală, iar fetele au tendinţa să piardă părul. Atingerea musculaturii vălului palatin, a faringelui şi a limbii antrenează disartrie, voce nazonată şi tulburări de deglutiţie. Muşchii gâtului, inclusiv flexorii şi sternocleidomastoidienii, sunt atrofiaţi. La nivelul membrelor este afectată musculatura distală. Funcţia extensorilor pumnului, a extensorilor degetelor şi a muşchilor intrinseci ai mâinii este alterată. Deficitul flexorilor dorsali ai piciorului determină un mers stepat. Anumiţi pacienţi au un deficit al musculaturii intercostale şi al diafragmului, care antrenează o insuficienţă respiratorie. Miotonia este pusă în evidenţă prin percuţia eminenţei tenare, a limbii şi a muşchilor extensori ai pumnului. Afectarea musculaturii netede este cauza apariţiei manifestărilor gastrointestinale (constipaţie, pseudoobstrucţii, megacolon cu evoluţie severă). Majoritatea pacienţilor au cataractă posterioară subcapsulară, atrofie gonadică, tulburări de ritm şi de conducere, întârziere psihică. Evoluţia bolii este lent progresivă.

Forma neonatală de distrofie miotonică se caracterizează prin debut prenatal. Hidramniosul este prezent la jumătate din pacienţi. Copiii se nasc în prezentaţie pelviană, având o greutate mică pentru vârsta gestaţională.

Examenul clinic evidenţiază hipotonie severă şi artrogripoză.

În evoluţie, apar semne de insuficienţă respiratorie, prin alterarea dinamicii toracodiafragmatice, la care se asociază retardul mental.

Diagnosticul de distrofie miotonică poate fi stabilit în mod obişnuit numai pe criterii clinice, rareori fiind necesare examene paraclinice.

Investigaţii paraclinice. Concentraţia serică de CPK poate fi normală sau moderat crescută; EMG evidenţiază miotonia (la percuţia muşchiului sau în cursul mişcării apare o descărcare de potenţiale bifazice, cu frecvenţă foarte ridicată de 50-100 c/s, cu o durată de câteva secunde pentru întreaga „salvă miotonică"); biopsia musculară arată atrofie musculară cu atingere selectivă a fibrelor de tip I, necroză a fibrelor musculare şi creşterea depozitelor de ţesut conjunctiv.

Miotonia congenitală

Este o boală genetică transmisă după modele variate (autozomal dominant, autosomal recesiv sau sporadic). Se caracterizează din punct de vedere clinic prin miotonie şi hipertrofii musculare. Boala apare ca urmare a unor mutaţii diferite, la nivelul genei canalelor de clor (CLCN1) de pe braţul lung al cromozomului 7q (Ptacek L.J. şi colab., 1993).

Manifestări clinice. Tabloul clinic variază de la caz la caz, de la forme uşoare la forme severe.

Forma autozomal recesivă (miotonia congenitală Becker) este severă, deşi debutul este tardiv (5-12 ani). Boala progresează lent.

Forma dominantă (boala Thomsen) are o evoluţie benignă. Manifestarea iniţială este rigiditatea musculară care apare după efortul fizic. Prin repetarea mişcării, rigiditatea miotonică dispare, iar mişcările devin normale. Majoritatea pacienţilor dezvoltă hipertrofii musculare ca urmare a contracturilor musculare permanente.

Diagnostic. Diagnosticul de miotonie congenitală se stabileşte pe criterii clinice şi este confirmat cu ajutorul EMG care arată un traseu tipic de miotonie.

Paramiotonia congenitală (boala Eulenburg)

Este o afecţiune genetică rară, care se transmite autozomal dominant. Substratul genetic al acestei

boli îl reprezintă o mutaţie la nivelul genei canalelor de sodiu de pe cromozomul 17q (Hudson C.S., 1995). Mutaţia genetică (SCN 4A) este responsabilă de o conductanţă anormală a sodiului în timpul răcirii muşchiului. Se realizează o depolarizare musculară anormală care va determina în primul rând miotonie, apoi inexcitabilitate.

Manifestări clinice. Simptomatologia este prezentă din perioada de sugar şi copil mic. Clinic, miotonia interesează musculatura pleoapelor, feţei, mâinilor şi, uneori, a faringelui. Paradoxal, crizele de rigiditate miotonică apar după efort fizic şi/sau după expunere la frig.

Miopatii inflamatorii

Reprezintă un grup heterogen de boli musculare dobândite. Unele miopatii inflamatorii sunt produse de agenţi infecţioşi (virusuri, bacterii, protozoare), factori endocrini (hipotiroidism, hipertiroidism, sindrom Cushing etc.), de unele medicamente (glucocorticoizi, D-penicillamina, zidovudina, vincristina etc.) sau apar în evoluţia unor afecţiuni generale (rahitism, osteomalacie, malnutriţie protein-calorică etc.), în timp ce altele par să se producă printr-un mecanism imun (dermatomiozita juvenilă). Miopatiile acute sunt manifestări clinice rar întâlnite în copilărie.

Miopatii metabolice

Există numeroase perturbări metabolice care interferă cu activitatea musculară şi care favorizează apariţia unei simptomatologii musculare care se manifestă intermitent (apar în cursul efortului muscular) sau permanent.

Miopatiile metabolice sunt boli rare, care se produc ca urmare a unor defecte enzimatice care afectează în principal trei căi metabolice: calea glicogenolitică şi calea glicolitică, transportul şi oxidarea lipidelor şi fosforilarea oxidativă.

Anomalii genetic determinate ale metabolismului hidrocarbonatelor

În cadrul anomaliilor metabolismului hidrocarbonatelor se includ o serie de glicogenoze asociate cu manifestări musculare (glicogenozele tip II, III, IV, V, VII, IX, X, XI) (vezi capitolul 21).

• **Deficitul de miofosforilază.** Glicogenoza musculară prototip care determină intoleranţă la efort este deficitul de miofosforilază (glicogenoza tip V, boala McArdle). Miofosforilaza scindează glicogenul în vederea producerii de glucoză necesară utilizării imediate la nivel muscular. Deficitul de miofosforilază este transmis autozomal recesiv, cu o predilecţie neexplicată la băieţi. Anomalia genetică este localizată pe braţul lung al cromozomului 11.

Manifestări clinice. Boala devine manifestă în copilărie. Simptomul clinic principal este reprezentat de intoleranţa la exerciţiile fizice. Aceasta se caracterizează prin dureri musculare şi fatigabilitate după un exerciţiu intens, cum ar fi alergatul şi/sau purtarea unor obiecte grele.

În evoluţie, fatigabilitatea musculară se accentuează progresiv, limitând capacitatea de efort. La aceasta se adaugă ulterior (între 20 şi 40 ani) crampe musculare repetitive şi intens dureroase, ce apar după efort, însoţite uneori de mioglobinurie. După această vârstă se constată atrofie musculară progresivă şi hipotonie.

Investigaţii paraclinice. Sunt în general normale, exceptând mioglobinuria de efort şi ocazional creşterea tranzitorie a aldolazei şi CPK musculare. EMG este adesea normală. Biopsia musculară ilustrează leziuni de miopatie vacuolară conţinând glicogen. Reacţiile histochimice demonstrează absenţa activităţii fosforilazei.

Tratament. Tratamentul nu este pe deplin satisfăcător. Pacienţii trebuie să evite eforturile care favorizează apariţia crampelor musculare.

• **Deficitul de maltază acidă** (glicogenoza tip II). Are ca urmare acumularea de glicogen în musculatura striată, miocard şi creier. Maltaza acidă este o enzimă lizozomală care transformă glicogenul în glucoză.

Forme clinice. În funcţie de vârsta debutului se disting mai multe forme clinice: forma infantilă (debutează în primele trei luni de viaţă), forma juvenilă (debutează în copilărie) şi forma adultă (începe din al 3-lea sau al 4-lea deceniu). Toate formele clinice se transmit după modelul autozomal recesiv. Gena responsabilă de apariţia bolii se localizează pe braţul lung al cromozomului 17.

Forma infantilă realizează un tablou clinic caracterizat prin deficit muscular sever, hepatomegalie, cardiomegalie. Decesul survine înaintea vârstei de un an.

Forma juvenilă are o evoluţie lent progresivă, cu apariţia deficitului muscular proximal al membrelor paralel cu afectarea muşchilor respiratori. Tabloul clinic se aseamănă cu cel din distrofia musculară progresivă Duchenne. Boala evoluează lent, decesul survenind, de obicei, înaintea vârstei de 20 ani.

Investigaţiile paraclinice. Concentraţiile serice de CPK sunt crescute, EMG este de tip miogen. Biopsia musculară arată un aspect de miopatie vacuolară cu acumulare de glicogen. Diagnosticul de certitudine este stabilit prin măsurarea activităţii enzimatice în muşchi.

Celelalte glicogenoze cu afectare musculară dezvoltă manifestări clinice fruste sau uşoare.

Tulburările metabolismului lipidic

Lipidele reprezintă o sursă energetică importantă pentru muşchi în timpul repausului şi în cursul exerciţiilor fizice de intensitate mare. Acizii graşi liberi sunt oxidaţi în mitocondrii. Aceştia sunt introduşi în mitocondrii prin intermediul unor enzime şi al unor proteine transportoare. Orice perturbare cantitativă sau calitativă a acestor componente va determina apariţia unui tablou clinic de miopatie.

Dintre deficitele enzimatice cu valoare clinică amintim: deficitul de carnitină, deficitul în carnitin-palmitil transferază şi deficitul în mioadenilat deaminază.

Miopatii mitocondriale

Mitocondriile joacă un rol important în producţia energetică. Oxidarea principiilor alimentare (glucide, lipide, proteine) conduce la formarea unor derivaţi (2H). Aceştia sunt transportaţi în interiorul mitocondriilor, printr-un proces de fosforilare oxidativă, traversând lanţul respirator. Lanţul respirator este alcătuit din patru complexe enzimatice (complexul I: NADH, coenzima Q oxidoreductază; complexul II: succinat, coenzima Q oxidoreductază; complexul III: coenzima Q, citocrom C oxidaza; complexul IV: citocrom C oxidaza).

Miopatiile mitocondriale reprezintă un grup heterogen de afecţiuni caracterizare prin fibre musculare care conţin mitocondrii numeroase, anormale. Anomaliile histologice sunt reunite sub denumirea de fibre roşii zdrenţuite („ragged red fibers"). Numele este sugerat de coloraţia cu tricrom a muşchiului proaspăt congelat, care permite vizualizarea mitocondriilor anormale de culoare roşie.

În prezent, miopatiile mitocondriale sunt clasificate în funcţie de anomaliile enzimatice şi de anomaliile genetice. Transmiterea acestor boli este complexă (AD, AR, mutaţii „de novo"), pentru că unele enzime mitocondriale sunt codificate de ADN-ul nuclear, iar altele sunt codificate de ADN-ul mitocondrial.

Manifestări clinice. Trăsătura comună a acestor miopatii este reprezentată de tulburarea în producţia de energie. Ca o consecinţă a deficitului energetic se constituie un tablou clinic caracterizat prin intoleranţă la efort, crampe musculare şi, uneori, mioglobinurie. Uneori, bolnavii pot prezenta oftalmoplegie externă progresivă, degenerescenţă retiniană pigmentară, sindrom cerebelos, miopatie, surditate, convulsii, episoade care mimează accidentele vasculare cerebrale, encefalopatie şi acidoză lactică.

Investigaţii paraclinice. Evidenţiază concentraţii serice crescute de lactat şi piruvat. EMG este nespecifică, iar biopsia musculară oferă un aspect de miopatie cu prezenţa de fibre roşii rugoase. Examenele electronomicroscopice evidenţiază depozite subsarcolemale de mitocondrii voluminoase, anormale.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv se stabileşte prin studiul enzimatic al funcţiei oxidative a mitocondriilor şi prin determinarea sediului anomaliei lanţului respirator.

Tratament. Nu există un tratament specific. S-au încercat tratamente cu vitamine (coenzima Q10, acid ascorbic, vitamina K) care acţionează ca transportori de electroni în lanţul respirator, cu rolul de a ocoli defectul enzimatic, dar rezultatele au fost modeste.

Bibliografie

AICARDI J. (ed.): Diseases of the Nervous System in Childhood, ed. a 2-a. Cambridge University Press, London, 1998.

ALEXIANU M., MANOLE E.: Date actuale privind distrofiile musculare prin defecte ale membranei celulare (sarcolemopatii). Rev. Rom. Pediatr. 1998; 47(2): 126-137.

AXELROD F.B., ABULARRAGE J.J.: Familial dysautonomia: a prospective study of survival. J. Pediatr. 1982; 101: 234-236.

AXELROD F.B., IYER K., FISH I. et al.: Progressive sensory loss in familial dysautonomia. Pediatrics 1981; 67: 517-522.

ADAMS C., THEODORESCU D., MURPHY G. et al.: Tymectomy in juvenile myastenia gravis. Child Neurol. 1990; 5: 216-218.

AICARDI J., CONTI GOUTIÈRES E.: Les formes néonatales de la dystrophie myotonique de Steinert. Neurol. Sci. 1974; 22: 149-164.

BEN OTHMANE K., HENTATI F., LENNON F. et al.: Linkage of a locus (CMT4A) for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 8q. Hum. Molec. Genet. 1993; 2: 1625-1628.

BERGOFFEN J., SCHERER S., WANG S. et al.: Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Science 1993; 262: 2039-2042.

BONE L.J., DAHL N., LENSCH M.W. et al.: New connexin 32 mutations associated with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Neurology 1995; 45: 1863-1866.

DYCK P.J., CHANGE P., LEBO R.: Hereditary motor and sensory neuropathies. In Dyck P.J., Thomas P.K., Griffin J.W. (eds.): Peripherical Neuropathy, ed. a 3-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1993, p. 1093-1136.

DUBOWITZ V.: Prednisone in Duchenne dystrophy. Neuromusc. Dis. 1991; 161-163.

DUBOWITZ V.: Muscle Disorders in Childhood, ed. a 2-a. W.B. Saunders, London, 1995.

DUGGAN D.J., GOROSPE J.R., FANIN M.D. et al.: Mutattions in the sarcoglycan genes in patients with myopathy. New Engl. J. Med. 1997; 336: 618-624.

GAJDOS P., CHEVRET S., CLAIR B. et al.: Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myastenia gravis, Ann. Neurol. 1997; 41: 789-796.

GRIGGS R.C., MOXLEY R.T., MENDELL J.R. et al.: Duchenne dystrophy: randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months). Neurology 1993; 43: 520-527.

HOFFMAN E.P., FISCHBECK K.H., BROWN R.H. et al.: Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimenes from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. New Engl. J. Med. 1988; 318: 1363-1368.

HUDSON A.J., EBERS G.C., BULMAN D.E.: The skeletal muscle sodium and chloride channel diseases. Brain 1995; 118: 547-563.

HOFFMAN E.P., FISCHBECK K.H., BROWN R.H. et al.: Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimenes from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. New Engl. J. Med. 1996; 318: 1363-1368.

HUDSON A.J., EBERS G.C., BULMAN D.E.: The skeletal muscle sodium and chloride channel diseases. Brain 1995; 118: 547-563.

HAGBERG B.: Polyneuropathies in pediatrics. Eur. J. Pediatr. 1990; 149: 296-305.

HARATI Y., BUTLER I.J.: Congenital hypomyelinating neuropathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1985; 48: 1269-1276.

HARDING A.E.: From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins. Brain 1995; 118: 809-818.

HARTUNG H.P., POLLARD J.D., HARVEY G.K. et al.: Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barré syndrome. Partea a II-a. Muscle Nerve 1996; 18: 154-164.

HUGHES R.A.C.: Ineffectiveness of high-dose intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. Lancet 1991; 338: 1142.

ICHIKI S., KOMATSU C., OGATA H. et al.: A case of myastenia gravis complicated with hyperthyroidism and thymic hyperplasia in childhood. Brain Dev. 1992; 14: 164-166.

JONES H.R.: Childhood Guillain-Barré syndrome: clinical presentation, diagnosis and therapy. J. Child Neurol. 1996; 11: 4-12.

KUROKI S., SAIDA T., NUKINA M. et al.: Campylobacter jejuni strains from patients with Guillain-Barré syndrome belong mostly to Penner serogroup 19 and contain beta-N-acetylglucosamine residues. Ann. Neurol. 1993; 33: 243-247.

LEFÈBVRE S., BÜRGLEN L., REBOULLET S. et al.: Identification and caracterization of spinal muscular atrophy-determining gene. Cell 1995; 80: 155-165.

MELKI J., MUNNICH A.: Molecular genetics of spinal muscular atrophy. In Arzimanoglou A., Goutières F. (eds.): Trends in Child Neurol. John Libbey, Paris, 1996, p. 137-141.

MELKI J., LEFÈBVRE S., BÜRGLEN P. et al.: De novo and inherited delections of the 5q13 region in spinal muscular atrophies. Science 1994; 264: 1474-1477.

MASTAGLIA F.L., LAING N.G.: Investigation of muscle disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1996; 60: 256-274.

MONACO A.P., KUNKEL L.M.: A giant locus for the Duchenne and Becker muscular dystrophy gene. Trends Genet. 1996; 3: 33-37.

MOKRI B., ENGEL A.G.: Duchenne dystrophy: electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber. Neurology 1975; 25: 1111.

MORA M., CARTEGNI L., DI BLASI C. et al.: X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy can be diagnosed from skin biopsy or blood stampe. Ann. Neurol. 1997; 42: 249-253.

OKA A., MATSUSHITA Y., SAKAKIHARA Y. et al.: Spinal muscular atrophy with oculomotor palsy, epilepsy and cerebellar hypoperfusion. Pediatr. Neurol. 1995; 12: 365-369.

OUVRIER R.A.: Peripheral neuropathies in childhood. In Fukuyama Y., Suzuki Y., Kamoshita S., Casaer P. (eds.): Fetal and Perinatal Neurology. Karger, Basel, 1992, p. 60-78.

OOSTERHUIS H.J.G.H.: The natural course of myastenia gravis: a long term follow up study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1989; 52: 1121-1127.

PEUDENIER S., DELEUZE J.F., PHAM-DINH D. et al.: Infantile neuropathy with unstable myelin: study of the P_0 protein. J. Neurol. 1993; 240: 291-294.

PTACEK L.J., JOHNSON K.L., GRIGGS R.C.: Genetics and physiology of the myotonic muscle disorders. New Engl. J. Med. 1993; 328: 482-489.

POPA C.: Neurologie. Edit. Naţional, Bucureşti, 1997, p. 749-810.

RAYMOND F.L.: Spinal muscular atrophy of childhood: genetics. Dev. Med. Child Neurol. 1997; 39. 419-420.
RODRIGUES N.R., OWEN N., TALBOT K. et al.: Delections in survival motor neuron gene on 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy. Hum. Molec. Genet. 1996; 4: 631-634.
REES L.H., SOUDAIN S.E., GREGSO N.A. et al.: Campylobacter jejuni infection and Guillain-Barré syndrome. New Engl. J. Med. 1995; 333: 1374-1379.
SAKANO T., HAMASAKI T., KINOSHITA Y. et al.: Treatment for refractory myastenia gravis. Arch. Dis. Child. 1989; 64: 1191-1193.
SANCHO S., MONGINI T., TANJI K. et al.: Analysis of dystrophin expression after activation of myogenesis in amniocytes, chorionic-villus cells and fibroblasts. A new method for diagnosing Duchenne's muscular dystrophy. New Engl. J. Med. 1993; 329: 915-920.
SEWRY C.A., NAOM I., D'ALESSANDRO M. et al.: Variable clinical phenotype in merosin-deficient congenital muscular dystrophy associated with differential immunolabelling of two fragments of laminin α-2 chain. Neuromusc. Dis. 1997; 3:169.
SOMMER N., SIGG B., MELMS A. et al.: Ocular myastenia gravis: response to long term immunosuppresive treatment. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1997; 62:156-162.
SAITO M., KAWAI H., AKAIKE M. et al.: Cardiac dysfunction with Becker muscular dystrophy. Am. Heart J. 1996; 3:642.
SAPP J.L., BOBET J., HOROLETT S.E.: Contractile properties of myocardum are altered in dystrophin-deficient mdx mice. J. Neurol. 1996; 1-2: 17.
SILVER R.M., MARICQ H.R.: Childhood dermatomyositis: serial microvascular studies. Pediatrics 1989; 83: 278-283.
TREIBER-HELD S., BUDJARJO-WELIM H., REMANN D. et al.: Giant axonal neuropathy; a generalized disorder of intermediate filaments with longitudinal grooves in the hair. Acta Neuropediatr. 1994; 25: 89-93.
VAN DER STEEGE G., GROOTSCHOLTER P.M., VAN DER VLIES P. et al.: PCR- based DNA test to confirm clinical diagnosis of autosomal recessive spinal muscular atrophy. Lancet 1995; 345: 985-986.
VAN DER MECHÉ F.G.A., MEULSTEE J., KLEYWEG R.P.: Axonal damage in Guillain-Barré syndrome. Muscle Nerve 1991; 14: 997-1002.
WINER J.B., HUGHES R.A.C., OSMOND C.: A prospective study of acute idiopatic neuropathy I: clinical features and their prognostic value. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1988; 51: 605-612.

Capitolul 17

BOLILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

DEZVOLTAREA PRENATALĂ A SISTEMULUI NERVOS

Sanda Măgureanu

Sistemul nervos derivă din stratul ectodermal, care, alături de mezoderm şi endoderm, se constituie deja din a 2-a săptămână gestaţională.

Principalele faze ale ontogenezei cerebrale în perioada embrionară cuprind în ordine succesivă:

1. neurulaţia;
2. formarea veziculelor cerebrale (prozencefalizarea);
3. neurogeneza (maturaţia).

1. Neurulaţia se produce din ziua 14 până în ziua 30 de gestaţie (g.) şi constă în formarea şi închiderea tubului neural, care anterior plutea sub formă de placă neurală în lichidul amniotic. Treptat, în săptămâna a 3-a placa neurală începe să se lărgească şi să se invagineze înspre mezoderm şi endoderm, pentru a se închide formând tubul neural (fig. 17.1). Defectele de neurulaţie determină în patologie disrafiile (anencefalie, encefalocel, meningocel, spina bifida etc.).

2. Prozencefalizarea: începând din zilele 25-30 de gestaţie şi continuând până în zilele 80-90 gestaţionale, urmează faza de formare a emisferelor cerebrale (fig. 17.2).

Înainte ca partea caudală să fie deplin dezvoltată, partea anterioară a primei somite cervicale începe să se evagineze şi să formeze flexiuni şi cavităţi, fiecare cu anumite semnificaţii în dezvoltarea ulterioară. Iniţial se produc 3 evaginări: prozencefalul (creierul anterior), mezencefalul (creierul mijlociu) şi trombencefalul (creierul posterior). Cu timpul, pe părţile laterale ale prozencefalului apar alte 2 evaginări – veziculele optice – din care apoi se vor dezvolta nervii optici şi o parte din globii oculari. În ziua 36, prozencefalul se divide în diencefal (posterior) şi anterior în 2 vezicule telencefalice, care ulterior devin cele 2 emisfere cerebrale. Simultan se formează şi cavităţile telencefalice, care, pe parcurs, formează ventriculii cerebrali. În acelaşi timp cu divizarea creierului anterior (prozencefalul), se divide şi cel posterior (rombencefalul) în 2 structuri: una anterioară, constituind viitoarea punte şi cerebelul, şi una posterioară – viitorul bulb şi începutul măduvei spinării. Cavităţile corespunzătoare devin ventriculul IV. Mezencefalul rămâne neschimbat, din el dezvoltându-se pedunculii cerebrali şi lama cvadrigeminală. Creşterea şi dezvoltarea continuă şi spre luna a 3-a. Concomitent, coarda spinală se extinde caudal, odată cu dezvoltarea coloanei vertebrale. Agresiunile de orice tip sau perturbarea acestei importante etape de formare a sistemului nervos induc malformaţii morfologice majore, ca: holoprozencefalia, arinencefalia, agenezia de corp calos etc.

3. Neurogeneza, care începe între săptămânile 8-10 g. şi continuă şi după naştere, constă în proliferarea şi migrarea neuronilor. Multiplicarea neuroblaştilor în zonele germinative periventriculare din prima jumătate a sarcinii face ca stocul total de neuroni să fie constituit definitiv spre 20 săptămâni de gestaţie (excepţie fac neuronii granulari din cortexul cerebelos şi din fascia dentată din hipocamp). La ultima lor mitoză neuronii migrează de-a lungul unor ghizi gliali, conform unei determinări genetice, pentru a constitui placa corticală. Ultimii neuroni care migrează se aşează în partea cea mai externă, aşa încât straturile externe ale cortexului se vor dezvolta mai târziu decât cele profunde. Anomaliile din perioada neurogenezei pot produce reducerea migrării (microcefalie, agirie, lisencefalie), dezordini în locul ocupat de neuroni în cortexul cerebral (displazii celulare) sau aglomerări în substanţă albă de

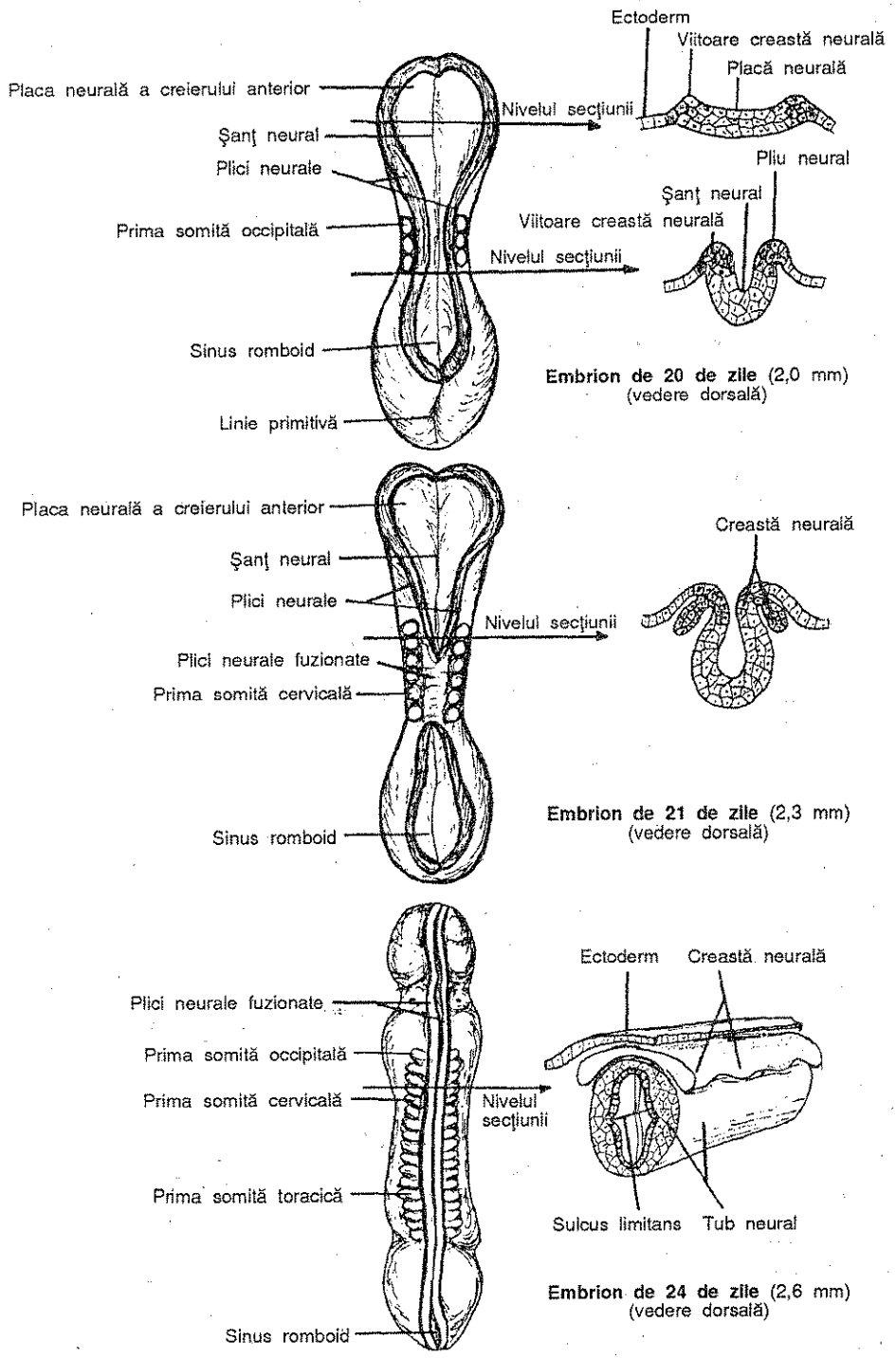


Fig. 17.1 – Neurulația.

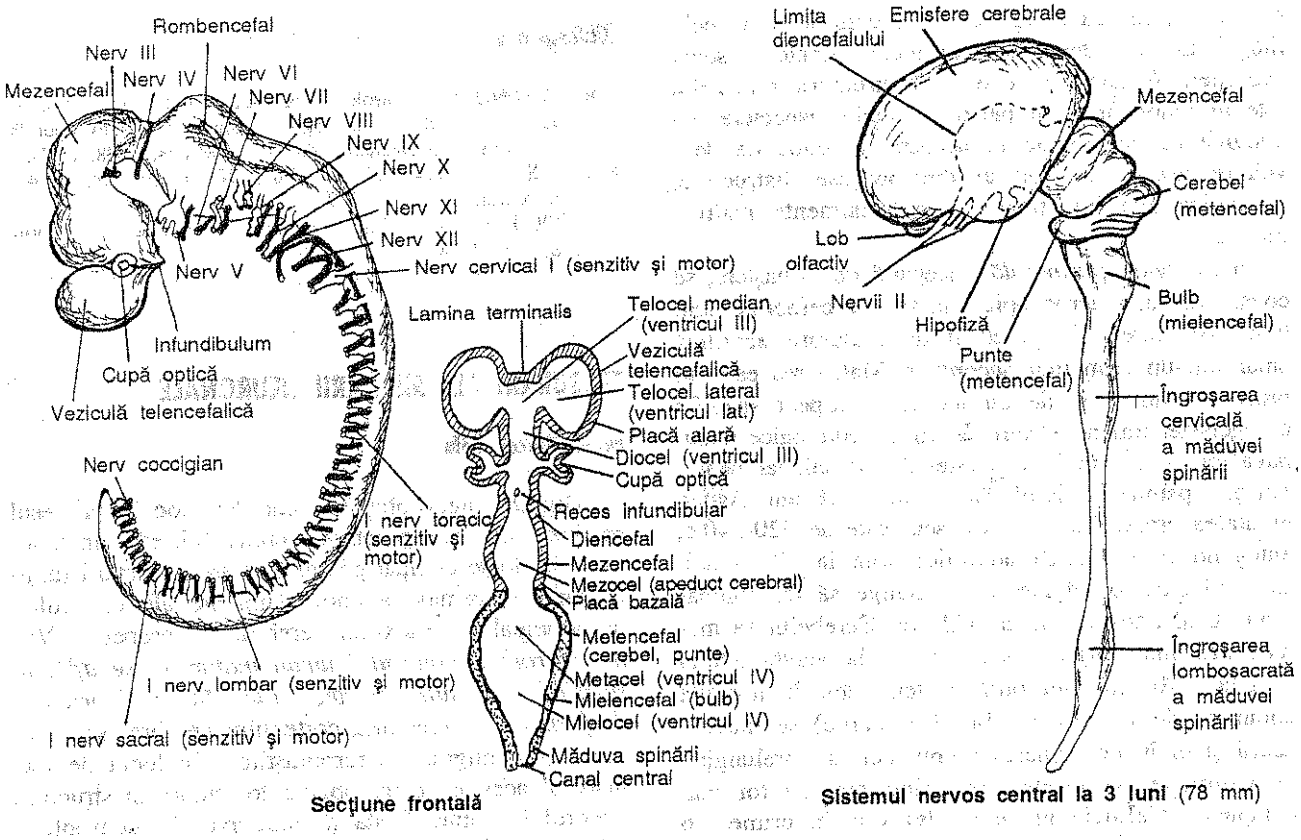


Fig. 17.2 – Prozencefalizarea (SNC – nervi cranieni şi spinali la 36 zile).

neuroni, care nu mai ajung la locul lor predestinat din scoarţa cerebrală (heterotopii).

În perioada dintre lunile 3-9 g. (perioada fetală), sistemul nervos intră într-o fază distinctă şi importantă de dezvoltare, numită perioada de maturaţie, care nu se încheie decât după câţiva ani de la naştere. În luna a 3-a, sistemul nervos central (SNC) este deja schiţat în structura sa generală. Deşi în formă rudimentară, există toate componentele creierului, măduvei spinării şi ale celor 2 organe de simţ – ochiul şi urechea, strâns legate de dezvoltarea sistemului nervos. Ulterior apar conexiuni între ventriculii laterali, ventriculul 3 se reduce în mărime şi se diferenţiază comisurile interemisferice (corpul calos, trigonul şi comisura albă anterioară). În a 2-a perioadă de maturaţie, care acoperă ultimele 20 săptămâni, se produce creşterea cerebrală, legată, pe de o parte, de multiplicarea celulelor gliale, începutul mielinizării şi creşterea prelungirilor celulare (axonii). Paralel se maturizează sistemul enzimologic cerebral.

Macroscopic, apar primele rudimente ale scizurilor, care se conturează net abia spre sfârşitul perioadei (luna 4 g. – scizura silviană, luna 5 g. – scizura Rolando, luna 6 g. – scizura calcarină şi şanţurile principale ale lobilor frontal şi temporal). La sfârşitul lunii 8 g. sunt formaţi toţi lobii cerebrali.

La nivel *microscopic,* în perioada fetală începe un proces foarte important pentru dezvoltarea sistemului nervos central, deoarece între procesul de mielinizare şi dezvoltarea funcţiilor specifice SNC există un paralelism liniar.

Mielinizarea este considerată principalul indicator al maturizării sistemului nervos. Ea continuă şi după naştere (3 ani 1/2) după un program foarte strict înscris în genom. Astfel, există o ordine a mielinizării diverselor fascicule, cele ascendente fiind mielinizate înaintea celor descendente. Mielinizarea este precedată de o marcată proliferare a celulelor gliale care sintetizează mielina (oligodendroglia). Se constituie o adevărată unitate funcţională neuron-nevro-

glie. Mielinizarea începe de la structurile mai vechi filogenetic şi se termină la ultimele apărute pe scara evoluţiei. Având în vedere că structura creierului este în mare finită în perioada fetală, aspectele patologice ce se produc în această perioadă de dezvoltare rezultă în special din procese distructive, ischemice sau infecţioase şi nu realmente malformative.

În *perioada postnatală*, începând de la naştere, se consideră că, macroscopic, emisferele cerebrale sunt bine conturate, dar procesul de maturare continuă chiar într-un ritm mai accentuat. Maturarea este un proces complex şi de durată mare, aspect specific ontogenezei umane. Pentru funcţiile neurologice maturarea se încheie în jurul vârstei de 10 ani, iar pentru funcţiile psihice în jurul vârstei de 14-16 ani. Astfel, greutatea creierului la nou-născut este de 320-340 g, ajungând la greutatea adultului abia la 12-15 ani; aspectul exterior al creierului ajunge să fie comparabil cu al adultului abia la 2 ani. Cerebelul se maturizează mai târziu, ajungând ca la vârsta adultă abia la 7-10 ani. Neuronii existenţi deja în formulă completă de la naştere (14-22 miliarde) se maturizează şi ei în continuare (corpul celular, prelungirile neuronale, sinapsele), realizând circuite tot mai complexe. Celulele gliale se dezvoltă în primele 6 luni postnatal (în special în luna a 6-a) şi ajung la maturitate funcţională în jurul vârstei de 2-3 ani. Treptat apar noi sinapse, neuronii se interconectează, realizând o reţea vastă de „complexe funcţionale" care integrează progresiv, pe etape, diferitele funcţii motorii sau psihice.

La naştere sistemul nervos nu este total dezvoltat funcţional, asigurând doar funcţiile de supravieţuire localizate în trunchiul cerebral (nou-născutul este o fiinţă subcorticală, dar în plin proces maturaţional – Evans, 1987, citat de V. Foişoreanu, 1998). Treptat, se achiziţionează noi funcţii ce duc spre o corticalizare progresivă care implică unirea structurilor vechi cu cele noi şi o ierarhizare funcţională, cu o subordonare a structurilor inferioare faţă de cele superioare.

Trebuie ştiut faptul că întregul proces de maturare nu are loc decât sub influenţa stimulilor din mediul extern, care trebuie însă să intervină într-o perioadă bine determinată pentru fiecare structură în parte, denumită „perioadă critică", de unde importanţa cunoaşterii dezvoltării sistemului nervos uman.

Bibliografie

FOIŞOREANU V.: Neurologia developmentală. A 21-a Consfătuire naţională de neurologie şi psihiatrie infanto-juvenilă, vol. lucrărilor in extenso. Edit. Târgu-Mureş, 1998, p. 2-31.
MENKES J.H.: Textbook of Child Neurology, ed. a 4-a. Philadelphia, 1990, p. 209-18.
NETTER F.H.: The Ciba Collection of Medical Illustrations 1986; 1:131- 47.

TULBURĂRI ALE MIGRĂRII NEURONALE

Eugen Pascal Ciofu

Migrarea neuroblaştilor, care are loc în procesul de dezvoltare ontogenetică a creierului, este un fenomen fiziologic esenţial pentru formarea structurii (arhitectonicii) normale a unor segmente ale creierului, în principal a cortexului cerebral şi cerebelos. *Nici un neuron al creierului uman matur nu se află, la sfârşitul procesului de dezvoltare, în locul originar de formare.* Arhitectura cortexului cerebral se realizează prin migrarea neuroblaştilor din locul de formare al acestora către poziţia lor finală în structura creierului matur. Distanţa parcursă de neuroblaşti este adesea considerabilă. Ajunşi la locul „de destinaţie" are loc procesul de maturare a neuroblaştilor cu formarea neuronilor maturi. Migrarea neuroblaştilor se face după un model programat genetic şi este foarte exactă în timp şi spaţiu.

În creierul uman sunt identificate 4 căi principale de migrare a neuroblaştilor: *corpus pontobulbar* (bulb şi punte), *corpus gangliotalamic* (corpul striat şi talamus), *cortexul cerebelos* (migrări din zona rombică şi stratul granular extern) şi *cortexul cerebral* (migrări din zona germinativă periventriculară către cortex).

Migrarea neuroblaştilor se face în cel puţin două valuri sau unde de migrare. Migrările de-a lungul primelor două căi se produc şi se finalizează *precoce*, în intervalul primelor 12 săptămâni de gestaţie.

Holoprozencefalia. Este un exemplu tipic de tulburare de migrare precoce. De fapt, termenul corect este de complex malformativ holoprozencefalic, care îşi are originea în defectul de dezvoltare a crestei neuronale prozencefalice care survine foarte precoce, între zilele 21-24 ale vieţii embrionare. Creasta neurală prozencefalică are rol fundamental în edificarea

scheletului craniofacial şi a structurilor mediane şi paramediane ale feţei. În mod normal prozencefalul se divide în plan sagital pentru a realiza emisferele cerebrale, în plan orizontal pentru formarea bulbilor olfactivi şi optici şi în plan transversal pentru a forma telencefalul şi diencefalul. Dacă aceste procese de dezvoltare embrionară sunt interferate între zilele 21-24, au loc anomalii de dezvoltare ale creierului anterior şi, prin inducţie, anomalii ale structurilor mediane şi paramediane ale feţei. Complexul malformativ holoprozencefalic poate apărea sporadic, cu o incidenţă de 1/16.000-1/18.000 naşteri. S-a mai descris în asociere cu trisomiile 13 şi 18, sindromul Meckel-Gruber şi în 1% din cazuri asociat embriopatiei diabetice. În forma clinică completă, diagnosticul este sugerat de faciesul nou-născutului, care prezintă anomalii notorii ale zonei centrale a feţei constând din hipotelorism (în formele extreme ciclopie), microftalmie, microcefalie, absenţa osului etmoid, absenţa filtrului, a septului nazal, nară unică, proboscis. Se mai asociază palatoschizis median sau echivalenţe (lueta bifidă). Gradul de malformaţie a regiunii centrale a feţei reflectă gradul de afectare a creierului. Copiii prezintă microcefalie, retard mental sever, convulsii recurente, crize de apnee, moarte subită precoce. Creierul are anomalii profunde, constând în absenţa septării creierului anterior în cele două emisfere, ventricul unic, absenţa corpului calos, absenţa bulbilor olfactivi şi a bandeletelor olfactive. Un incisiv central unic asociat cu un grad acceptabil de hipotelorism a fost semnalat ca expresie clinică minoră a holoprozencefaliei. Diagnosticul leziunii cerebrale se precizează prin metode imagistice. Severitatea afectării creierului a făcut pe unii autori să sisteze asistenţa medicală a acestor cazuri, ele aflându-se deasupra resurselor terapeutice actuale. Decesul sub vârsta de 1 an este sigur. Caracteristic complexului malformativ holoprozencefalic este expresia clinică completă, cu prognostic foarte grav funcţional şi deces sigur în timpul perioadei de sugar.

Migrarea tardivă a neuroblaştilor începe la aproximativ 8 săptămâni de viaţă intrauterină şi se prelungeşte până aproximativ la vârsta de 5 luni postnatal. Migrarea neuroblaştilor la nivelul stratului granular extern al cerebelului continuă încă şi mai mult, până la vârsta de un an.

Displaziile cerebrale. Sunt rezultatul unor tulburări primare sau secundare ale migrării neuroblaştilor şi sunt determinate genetic. Consecinţa afectării „modelului" precoce al migrării constă în tulburări severe ale formării structurilor bulbului, trunchiului cerebral, diencefalului şi telencefalului. Rezultă dezorganizări ale modelului arhitectonic al cortexului cerebral sau cerebelos, asociat cu anomalii ale circumvoluţiilor sau absenţa girusurilor (lisencefalie).

Unele leziuni cerebrale pot fi produse de infecţii virale intrauterine care perturbă fazele precoce ale migrării neuroblaştilor, dar majoritatea leziunilor creierului fetal apar în cea de-a doua jumătate a gestaţiei sau în perioada perinatală, în special la prematuri şi interferează exclusiv cu migrarea tardivă a neuroblaştilor. Aceste tulburări ale migrării tardive nu produc malformaţii anatomice mari, evidente ale creierului, cum sunt holoprozencefalia sau lisencefalia, ci determină leziuni microscopice localizate, focale, de dezorganizare a straturilor lamelare corticale, heterotopii sau anomalii de orientare a neuronilor care au legături sinaptice distorsionate. Aceste displazii „focale", vizibile doar la o examinare microscopică atentă a creierului (post mortem), au un important potenţial de exprimare clinică sub diferite forme în patologia neurologică a copilului: epilepsie, deficite de percepţie, tulburări de învăţare, incoordonare motorie, retard mental.

Incidenţa crescută a handicapurilor neurologice cronice ale prematurilor poate fi explicată, în parte, prin tulburări ale migrării tardive a neuroblaştilor, care au ca rezultat leziuni cerebrale structurale.

Bazele anatomice ale tulburărilor de migrare tardive ale neuroblaştilor la copiii prematuri sunt legate mai puţin de distrugerea neuroblaştilor în sine prin leziuni de leucomalacie periventriculară sau hemoragii intracerebrale, cât mai ales de afectarea sistemului fibrelor gliale radiale, care se extind până în suprafaţa cortexului şi oferă un ghidaj mecanic de-a lungul căruia migrează neuroblaştii din zona subependimară către cortex. Acest sistem de ghidaj este unic în creierul prematur, iar celulele gliale radiale subependimare, după îndeplinirea funcţiei lor temporare de „monorail" pentru migrarea neuroblaştilor, se transformă în astrocite mature. În cortexul cerebelului, astrocitele specializate Bergman au funcţie similară; corpul celular al acestora se află în stratul celulelor Purkinje, iar procesele lor citoplasmatice se extind centrifug, oferind astfel „o pistă" de-a lungul căreia pot migra celulele stratului granular extern.

Oprirea sau migrarea incompletă a neuroblaştilor. Reţeaua de fibre gliale fine răspândite în stra-

tul cerebral cortical (fibre „de ghidaj" pentru migrare) este foarte vulnerabilă la leziuni cerebrale care includ infarcte sau hemoragii, hipoxie, ischemie, astfel încât migrarea neuroblaştilor nu se mai poate face până la cortexul cerebral, ci se opreşte la distanţă de aceasta, de obicei la nivelul substanţei albe subcorticale. Aici, neuroblaşti heterotopici formează mici enclave de substanţă cenuşie în interiorul substanţei albe a girusurilor cerebrale, iar maturarea lor se face in situ, neuronii rezultaţi fiind însă nefuncţionali. Leziunile perinatale care produc perturbări ale migrării au 3 localizări: zona periventriculară, matricea subcorticală profundă (germinativă) şi cortexul cerebral. În mod normal, în primul val neuroblaştii migraţi formează straturile corticale profunde 5 şi 6, pentru ca în valul următor de migrare aceştia să atingă suprafaţa cortexului, devenind neuronii stratului 2. Leziunile reprezentate de ischemie, hemoragii, inflamaţii (meningita neonatală) sunt mai frecvent întâlnite la prematuri sub 35 săptămâni de gestaţie, având ca rezultat anomalii microscopice ale stratificării neuronilor corticali ca urmare a tulburărilor de migrare. Aceste anomalii pot induce activitate corticală paroxistică şi nu pot fi decelate prin tehnicile imagistice curente actuale (CT, MRI).

Supramigrarea neuroblaştilor. La mijlocul gestaţiei, cortexul cerebral normal conţine un strat de suprafaţă de celule gliale formând stratul granular de sub pia mater. Acest strat dispare la nou-născutul la termen. Rostul acestui strat granular superficial este de a împiedica supramigrarea neuroblaştilor care ating suprafaţa platoului cortical, acţionând ca strat limitant. Anomalii ale stratului granular superficial sunt întâlnite în holoprozencefalie, unde se înregistrează două defecte caracteristice: sărăcie celulară sau chiar absenţa totală a stratului granular de sub pia mater şi multiple proeminenţe de substanţă cenuşie sub formă de digitaţii care pătrund în leptomeninge, dincolo de suprafaţa platoului cortical. Aceste protruzii de substanţă cenuşie, care pot chiar pierde contactul cu creierul, sunt realizate prin supramigrarea neuroblaştilor şi sunt cunoscute ca heterotopie ganglioneurală marginală.

Hamartoame ale cortexului cerebelos. Dezvoltarea ontogenetică a cerebelului se desfăşoară în cea mai lungă durată de timp în comparaţie cu oricare altă parte a SNC, astfel, stratul granular extern de neuroni imaturi nu îşi completează ciclurile de migrare până la vârsta de 1 an. Din această cauză, orice injurie a structurilor fosei posterioare din perioada perinatală şi de sugar poate provoca leziuni focale ale cortexului cerebelos prin interferarea cu migrarea tardivă a celulelor stratului granular. Spre deosebire de majoritatea neuronilor, celulele granulare externe ale cortexului cerebelos pot regenera, dacă s-au „pierdut" parţial printr-o injurie, dar cortexul cerebelos care rezultă în acea zonă este adesea imperfect organizat. Apar leziuni focale în arhitectura cortexului cerebelos, care constau în dezorientarea celulelor Purkinje, a celulelor granulare, a celor „în paner" şi a celulelor Golgi şi pierderea structurilor stratificate normale. Aceste disgenezii ale cortexului cerebelos se numesc hamartoame şi au dimensiuni microscopice. Manifestările clinice includ în principal tulburări ale coordonării motorii. Istoricul acestor copii relevă de obicei naştere prematură, evoluţie neonatală dificilă sau traumatism cerebral în perioada de sugar.

Bibliografie

JONES K.L.: Smith recognizable pattern of human malformation, ed. a 4-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1988.

SARNAT B.H.: Disturbances of Neuroblast Migration after 20 Weeks Gestation in the Human Fetus and Neonate. In Fukuyama Y., Suzuki Y., Kamoshita S., Casaer P. (eds): Fetal and Perinatal Neurology. Karger, Basel, 1992, p. 108-117.

STEWART R.E.: Craniofacial malformations – Clinical and genetic considerations. Pediatr. Clin. North Am. 1978; 25(3): 485-517.

LICHIDUL CEREBROSPINAL

Alexandru Vladimir Ciurea

Introducere

Lichidul cerebrospinal (LCS) reprezintă lichidul biologic conţinut în spaţiile anatomice rezultate din evoluţia ontogenetică a tubului neural primitiv (sistemul ventricular al encefalului şi canalul ependimar spinal) şi în spaţiul subarahnoidian (spaţiu format în leptomeninge).

Cele două zone anatomice menţionate, care au primit denumirea comună de spaţii lichidiene, comunică între ele la nivelul ventriculului IV. Se realizează astfel un sistem unic care permite circulaţia LCS într-un flux de scurgere direcţionat de la nivelul ventriculilor cerebrali (aria de formare principală a LCS) către spaţiul subarahnoidian pericerebral. La acest nivel vilii arahnoidieni din apropierea sinusurilor venoase durale endocraniene realizează resorbţia LCS.

LCS a fost cunoscut medicilor încă din antichitate. În scrierile lui Hippocrat (466-377 î.Hr. după datele lui Schimidt, 1968) se arată că acumularea de LCS la sugar produce hidrocefalie, care se manifestă prin epilepsie şi recomandă puncţia prin fontanela anterioară ca tratament al hidrocefaliei. LCS ca structură anatomică îşi face apariţia în literatura de specialitate mult mai târziu. Un element important în cunoaşterea LCS l-a constituit introducerea tehnicii puncţiei lombare de către Quincke (1891), urmată de efectuarea puncţiei suboccipitale de Obregia (1908), Anton şi von Bramman (1913). În domeniul cunoştinţelor legate de fiziologia şi dinamica LCS (producere, circulaţie, resorbţie), acestea s-au acumulat de asemenea la începutul secolului. Dandy şi Blackfan (1914) reuşesc să demonstreze rolul plexurilor coroide în secreţia LCS. Weed (1914) demonstrează resorbţia LCS la nivelul vililor arahnoidieni, ipoteză exprimată anterior de către Key şi Retzius, în 1875. Dinamica circulaţiei LCS este prezentată în mod magistral de către H. Cushing şi colab. (1925), în lucrarea „The third circulation". Aceasta atrage atenţia majoră asupra caracterului deosebit al acestei circulaţii, a treia – după sânge şi limfă. Datele furnizate de studiile de fiziologie ale LCS care au utilizat markeri radioactivi au ridicat ipoteza unei origini extracoroidiene a LCS (Sweet şi colab., 1950).

Mult timp, LCS a fost considerat o simplă soluţie salină fiziologică, un dializat plasmatic, având doar un anumit rol în menţinerea formei, poziţiei, şi protejarea mecanică a encefalului. Cercetările din ultimele trei decade au permis identificarea rolului complex al LCS, un produs specific de secreţie al plexurilor coroide, în crearea mediului biochimic perineuronal indispensabil desfăşurării activităţii SNC.

Din punctul de vedere al practicii medicale, LCS are o deosebită importanţă, întrucât investigarea sa clinică permite obţinerea unor date preţioase pentru diagnosticul şi tratamentul bolilor SNC. De asemenea, spaţiile lichidiene şi LCS au un rol major în modificările de presiune intracraniană, prin acumularea de LCS – în cazul proceselor expansive intrarahidiene – şi producerea de hidrocefalie obstructivă, care domină rapid tabloul clinic. Spaţiile lichidiene şi LCS reprezintă şi o cale importantă de administrare a tratamentelor.

Anatomia spaţiilor lichidiene

Spaţiile anatomice care conţin în mod normal LCS, adică spaţiile lichidiene, cuprind două compartimente:

– spaţiile derivate din tubul neural primitiv;
– spaţiul subarahnoidian.

Spaţiile derivate din tubul neural primitiv. Sunt dispuse în interiorul SNC, realizând la nivelul encefalului o serie de zone mai dilatate (ventriculi), care se continuă la nivelul măduvei, prin canalul ependimar.

La nivelul encefalului există următorii 4 ventriculi: ventriculii laterali (telencefalici), ventriculul III (diencefalic) şi ventriculul IV (rombencefalic). Aceşti ventriculi comunică între ei prin: foramenul interventricular al lui Monro, care leagă ventriculii laterali de ventriculul III, şi apeductul Sylvius, care realizează legătura dintre ventriculul III şi ventriculul IV (fig. 17.3).

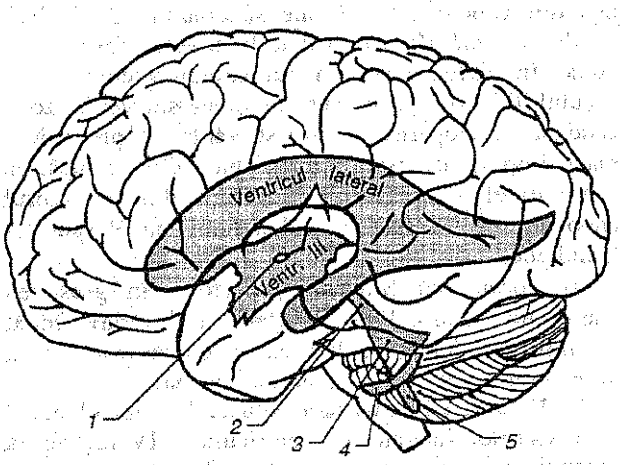


Fig. 17.3. – Prezentare schematică a dispunerii ventriculilor cerebrali în interiorul encefalului. 1, orificiul Monro; 2, apeductul Sylvius; 3, ventriculul IV; 4, orificiul Luschia; 5, orificiul Magendie.

Ventriculii laterali, mărginiţi de suprafaţa internă a emisferelor cerebrale, au o formă asemănătoare unei potcoave cu pinten, având deschiderea orientată concav – înainte, în jos şi în afară, şi pintenul orientat înapoi. Ventriculul lateral este dispus într-un plan apropiat de cel sagital. Acestuia i se descriu 3 porţiuni: cornul frontal, cornul occipital şi cornul temporal sau sfenoidal, care se reunesc într-o zonă denumită partea centrală („carrefour" sau trigonul ventricular).

Ventriculii laterali reprezintă porţiunea cea mai voluminoasă a sectorului endoencefalic al spaţiilor lichidiene. Volumul lor constituie 80-90% din totalul volumului ventricular, în medie 20-30 ml. Trebuie să menţionăm importanta creştere a volumului ventricular după vârsta de 60 ani, practic la 70-80 ani volumul ventricular mediu se dublează în raport cu valorile întâlnite la adulţii tineri. Suprafaţa ventriculară este în medie 45 cm^2 (la adultul tânăr) şi creşte de 1,5 ori la bătrâni. Datorită prezenţei plexurilor coroide, ventriculii laterali reprezintă principalul sediu al secreţiei LCS.

Ventriculul III, situat pe linia mediană, interemisferică, dispus sagital, separă formaţiunile anatomice ale diencefalului. Acesta comunică prin foramenul lui Monro, bilateral, cu ventriculii laterali. Ventriculul III posedă plexuri coroide situate în acoperişul ventricular (lamina tectoria).

Apeductul Sylvius realizează legătura dintre ventriculul III şi ventriculul IV, are lungimea de circa 2 cm şi lărgimea de circa 1,5 mm, reprezentând una din zonele „critice" ale sistemului ventricular.

Ventriculul IV este situat la nivelul fosei romboide, în partea dorsală a trunchiului cerebral. Ventriculul IV conţine plexuri coroide, situate în zona caudală a acoperişului. Acest ventricul prezintă o mare importanţă pentru circulaţia LCS, întrucât la acest nivel se realizează legătura dintre sectorul endoencefalic şi sectorul subarahnoidian al spaţiilor lichidiene, prin intermediul a 3 foramene:

a) Foramenul Magendie, perforat în grosimea planşeului ventriculului IV (lamina tectoria). Situat pe linia mediană, realizează o comunicare largă între ventriculul IV şi cisterna magna.

b) Foramenele Luschka, situate la capătul distal al recesurilor laterale ale ventriculului IV realizează comunicarea cu cisterna pontomedulară.

Canalul ependimar, sau canalul central al măduvei, traversează longitudinal măduva la nivelul comisurii cenuşii pe o distanţă de circa 45 cm. Prezintă o porţiune mai dilatată, atât rostral (ventriculul Arantius), cât şi caudal (ventriculul sau sinusul terminal Kraus).

Întreaga suprafaţă a spaţiului lichidian endoneural, cu execepţia plexurilor coroide, este mărginită de ependim (membrana nevroglică).

Spaţiul subarahnoidian (SSA). Este cuprins între cele 2 membrane ale leptomeningelui – arahnoida şi pia mater. Acest spaţiu rezultă prin dispunerea celor 2 membrane leptomeningiene:

– arahnoida, care urmează în interior suprafaţa durei mater;

– pia mater, care este alipită de suprafaţa exterioară a formaţiunilor anatomice ale SNC, pătrunzând în toate fisurile, şanţurile şi adânciturile pe care le prezintă acestea.

SSA intracranian cuprinde un sistem de *cisterne intercomunicante,* care comunică la rândul lor cu SSA intrarahidian. Cisternele din spaţiul subarahnoidian reprezintă dilataţii importante ale acestei regiuni anatomice, în care se află LCS şi care sunt traversate de majoritatea formaţiunilor vasculonervoase encefalice.

Menţionăm însemnătatea *cisternei magna,* care, datorită raporturilor topografice, reprezintă una din zonele de elecţie pentru abordarea prin puncţie a SSA. Prin cisterna magna se realizează comunicaţia dintre spaţiile lichidiene endoneurale şi SSA. La nivel spinal, SSA este caracterizat prin uniformitate, în formă şi dimensiuni, precum şi prin regularitatea sistemului său de septuri. SSA spinal are aspectul unui sac, de la nivelul foramenului occipital până la nivelul celei de a 2-a vertebre sacrate. Acesta ocupă circa 1/3 din volumul canalului rahidian. Ligamentul dinţat împarte SSA spinal în 2 părţi: ventrală, de dimensiuni mai mici, şi dorsală, mai voluminoasă.

SSA este străbătut de totalitatea vaselor sanguine care irigă SNC, de nervii cranieni şi de rădăcinile nervilor rahidieni. Aceste formaţiuni anatomice, ca şi tija pituitară sunt înconjurate de o teacă formată de arahnoidă.

Există 2 tipuri de structuri funcţionale specializate ale leptomeningelui, care au un rol major în fiziologia LCS:

– *plexurile coroide* sunt formaţiuni anatomice rezultate din coalescenţa piei mater cu ependimul, la nivelul zonelor în care pânzele coroidiene vin în contact cu laminele tectorii ale ventriculilor III şi IV sau cu area choroidea din peretele intern al ventriculilor laterali; aceste formaţiuni se prezintă sub

forma unor cordoane subţiri roşietice, bogat vascularizate, cu suprafaţa aparent granuloasă, proeminând în ventriculii cerebrali (suprafaţa totală este de aproximativ 200 cm^2); ele sunt formaţiuni vasculoepiteliale, a căror unitate morfofuncţională este vilul coroidian, cu rol important în secreţia LCS (fig. 17.4);

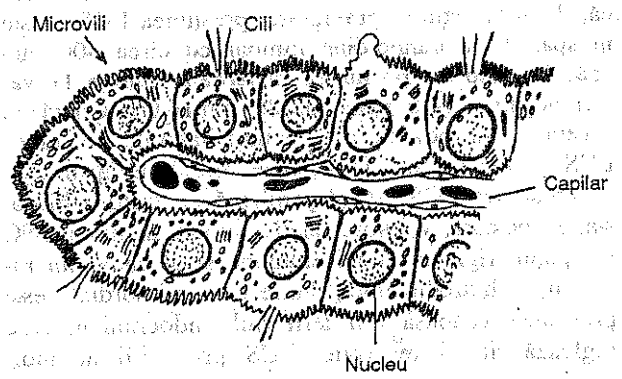


Fig. 17.4 – Prezentare schematică a vilului coroidian (formaţiune vasculoepitelială cu rol în secreţia LCS).

– *vilii arahnoidieni* (granulaţiile arahnoidiene Pacchioni) sunt evaginări ale arahnoidei care se deschid în sinusurile venoase endocraniene după ce traversează dura mater. Aceste formaţiuni decelabile după vârsta de 7-8 ani au un rol preponderent în drenajul (resorbţia) LCS către sistemul venos endocranian (fig. 17.5).

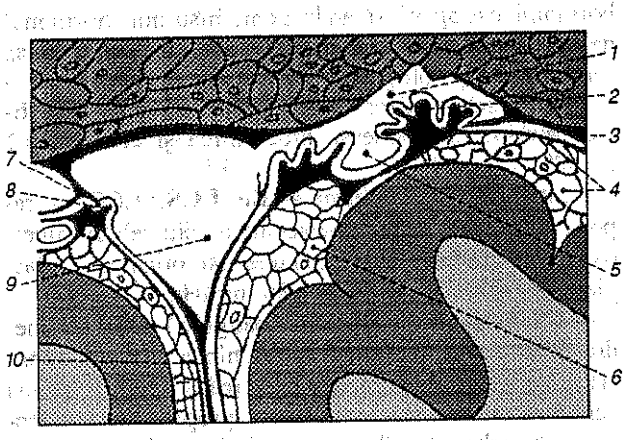


Fig. 17.5 – Secţiune la nivelul sinusului sagital superior (prezentare schematică). 1, lacuna laterală a sinusului; 2, vilul arahnoidian; 3, dura mater; 4, spaţiul subarahnoidian; 5, vena cerebrală; 6, artera cerebrală; 7, lacuna laterală a sinusului; 8, vilul arahnoidian; 9, sinusul longitudinal superior; 10, coasa creierului.

Fiziologia lichidului cerebrospinal

Bariere morfologice şi funcţionale ale spaţiilor lichidiene. Spaţiile lichidiene, descrise mai sus, conţin o cantitate de aproximativ 140 ml LCS la adult, din care: 20-30 ml în sistemul ventricular şi 50-110 ml în spaţiul subarahnoidian (SSA). La sugar, cantitatea de LCS este de 40-60 ml; această cantitate atinge 100 ml după vârsta de 5 ani. LCS este asimilat ca o parte a lichidului interstiţial, constituind circa 1,5% din apa totală organică şi 7% din lichidul extracelular al organismului adult.

Există două bariere morfologice şi funcţionale ale spaţiilor lichidiene în SNC. Total deosebit de celelalte lichide interstiţiale, LCS este separat de lichidul circulant (plasma sanguină) printr-un sistem morfofuncţional denumit *bariera hematolichidiană*. Aceasta împiedică pătrunderea în spaţiile lichidiene a substanţelor macromoleculare, realizează un real obstacol în calea difuziunii substanţelor, permiţând însă o perfectă difuziune a apei. Substratul morfologic al barierei hematolichidiene este reprezentat de epiteliul plexurilor coroide, de stratul meningoblastic extern al arahnoidei, de epiteliul vililor arahnoidieni şi de endoteliul vaselor care străbat SSA.

La nivelul SNC, comunicarea dintre spaţiile lichidiene şi spaţiul interstiţial – care formează astfel un sistem unic – se realizează prin bariera hematoencefalică. Practic, spaţiile lichidiene şi spaţiul extracelular (interstiţial) al SNC formează un sistem unic separat de spaţiul circulant intravascular prin bariera hematolichidiană şi hematoencefalică. Compoziţia LCS este perfect asemănătoare cu cea a lichidului extracelular al ţesutului nervos.

Formarea LCS. Elaborarea LCS în aspectul, compoziţia şi ritmul cunoscut este un proces de o complexitate extremă. Actualmente datele acumulate ne îndreptăţesc spre următoarele două concluzii (McComb, 1983):

a) LCS nu este un ultrafiltrat sau un dializat plasmatic. LCS este sigur un produs de secreţie, în parte al plexurilor coroide, în parte al ţesutului nervos.

b) Plexurile coroide ocupă o poziţie centrală, determinantă în elaborarea LCS.

Mult timp s-a susţinut concepţia originii exclusiv coroidiene a LCS pe baza datelor experimentale ale lui Dandy şi Blackfan (1913), concepţie aparent confirmată de cercetările anatomice care indi-

cau lipsa spaţiului extracelular la nivelul SNC. Treptat au apărut o serie de lucrări care, pe de o parte, au dovedit existenţa spaţiului extracelular în SNC şi a schimbului molecular între lichidul extracelular din SNC şi LCS, iar, pe de altă parte, au readus în discuţie ipoteza originii neurale parţiale a LCS.

În cazul în care plexurile coroide sunt anihilate anatomic (exereza) sau funcţional (Ederen etc.), sarcina elaborării LCS este preluată integral de ţesutul nervos; el poate suplini această sarcină doar parţial, în proporţie de maximum 60-70%. Aceasta dovedeşte superioritatea funcţională a mecanismelor filogenetic mai recente, adică a plexurilor coroidiene specializate. Trebuie subliniat că LCS de origine neurotisulară are o compoziţie practic identică cu cea a LCS de origine coroidiană.

Dinamica LCS. LCS are un volum total de 150 ml la adult (50% intracranian şi 50% spinal). Rata de formare a LCS este de 500 ml pe zi, ceea ce reprezintă 0,35 ml/min.

LCS este supus unui continuu proces de reînnoire, estimat la 0,20-0,37% din volumul total/minut. Practic întreg volumul de LCS din organism este total reîmprospătat în aproximativ 6-12 ore. Desigur că ritmul de reînnoire a LCS este variabil în funcţie de zona anatomică (rapid în ventriculi şi cisterne şi mult mai lent în SSA spinal).

S-au putut evidenţia două tipuri de circulaţie a LCS:

a) circulaţia longitudinală, corespunzătoare fluxului circulant direcţionat de la nivelul plexurilor coroide, sediul secreţiei LCS, către vilii arahnoidieni, principal sediu al resorbţiei şi

b) circulaţia transversală, transependimară şi transspinală, prin care se realizează un continuu schimb între spaţiile lichidiene şi spaţiul extracelular al ţesutului nervos.

Resorbţia LCS. Acest proces activ se desfăşoară într-un ritm continuu, în perfect raport de echilibru dinamic cu procesul activ de secreţie a LCS. Astfel, procesul de resorbţie realizează un volum mediu de 0,3 ml LCS/minut la adult.

Vilii arahnoidieni (granulaţiile arahnoidiene ale lui Pacchioni) reprezintă principalul sediu al resorbţiei LCS. O anumită cantitate de LCS părăseşte spaţiile lichidiene de-a lungul nervilor optic, olfactiv şi auditiv. La nivelul tecilor acestor nervi, expansiunile spaţiului subarahnoidian vin în contact cu reţeaua limfatică extracraniană, realizându-se drenarea LCS. De asemenea, există posibilitatea de drenare a LCS din teaca nervului auditiv spre spaţiul perilimfatic din urechea internă. Menţionăm că un drenaj LCS asemănător are loc spre reţeaua limfatică de la nivelul tecilor perineurale ale rădăcinilor nervilor rahidieni.

Presiunea LCS. Este cuprinsă la adult, aflat în decubit lateral (în absenţa factorilor gravitaţionali), între 80 şi 200 mm apă. În ortostatism remarcăm că, datorită acţiunii gravitaţiei, presiunea LCS creşte în spaţiul subarahnoidian lombar cu circa 400 mm apă, în timp ce presiunea cisternală ajunge la valori negative (-40 până la -80 mmH_2O). Odată cu revenirea la poziţia de decubit lateral, presiunea LCS revine prompt la valorile iniţial înregistrate.

Presiunea LCS este dependentă de factorii hidrostatici (postura, volumul relativ limitat al masei SNC în spaţiul rigid al cutiei craniene şi al canalului rahidian) şi hidrodinamici, dintre care primordială este presiunea venoasă din teritoriul endocranian, care reglează ritmul resorbţiei LCS prin vilii arahnoidieni.

Compoziţia LCS. LCS are o compoziţie moleculară de mare complexitate, fiind format din substratul lichidian, electroliţi, substanţe organice şi celule. Marea majoritate a substanţelor din LCS se găseşte şi în plasma sanguină. Există şi substanţe specifice numai LCS, care îşi au originea în activitatea metabolică a SNC.

De remarcat că în LCS lipsesc o serie de substanţe prezente în plasmă (fibrinogenul, protrombina, pigmenţii biliari, majoritatea tipurilor de lipide, hormonii estrogeni şi androgeni, insulina, hormonul de creştere etc.). Apariţia lor în LCS are o certă semnificaţie patologică.

Pentru sistematizare, vom prezenta constantele fizicochimice, componenta biochimică şi cea celulară a LCS.

Constante fizicochimice ale LCS. LCS în raport cu plasma sanguină este un mediu relativ hiperosmolar. Gradientul de presiune osmotică LCS/plasmă este apreciat la peste 180 mmHg.

LCS în raport cu plasma sanguină este un mediu relativ acid, hipooxigenat şi hipercarbonic. Lipsa eritrocitelor şi concentraţia proteică scăzută imprimă echilibrului acidobazic trăsături proprii (acidul lactic şi bicarbonatul deţin un rol determinant):

– pH-ul LCS (7,307) este mai scăzut ca cel plasmatic, datorită concentraţiei mai ridicate a CO_2 şi a acidului lactic, precum şi a unei concentraţii cu 25% mai scăzute de bicarbonat în raport cu plasma;

– menţinerea pH-ului LCS este practic independentă de sistemele tampon din sânge; variaţiile de pH ale LCS sunt adeseori opuse celor din plasmă;

– sistemele tampon ale LCS sunt mult reduse în raport cu cele plasmatice, limitându-se la sistemul acid carbonic/bicarbonat. Totuşi, eficienţa acestui unic sistem este sporită datorită intervenţiei unor factori locali;

– acţiunea anhidrazei carbonice şi a pompei de sodiu de la nivelul plexurilor coroide permite o continuă reîmprospătare a bicarbonatului lichidian, la nivele cantitative strict adecvate presiunii parţiale a bioxidului de carbon din LCS (astfel, CO_2 pătrunde foarte uşor în celula plexurală şi anhidraza carbonică catalizează transformarea sa în bicarbonat, eliminat în LCS prin activitatea pompei de sodiu).

Libera comunicare cu spaţiul metabolic al ţesutului nervos face ca pH-ul lichidian să fie în largă măsură dependent de activitatea metabolică a celulei nervoase, furnizoare a 2 metaboliţi acizi esenţiali – acidul lactic şi bioxidul de carbon.

Componenta biochimică a LCS. LCS este o soluţie extrem de diluată, conţinând electroliţi şi non-electroliţi într-o concentraţie de circa 1%. În general, LCS nu conţine molecule de talie foarte mare (limita superioară a greutăţii moleculare nedepăşind 200 000).

Apa constituie 99% din masa LCS.

Substanţele solide, aflate în LCS în stare de soluţie adevărată sau coloidală, se găsesc în marea lor majoritate sub formă ionizată. Provenienţa acestora este din plasma sanguină, prin intermediul lichidului extracelular al SNC. Echilibrarea concentraţiilor substanţelor din LCS se realizează mai rapid în raport cu concentraţiile acestor substanţe în lichidul interstiţial al SNC, decât cu concentraţiile acestor substanţe din plasma sanguină.

În majoritatea cazurilor, concentraţiile substanţelor din LCS sunt mai scăzute decât cele sanguine. Excepţiile de la această regulă sunt: sodiul, clorul, magneziul, lactatul, acidul ascorbic şi folatul. Menţionăm în mod special concentraţiile lichidiene superioare celor plasmatice în cazul sodiului (secreţie activă la nivelul plexurilor coroide), al clorului (echilibrul Gibbs-Donnan) şi al lactatului (originea metabolică la nivelul SNC).

Substanţele minerale formează cea mai mare parte a substanţelor dizolvate din LCS. Concentraţiile lor sunt practic diferite de concentraţiile lor din plasmă, cu excepţia ionului de clor, care difuzează relativ rapid şi uniform (echilibrul Gibbs-Donnan).

Substanţele organice au anumite caractere deosebite, cu toate că sunt în parametri cantitativ reduşi. Apariţia lor în LCS se realizează prin difuziune simplă sau prin mecanisme de transfer activ, cu substrat enzimatic. Dintre substanţele organice menţionăm ca deosebit de importante concentraţiile în LCS de: glucoză 0,50 g/l, proteine totale 0,15-0,50 g/l, acizi graşi totali 1-5 mg/dl, grăsimi neutre 0,40 mg/dl, uree 10-40 mg/dl, lipide totale 1,25 mg/dl, creatinină 1,2 mg/dl.

Componenta celulară a LCS. Are o deosebită importanţă, cu toate că este destul de redusă cantitativ comparativ cu sângele. Pe plan biologic, celulele prezente în LCS asigură apărarea imunologică şi neimunologică a spaţiilor lichidiene şi SNC de agresiunile bacteriene şi virale. Valorile cantitative şi calitative ale acestei componente sunt importante în practica medicală.

Cantitativ, la adultul sănătos, densitatea celulară nu depăşeşte 5 elemente/mm^3 în LCS lombar, 3/mm^3 în LCS cisternal şi 2/mm^3 în LCS ventricular. Orice depăşire a cifrei de 10 elemente/mm^3 în LCS lombar este sigur patologică. Singura excepţie o constituie nou-născutul, la care numărul de elemente depăşeşte de regulă 10 elemente/mm^3 (putând atinge chiar şi 30 elemente/mm^3), fără vreo semnificaţie patologică.

Calitativ, LCS poate conţine o mare varietate de tipuri celulare, unele putând fi observate în LCS normal. Există posibilitatea de modificare incidentală a LCS, ca urmare a unei puncţii (suboccipitală, lombară) sau a unei alte manevre efectuate în scop diagnostic (mielografie, cisternografie izotopică, manometrie etc.). O serie de modificări celulare sunt prezente în LCS ca o consecinţă directă sau indirectă a evoluţiei unui proces patologic la nivelul SNC şi meningelor.

Există 7 tipuri celulare de bază în LCS, dar varietatea morfologică a celulelor este foarte mare. Uneori se întâlnesc celule a căror încadrare exactă este dificilă.

a) *Limfocitele* (celulele imunologice componente) sunt reprezentate de limfocitul mic şi de tipurile celulare derivate din această celulă sub acţiunea unui stimul antigenic specific. Limfocitele mici provin din sângele periferic, iar sediul apropiat al citoge-

nezei lor îl reprezintă organele limfoide periferice. Originea acestei celule este reprezentată de măduva osoasă şi timus pentru limfocitul T, măduva osoasă pentru limfocitul B. Limfocitul mic reprezintă prin excelenţă celula caracteristică LCS normal, având o pondere de 65%-90%. Aceste limfocite reprezintă conţinutul celular predominant într-o mare varietate de maladii, de obicei de natură inflamatorie: meningite virotice, meningită bacilară, neurolues, scleroză multiplă, arahnoidite, abcese, empiem, parazitoze, insolaţie etc.

b) *Monocitele* reprezintă categoria celulară din LCS cu o extremă varietate a caracterelor morfologice legată de participarea acestor celule la procesele biologice: apărarea imunologică, apărarea neimunologică, inflamaţia, procese reparatorii posttraumatice şi postinflamatorii, îndepărtarea materialului tisular şi citologic distrus, necrozat şi fără valoare biologică ş.a.m.d. Originea acestor elemente celulare aparţine sistemului fagocitar mononuclear care se află la nivelul măduvei osoase. Marea majoritate a fagocitelor mononucleare din LCS provin prin diapedeza din sângele periferic.

Celula mononucleară este caracteristică LCS normal, unde reprezintă 10%-35% din totalitatea celulelor. Limita maximă normală este 50%. Patologic se poate observa o inversare a raportului normal limfocit/monocit, neînsoţită de alte modificări citologice, ca o expresie a unui proces reactiv faţă de o leziune de altă natură care evoluează în vecinătatea spaţiilor lichidiene (contuzie, ischemie, hematom, tumoră).

c) *Granulocitele polimorfonucleare* sunt prin excelenţă celule caracteristice sângelui periferic. Prezenţa lor în afara spaţiului circulant are o semnificaţie patologică. Granulocitul neutrofil şi eozinofil poate apărea în LCS odată cu minima hemoragie ocazionată de actul puncţiei. Prezenţa într-o probă de LCS, altfel normal, a unor granulocite neutrofile (1%) sau eozinofile izolate nu poate fi considerată patologică.

d) *Celulele aparţinând structurilor anatomice care delimitează spaţiile lichidiene* sunt celule care, chiar dacă există în LCS, sunt rareori semnalate, datorită extremei lor fragilităţi la prelucrare şi a dezintegrării lor autolitice precoce după puncţie lombară.

e) *Celulele tumorale:* diagnosticabile după criteriile obişnuite de citodiagnostic tumoral, apariţia lor este totdeauna patologică. Reprezintă o prezenţă rară, chiar în cazurile certe de tumori intracraniene (meduloblastoame). Sunt decelate constant numai în rarele cazuri de carcinomatoză a meningelor sau în afectarea sistemului nervos din leucemii (mult mai frecventă).

f) *Celulele ajunse accidental în LCS* sunt celule care nu aparţin nici LCS, nici structurilor anatomice care delimitează spaţiile lichidiene. Aceste elemente celulare aparţin unor ţesuturi care sunt străbătute în cursul puncţiei lombare (celule cutanate, adipocite) sau care aparţin unor ţesuturi care pot fi interesate în actul puncţiei numai ca urmare a unei erori de tehnică: celule cartilaginoase, celule care aparţin măduvei osoase (eritroblaşti, mieloblaşti, megacariocite) sau chiar parenchimul nervos (neuroni şi elemente gliale). Prezenţa elementelor aparţinând ţesutului nervos nu reprezintă o surpriză prea mare dacă LCS a fost prelevat prin puncţie ventriculară.

Electroforeza LCS. Şi-a câştigat treptat o importanţă crescută în diagnosticul pacienţilor suspectaţi de afecţiuni demielinizante (Fishman, 1980), astfel IgG este peste 15% din totalul proteinelor, fiind sugestivă în diagnosticul sclerozelor multiple, dar şi în afecţiunile autoimune, ca sindromul Guillain-Barré sau în carcinomatoză.

Rolul fiziologic al LCS. Decurge din raporturile sale cu SNC. Aceste roluri sunt multiple: biomecanice, legate de statică şi de forma structurilor SNC; biodinamice, care se referă la realizarea homeostaziei şi a schimburilor moleculare ale acestuia.

Rolurile biomecanice ale LCS sunt:

1. Rolul de *menţinere,* împreună cu structurile meningiene, a formei şi consistenţei anatomice speciale a SNC.

2. Rolul mecanic de *apărare* a formaţiunilor SNC de efectul nociv al solicitărilor fizice.

3. Rolul *antigravitaţional* al spaţiului lichidian în care se află SNC, ceea ce are drept rezultat o diminuare a efectului nociv al acceleraţiilor şi deceleraţiilor.

Rolurile biodinamice se referă la capacitatea LCS ca mediu în cadrul schimburilor metabolice. Aceste roluri biodinamice reflectă activitatea metabolică şi fiziologică a leptomeningelui, ependimului şi plexurilor coroide.

1. Rolul *„limfatic"* este rolul aparent pe care îl are LCS de a colecta şi elimina surplusul de lichid interstiţial din SNC. Desigur că acest rol este perfect superpozabil celui realizat de ţesutul nervos în elaborarea LCS.

2. Rolul de *„canal"* (snik-action) al LCS constă în capacitatea de a asigura eliminarea unor substan-

ţe moleculare care constituie metaboliţi rezultaţi din activitatea SNC (aminoacizi, acid lactic, cataboliţi ai serotoninei sau dopaminei, substanţe farmacodinamice etc.).

3. Rolul de *menţinere a homeostaziei* mediului în care se desfăşoară activitatea SNC. Desigur că acesta este un rol extrem de important al LCS, cu o compoziţie asemănătoare practic cu a lichidului interstiţial din ţesutul nervos, cu care se află în permanent schimb.

4. Rolul de *transport* al unor molecule cu rol hormonal (TRF, LRF) de la nivelul unde are loc sinteza, în sistemul nervos, către celula efectoare.

În *rezumat,* LCS normal conţine în proporţie de circa 2/3 limfocite mici şi în proporţie de 1/3 monocite (afară de copilul nou-născut, la care proporţia de monocite se poate ridica în mod normal până la 75%), la care se adaugă rare granulocite neutrofile, celule ependimare, coroidiene sau arahnoidiene.

Semnificaţie patologică are prezenţa în LCS a limfocitelor transformate blastic, a plasmocitelor, a unui număr mare de granulocite neutrofile sau eozinofile, a macrofagelor lipofage, leucofage şi muriforme, precum şi a celulelor tumorale.

Prezenţa celulelor mononucleare activate sau a eritrocitelor nu are întotdeauna o semnificaţie patologică, ea putând reprezenta o consecinţă a actului puncţiei lombare. Prezenţa celulelor cutanate, adipocitelor, celulelor cartilaginoase, din măduva osoasă sau ţesutul nervos are totdeauna o semnificaţie iatrogenă.

Bibliografie

ANTON G., VON BRAMAN F.G.: Behandlung der angeborenen und erworbenen Gehirnkrankheiten mit Hilfe des Balkenstiches. S. Karger Verlag, Berlin, 1913.

McCOMB J.G.: Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. J. Neurosurg. 1983; 59:369-383.

CUSHING H., WEED L.H., WEGEFARTH P.: Studies on the cerebrospinal fluid and its pathway. II. The theories of drainage of cerebrospinal fluid with an analysis of the methods of investigation. The third circulation and its channels. The Cameron Prize lectures. Oxford University Press, 1925.

DANDY W.E., BLACKFAN K.D.: An experimental and clinical study of internal hydrocephaly. JAMA 1913; 61: 2216-2217.

DANDY W.E., BLACKFAN K.D.: Internal hydrocephalus. An experimental clinical and pathological study. Am. J. Dis. Child. 1914; 8:406-482.

FISHMAN R.A.: Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system. W.B. Saunders, Philadelphia, 1980.

KEY E.A.H., RETZIUS G.: Studien in der Anatomie des Nervensystemes und des Bindegewebes. Samson and Wallin, Stockholm, 1875.

OBREGIA A.L.: La rachicentese sous-occipitale. Bul Soc. Biol. 1908; 27:31-38.

QUINCKE H.: Die Lumbalpunktion des Hydrocephalus. Berl. klin. Wschr. 1891; 28:929-965.

SCHMIDT R.M.: Der Liquor cerebrospinalis (Untersuchunger und Diagnostik). Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1968.

SWEET W.H., SELVERSTONE B., SOLLOWAY S., STETTEN D.: Studies of formation, flow and absorbtion of cerebrospinal fluid. II. Studies with heavy water in the normal man. American College of Surgeons Surgical Forum. Saunders, Philadelphia, 1950, p. 376-381.

WEED L.H.: The pathways of escape from the subarachnoid spaces with particular reference to the arachnoid villi. J. Med. Res. 1914; 31:51-91.

MALFORMAŢII CONGENITALE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL ŞI ALE ÎNVELIŞULUI OSOS (CRANIOCEREBRALE ŞI VERTEBROMEDULARE)

Alexandru Vladimir Ciurea, Liviu Nuţeanu

Clasificarea malformaţiilor sistemului nervos

Clasificarea malformaţiilor sistemului nervos include şi pe cea a malformaţiilor craniovertebrale datorită interdependenţei dintre ţesutul nervos şi învelişul său osos. Astfel distingem:

I. Malformaţii ale axului neural cerebrospinal, în cadrul cărora sunt cuprinse:

A. Malformaţii congenitale datorate unor tulburări de închidere a tubului neural (malformaţii disrafice):

1) cranium bifidum, cu multiple forme anatomoclinice;

2) spina bifida, care cuprinde 3 forme anatomoclinice;

3) sinusul dermal cranian şi spinal.

B. Malformaţii congenitale care pot fi urmarea mai multor cauze de modificare a dezvoltării embrionare.

Aceasta poate să fie o posibilă tulburare disrafică, fie o altă tulburare disgenetică. În acest grup sunt cuprinse agenezia de corp calos, diastemato-

mielia, siringomielia, sindromul Dandy-Walker, malformaţia Arnold-Chiari.

C. Malformaţii congenitale datorate unor defecte de dezvoltare în afara tulburărilor de închidere a tubului neural.

În acest grup pot fi încadrate chisturile arahnoidiene, agenezia corticală, microgiria, hipoplazia coasei, hipoplazia tentoriului etc., precum şi malformaţiile cu tulburări marcate în dinamica lichidiană, ca hidrocefalia congenitală, stenoza de apeduct etc.

II. Malformaţii craniovertebrale: acestea constau în multiple anomalii craniene şi vertebrale, adeseori asociate cu malformaţiile sistemului nervos central; amintim lacunele craniene congenitale, anomalii ale joncţiunii craniorahidiene, craniostenozele etc.

I. Malformaţii ale axului neural cerebrospinal

A. Malformaţii disrafice

Prin stare disrafică sau complex disrafic se înţeleg toate malformaţiile congenitale ale sistemului nervos central datorate unor tulburări de închidere a tubului neural. Acest defect de închidere a tubului neural poate îmbrăca variate aspecte anatomoclinice, de la forme foarte grave, incompatibile cu viaţa (craniorahischizis total), până la forme minore (spina bifida ocultă). Malformaţiile disrafice domină ca frecvenţă în cadrul malformaţiilor sistemului nervos central, ocupând astfel un loc important în patologia neurochirurgicală pediatrică. Malformaţiile disrafice pot fi însoţite şi de alte malformaţii ale organismului (ale extremităţilor, aparatului urinar etc.).

În mecanismul de formare a malformaţiilor disrafice există două teorii: ipoteza desfacerii, a eruperii tubului neural, datorită hipertensiunii lichidiene, într-un tub hidrocefalomielic şi ipoteza creşterii exagerate a tubului neural, elaborată în baza studiilor pe embrion uman. Probabil că intervin ambele mecanisme; defectul de închidere reprezintă factorul principal, determinant, iar distensia prin hipertensiune lichidiană favorizează herniera. În ceea ce priveşte factorul de creştere exagerată a tubului neural, acesta este un element ocazional. Datele actuale relevă că, alături de factorul genetic, în tulburările de închidere a tubului neural intervine şi descreşterea mucopolizaharidelor (glicozaminoglicanii).

Cranium bifidum. Formele anatomoclinice sunt: cranioschizisul total şi meningoencefalocelele.

• *Cranioschizisul total*

Reprezintă forma cea mai gravă de cranium bifidum, în care calota craniană este absentă, creierul expus fiind mai mult sau mai puţin afectat. Este o malformaţie neviabilă, care exclude posibilitatea unui tratament şi care înglobează diferite forme.

Anencefalia constă într-o malformaţie congenitală caracterizată prin calotă craniană deschisă, existând practic doar baza craniului; creierul este reprezentat printr-o masă spongioasă, vasculară, incomplet diferenţiată, aria cerebrovasculară. Există diferite forme de anencefalie. Astfel, uneori se constată absenţa numai a telencefalului, alteori absenţa telencefalului şi a diencefalului, iar în unele cazuri nu există decât creierul posterior. Malformaţia, de obicei neviabilă, este însoţită de alte malformaţii ale axului cerebrospinal (spina bifidă, sindromul Klippel-Feil etc.) sau de alte anomalii ale organismului.

Exencefalia reprezintă o herniere a resturilor de ţesut nervos prin marele defect cranian. Malformaţia, neviabilă, face trecerea de la anencefalie spre meningoencefalocele.

• *Meningoencefalocelele*

Meningoencefalocelele (ME) reprezintă o herniere de conţinut intracranian (meninge, ţesut nervos, ventricul) printr-un orificiu anormal, congenital, cel mai adesea pe linia mediană şi la graniţa dintre condro- şi desmocraniu.

Etiopatogenie. Frecvenţa ME variază între 1/2 500 şi 1/25 000 naşteri. Din totalul tulburărilor disrafice ale sistemului nervos central, ME reprezintă 10-15%.

Clasificare. ME trebuie clasificate atât după conţinutul pungii herniate, cât şi după sediu.

După conţinutul pungii herniate, ME se împart în:

a) encefalocele, când conţin ţesut cerebral;

b) meningocele, când conţin numai învelişuri meningiene şi LCS;

c) meningoencefalocele, care conţin encefal, meninge şi LCS şi constituie cele mai frecvente situaţii anatomice (fig. 17.6);

d) encefaloventriculocele, când conţin şi porţiuni de ventricul;

e) meningoencefaloventriculocele, când conţin meninge, LCS, encefal şi ventricul.

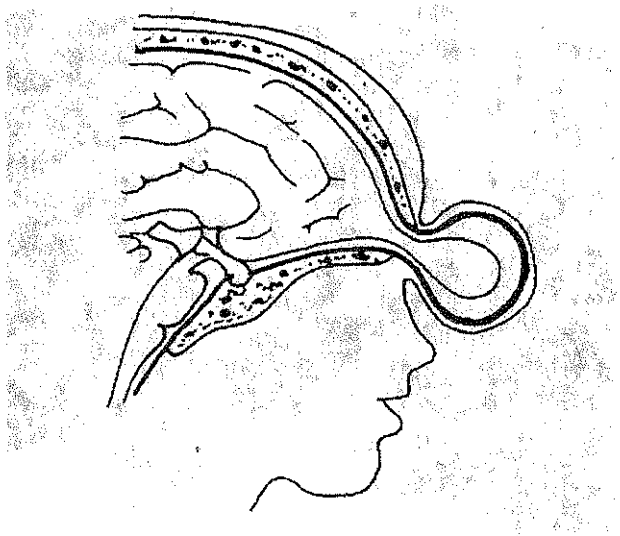


Fig. 17.6 – Prezentare schematică a meningoencefalocelului – secţiune sagitală.

În practica clinică utilizăm termenul generic de meningoencefalocele.

După sediu, ME pot fi defalcate după Suwanwela şi Suwanwela (1972), astfel (fig. 17.7):

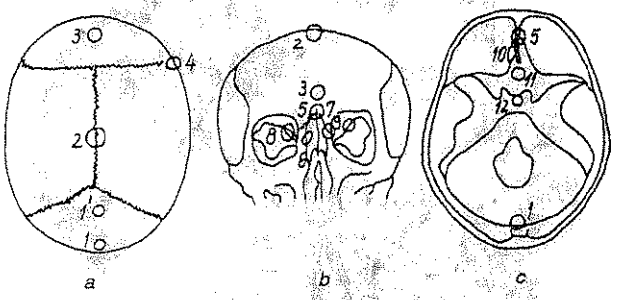


Fig. 17.7 – Clasificarea meningoencefalocelelor (ME) după sediul defectului osos. a: ME de convexitate; b: ME anterobazale (vizibile); c: ME bazale nevizibile. 1, occipital inferior; 1', occipital superior; 2, interparietal; 3, frontal; 4, pterional; 5, nazofrontal; 6, nazoetmoidal; 7, nazoorbitar (orbitar anterior); 8, sfenoorbitar (orbitar posterior); 9, sfenomaxilar; 10, nazofaringian; 11, sfenoetmoidal; 12, sfenofaringian.

1. *ME de convexitate,* care cuprind:

a) ME occipitale: superioare (situate deasupra tentoriului şi conţinând ţesut cerebral), inferioare (situate infratentorial şi conţinând cerebel) şi mixte (supra- şi subtentoriale când şi tentoriul este herniat alături de ţesutul nervos);

b) ME parietale;

c) ME frontale (interfrontale);

d) ME laterale (de pterion).

2. *ME bazale,* care pot fi sau nu vizibile la suprafaţă.

a) ME bazale vizibile sunt constituite din meningoencefalocele frontoetmoidale (defectul osos este situat între etmoid şi frontal, adică la graniţa dintre condro- şi desmocraniu), care cuprind: ME nazofrontale; ME nazoetmoidale; ME nazoorbitare.

b) ME bazale nevizibile la suprafaţa craniului încadrează: ME sfenoorbitare, ME sfenomaxilare, ME sfenoetmoidale, ME sfenofaringiene.

Privitor la preponderenţa ME, se constată în datele publicate că cele bazale (89%) sunt mult mai frecvente decât cele de convexitate (11%) craniană (Arseni şi Horvath, 1984).

Tablou clinic. Pentru descrierea clinică este necesară de la început o delimitare a ME vizibile exocranian de cele profunde, nevizibile la suprafaţa craniului. ME de convexitate şi bazale vizibile au aspectul unei tumori exocraniene congenitale, unică, situată pe linia mediană sau paramediană, constituind deseori singura manifestare clinică şi fiind recunoscute uşor chiar de la naştere (fig. 17.8, 17.9, 17.10, 17.11). Mărimea lor este variabilă de la dimensiunile unei alune până la o masă monstruoasă cât un cap de făt (fig. 17.12). Malformaţia se prezintă sub

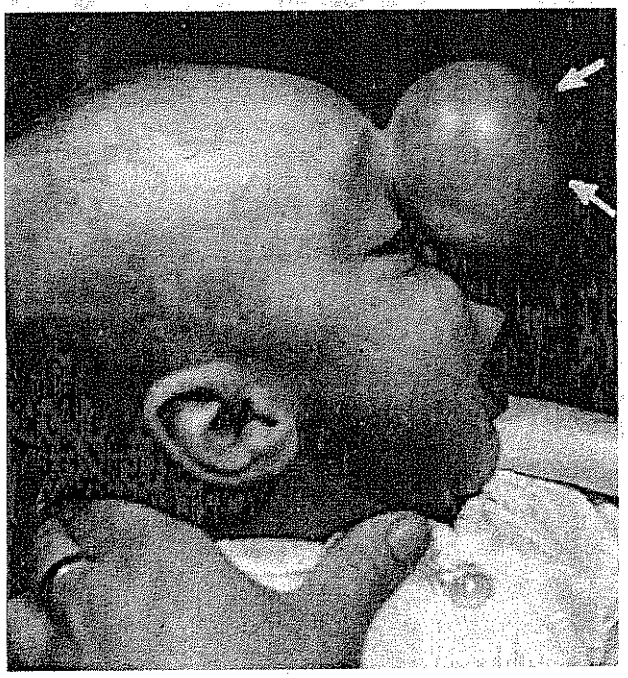


Fig. 17.8 – Meningoencefalocel anterior – nazofrontal.

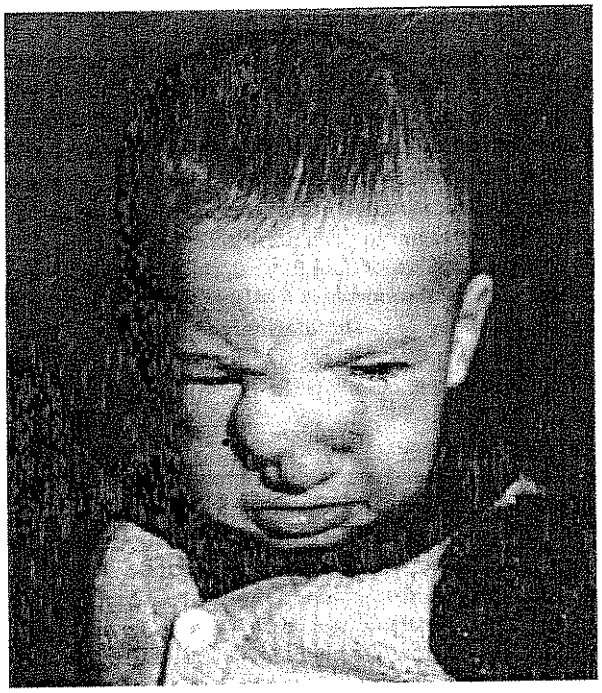


Fig. 17.9 – Meningoencefalocel anterior nazoetmoidal bilateral.

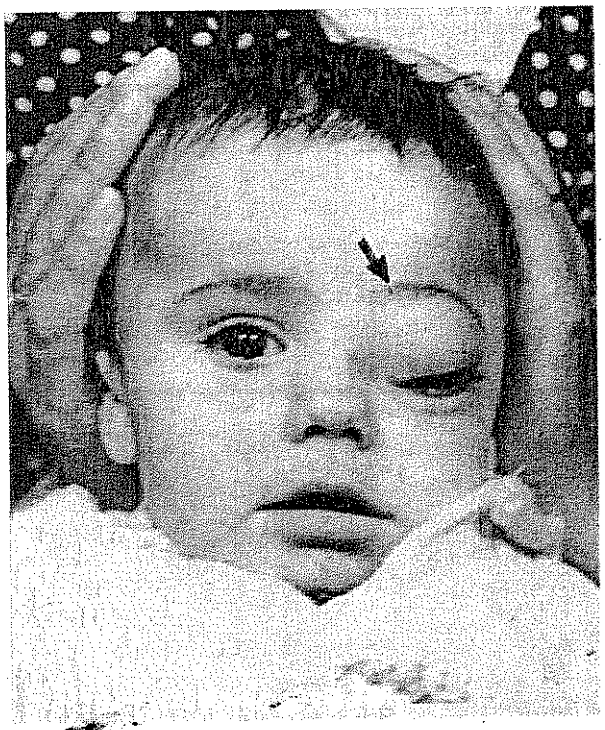


Fig. 17.10 – Meningoencefalocel anterior nazoorbitar stânga.

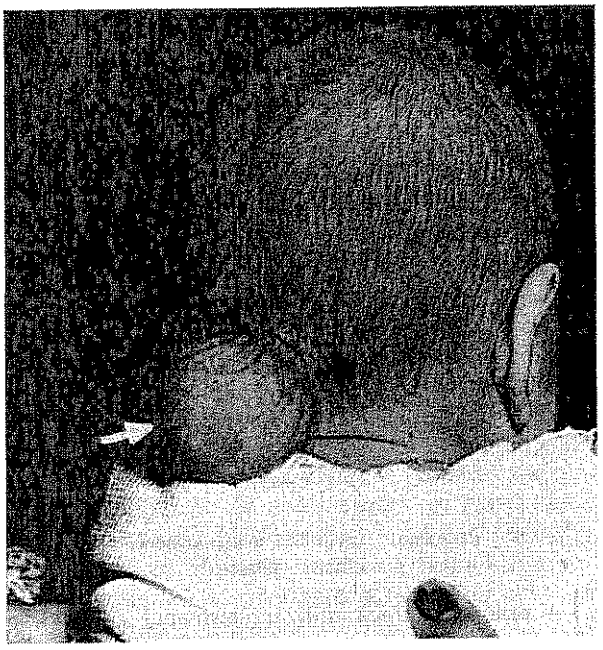


Fig. 17.11 – Meningoencefalocel occipital inferior.

Fig. 17.12 – Meningoencefalocel occipital gigant.

forme foarte diferite: pediculată sau sesilă, acoperită de piele sănătoasă, întinsă, glabră sau cu părul crescut în jur la nivelul calvariului. Tegumentele de acoperire pot fi uneori subţiate, cu desen vascular intens şi cu pete angiomatoase sau chiar ulcerate şi fistulizate. La palpare, formaţiunea este pulsatilă sau nu, mărindu-se în unele cazuri cu creşterea tensiunii intracraniene (de exemplu, tuse). Defectul cranian (osos) se palpează cu destulă dificultate.

Semnele neurologice lipsesc de obicei. Cele semnalate, ca deficit motor, convulsii, tulburări de ve-

lere, strabism, întârziere în dezvoltarea psihomotorie, ndică o suferinţă cerebrală concomitentă subiacentă. La ME situate anterior (frontoetmoidale), dezvoltarea formaţiunii va duce la dispariţia oaselor proprii ale nasului, cu îndepărtarea şi deformarea orbitelor. Simptomatologia neurologică este deseori dependentă de dimensiunea disrafiei.

Pot coexista şi alte malformaţii, ca microcefalie, hidrocefalie, meningomielocel, lipom sacrat, sinus dermal, malformaţii ale extremităţilor, microftalmie sau anoftalmie, alte malformaţii faciale sau ale altor organe. În cazul hidrocefaliei, asociată, se recomandă ca prim timp operator rezolvarea acesteia şi ulterior a ME (Gamache, 1995).

ME sfenoorbitare (orbitare posterioare) se traduc clinic prin exoftalmie unilaterală, pulsatilă sau nu, şi sunt influenţate de poziţia copilului (se micşorează sau chiar dispar în clinostatism şi apar sau se accentuează în ortostatism). Aceste forme sunt rare.

ME bazale profunde, propriu-zise, sunt rare (fig. 17.13). Deşi sunt malformaţii congenitale, ele pot provoca tulburări la copilul şcolar, care se prezintă la medicul ORL-ist fie pentru obstrucţie nazală, fie pentru rinoree lichidiană.

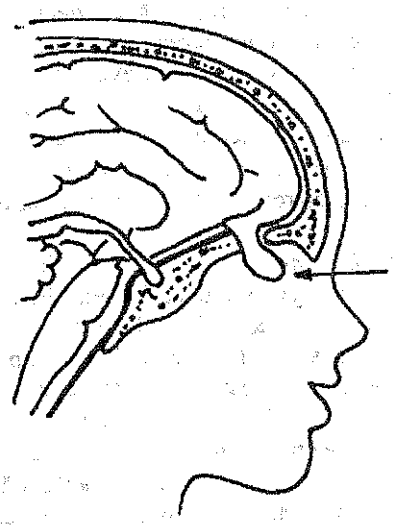


Fig. 17.13 – Prezentare schematică a unui ME bazal nevizibil (sfenoetmoidal) – pe secţiunea sagitală se constată existenţa malformaţiei disrafice.

Investigaţii paraclinice. Radiografia simplă a craniului este deosebit de utilă, pentru că arată în toate cazurile sediul şi dimensiunea exactă a defectului osos, conturând uneori şi malformaţia. Pentru ME bazale, tomografia convenţională furnizează date informaţionale asupra defectului osos (fig. 17.14).

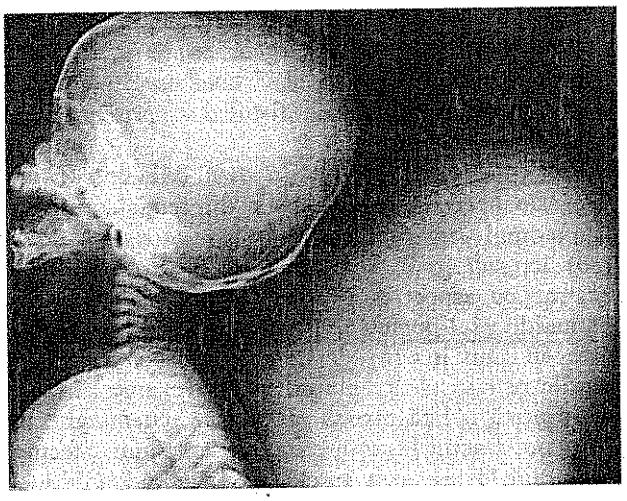


Fig. 17.14 – Radiografie craniană simplă: se vizualizează meningoencefalocelul gigant.

CT-scan simplu şi cu reconstrucţie constituie investigaţia majoră în ME, complet neinvazivă şi prin care putem obţine multiple date asupra malformaţiei, defectului osos, structurii parenchimului cerebral, dispunerii sistemului ventricular, evidenţierii altor malformaţii ale SNC (fig. 17.15).

RMN constituie investigaţia de mare fidelitate care relevă atât aspectul ME, cât şi întreaga eva-

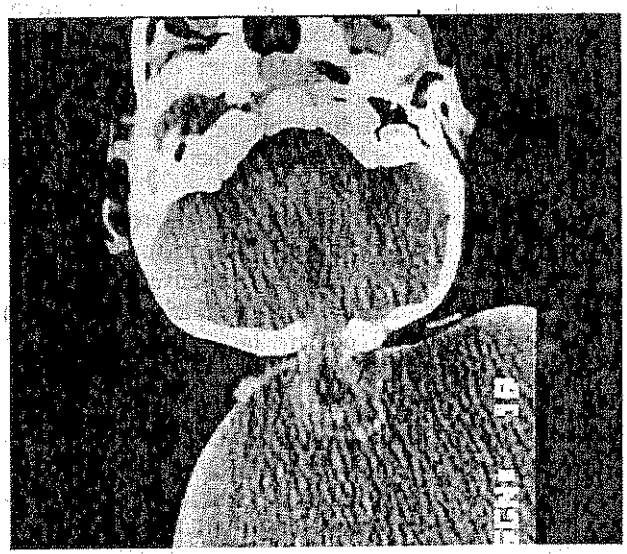


Fig. 17.15 – CT-scan: prezentarea malformaţiei disrafice într-un caz de meningoencefalocel occipital.

luare a sistemului cerebroventricular; RMN are o valoare majoră în planning-ul operator.

Radiocisternografia cerebrală cu ^{198}Yterbiu este utilizată pentru diagnosticul fistulei craniene bazale, în ME bazale endonazale fistulizate, prin procedee ORL.

Diagnostic diferenţial. În cazul ME de convexitate este necesar un diagnostic diferenţial cu: cefalhematomul sugarului, unde nu se constată defect osos, iar radiografia craniului arată o bombare a tablei externe cu aspect de „fagure" al diploiei; chisturile dermoide şi lipoamele, situate pe linia mediană şi care nu sunt însoţite de defect osos congenital; tumorile osoase ale craniului, la care examenul radiologic arată o liză osoasă progresivă, cu margini neregulate; fracturile progresive ale craniului, afecţiuni cu sediul în regiunea oaselor craniene, adică la locul de predilecţie al fracturilor la sugar, aspectul radiografic arătând un defect osos cu margini neregulate, subţiate; sinusul pericranian, în vecinătatea sinusului longitudinal superior, reprezentând radiografic un mic defect osos cu margini net delimitate, poate fi redus cu uşurinţă la compresiune digitală şi este influenţat evident de manevrele de creştere a presiunii venoase intracraniene.

În cazul ME bazale frontoetmoidale, diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu: tumorile dermoide, care au mai frecvent sediul în unghiul intern al orbitei, sunt dure, bine delimitate, neaderente în profunzime; hemangioamele orbitare, mai ales că modificările tegumentare la ME pot să prezinte deseori pete angiomatoase sau o reţea vasculară superficială evidentă; mucocelele, tumori moi cu punct de plecare din mucoasa sinusurilor apărând la copilul mare; chisturile parazitare (hidatidoză orbitară), neîntâlnite la sugar şi la copilul mic, cu tumefacţie edematoasă a pleoapei.

ME sfenoorbitare, care prin dezvoltarea lor retrooculară determină exoftalmie, uneori pulsatilă, pot duce la confuzie cu fistula carotidocavernoasă, afecţiune de origine predominant traumatică, neîntâlnită în experienţa clinicii noastre la copii sub 7 ani.

ME bazale propriu-zise, cu dezvoltare endonazală, necesită un diagnostic diferenţial cu polipul nazal, la care biopsia sau ablaţia aşa-zisului „polip" efectuată de către serviciile O.R.L. pot avea drept consecinţă rinoree lichidiană cu meningită secundară sau recidiva meningoencefalocelului.

Evoluţie. Complicaţii. Prognostic. ME de convexitate au în majoritatea cazurilor un caracter evolutiv, ajungând în scurt timp la măriri gigante. Această creştere, facându-se pe seama meningelor şi a encefalului, duce la afectarea gravă a SNC. Spre deosebire de acestea, ME bazale sunt în majoritatea cazurilor neevolutive sau lent evolutive. Dintre complicaţii menţionăm că ME au tendinţă la ulcerare sau fistulizare. Deseori acoperirea tegumentară este parţială, evidenţiindu-se exulcerare, ţesutul nervos fiind predispus la hemoragii şi infecţii. Alteori, tegumentele subţiate ale ME se ulcerează şi se fistulizează secundar, ducând la meningoencefalită. ME, neavând protecţia cutiei craniene, sunt expuse uşor la traumatisme externe cu posibilitatea de ruptură a malformaţiei.

Prognosticul vital în ME nu este implicat decât în formele gigante. Prognosticul funcţional este deseori rezervat datorită pătrunderii unei porţiuni importante de ţesut nervos în malformaţie (Gallo, 1992).

Tratament. ME beneficiază numai de tratament chirurgical: cura radicală a malformaţiei. Rămâne însă deschisă problema alegerii momentului optim operator, a tehnicii chirurgicale şi, eventual, a contraindicaţiilor operatorii. Intervenţia chirurgicală are drept scopuri: suprimarea comunicării anormale endoexocraniene şi oprirea evoluţiei ME, deci a creşterii hernierii de conţinut intracranian; rezecţia ţesutului nervos modificat, cicatriceal; prevenirea ulcerării şi a fistulizării ME sau tratarea chirurgicală în cazul celor complicate cu ulcerare sau fistulizare, pentru evitarea infecţiilor secundare intracraniene (meningoencefalita); corectarea estetică a formaţiunii exocraniene.

În cazul *ME de convexitate* este indicată cura radicală a malformaţiei într-un singur timp operator. Ţinând seama de caracterul evolutiv şi de posibilitatea de ulcerare şi de fistulizare, cu complicaţii infecţioase consecutive, este de preferat indicaţia operatorie timpurie. În baza experienţei noastre considerăm că momentul operator cel mai propice este între săptămâna a 4-a şi 3 luni, perioadă în care sugarul poate suporta intervenţia în bune condiţii şi când ME nu a ajuns la mari dimensiuni. În ME gigante pediculate, mai ales occipitale inferioare, manevrele operatorii trebuie să fie blânde pentru a nu deplasa brutal malformaţia, ceea ce poate tracţiona sistemul nervos central cu consecinţă letală prin edem cerebral şi hemoragii. Conţinutul herniat este rezecat, deoarece ţesutul nervos din hernie este de cele mai multe ori cicatriceal, deci nefuncţional;

chiar dacă acest ţesut este normal, încercarea de repunere în cutia craniană are un efect compresiv.

În cazul *ME bazale*, care sunt fie staţionare, fie lent evolutive, cura malformaţiei se va efectua în doi timpi: timpul prim, intracranian, şi timpul secund, extracranian. Timpul operator intracranian fiind o intervenţie chirurgicală laborioasă, greu de suportat de sugar, momentul operator optim este la vârsta de 1-2 ani, în funcţie de starea pacientului (Arseni şi Horvath, 1984). Mai recent, alţi autori recomandă abordul în primele 6 luni de viaţă (Mahapatra şi colab., 1994).

Primul timp, intracranian, se face prin volet frontal bilateral: se rezecă ţesutul cerebral herniat la nivelul defectului dural, se suturează defectul dural, se chiuretează prin defectul osos ţesutul nervos herniat şi se aplică o placă de superacril, lipită etanş pe breşa osoasă. Cu această metodă originală am obţinut rezultate operatorii bune. Plastia defectului osos se poate face fie cu material osos de la bolnavi (grefe osoase liofilizate), fie cu diferite substanţe plastice polimerizate (fig. 17.16).

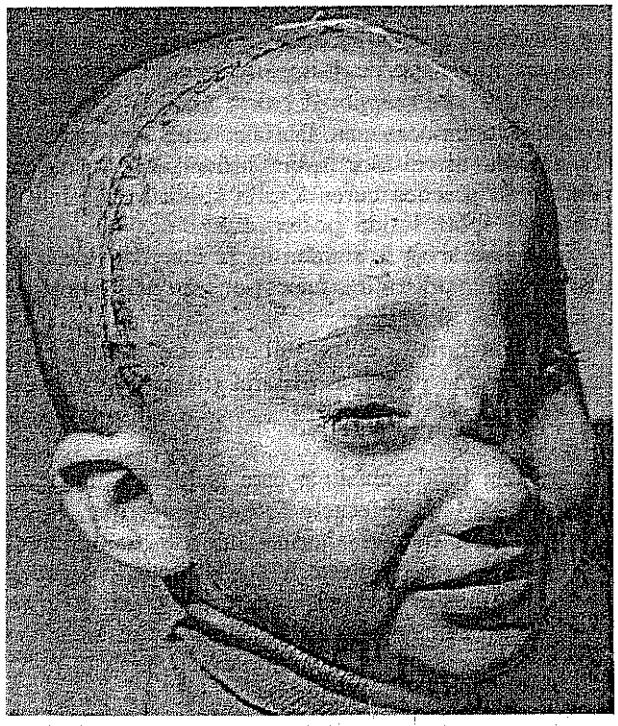


Fig. 17.16 – Aspect clinic postoperator într-un caz de meningoencefalocel nazoetmoidal operat; se constată incizia în plan bicoronar.

Timpul doi, exocranian, se efectuează după un interval optim de minimum 3 luni, deoarece uneori formaţiunea diminuează în mărime sau chiar dispare dacă meningocelul a fost mic. Acest timp reprezintă operaţia estetică, rezolvând de fapt principalul motiv al internării.

Există autori care rezolvă ME bazale anterioare într-un singur timp operator, prin abord frontonazo-orbitar, cu rezecţia malformaţiei, închiderea durei mater şi rezolvarea estetică a masivului facial, într-un singur timp operator (Sargent şi colab., 1988).

În ceea ce priveşte rezolvarea neurochirurgicală a *ME endonazale* (bazale profunde), deşi tehnica operatorie este aceeaşi ca la ME frontoetmoidale, totuşi, întrucât sunt situate bazal profund şi mai posterior, în apropierea regiunii optochiasmatice şi a arterelor carotide, expunerea acestei regiuni este mai dificilă şi fixarea plăcii de acrilat comportă mai multe riscuri.

Pentru ME fistulizate spontan sau traumatic se pune indicaţia operatorie de urgenţă, indiferent de sediul malformaţiei şi de vârsta copilului. Rezolvarea lor chirurgicală vizează în primul rând închiderea fistulei LCS; dacă este posibil, se va face, după caz, şi cura radicală a formaţiunii.

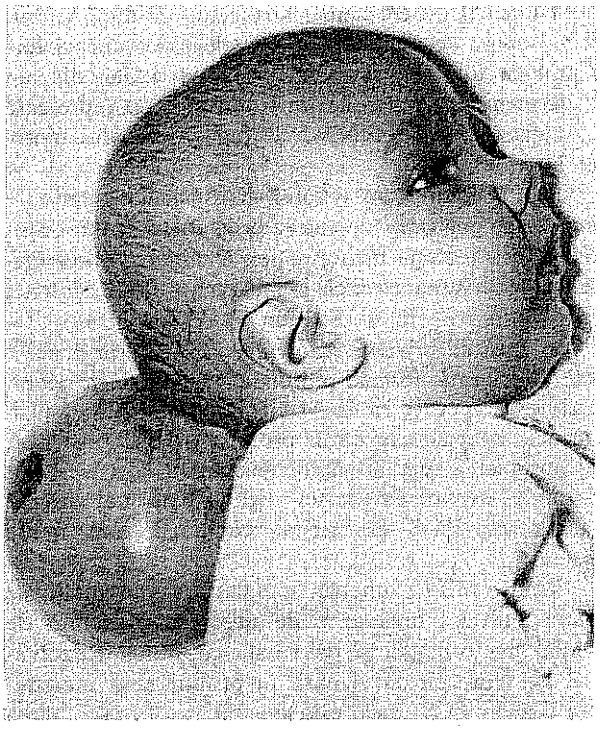
ME ulcerate vor fi tratate mai întâi până la epitelizarea lor şi vor fi operate ulterior.

Contraindicaţiile operatorii sunt reprezentate de stările plurimalformative grave, starea generală alterată a copilului, ME gigante exulcerate şi infectate. Asocierea cu alte malformaţii ale SNC impune prioritatea de tratament doar a hidrocefaliei pentru scăderea presiunii intracraniene.

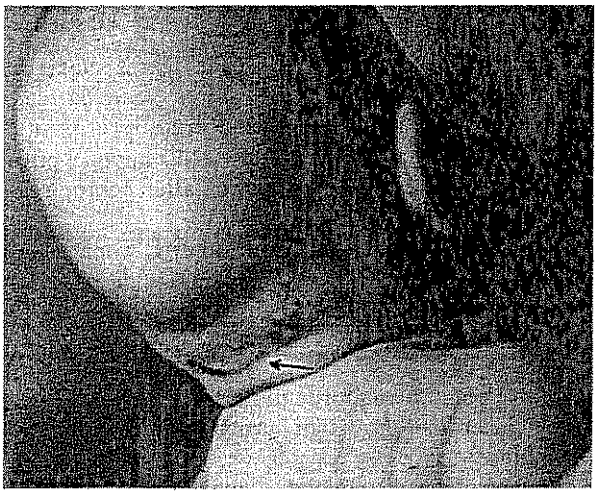
Rezultate. Tratamentul corect al ME după o investigare corectă a SN are toate şansele de obţinere a unor rezultate favorabile, funcţionale (fig. 17.17 A şi B).

Spina bifida. Ca malformaţie disrafică a SNC cuprinde, în ordinea gravităţii, următoarele forme anatomoclinice:

1. rahischizisul complet (tubul neural nu este închis, ţesutul nervos fiind expus);
2. spina bifida chistică sau meningomielocelele (defect osos vertebral ce permite herniera conţinutului intrarahidian);
3. spina bifida ocultă (defect osos de arc vertebral cu modificări locale mediane, cutanate şi subcutanate).



A



B

Fig. 17.17 – Meningoencefalocel occipital (aspect clinic). A: Preoperator. B: Postoperator.

• ***Rahischizisul complet***

Această malformaţie disrafică se caracterizează printr-o largă deschidere a coloanei vertebrale în regiunea posterioară cu expunerea măduvei spinării. Malformaţia este complet neviabilă.

• ***Spina bifida chistică sau meningomielocelele***

Meningomielocelele (MM) sunt malformaţii congenitale consecutive unui defect de închidere al tubului neural şi al formaţiunilor mezenchimale învecinate, prin care herniază conţinutul intraspinal (meninge, ţesut nervos), cu sau fără afectare tegumentară.

Incidenţă. Este considerată de 1-4 cazuri la 1000 născuţi vii (Nirmel şi Chapman, 1987). Toate datele din literatură arată incidenţa crescută a MM în Irlanda, Scoţia şi Wales, adică de aproximativ 2,5-4,5 la 100 000 nou-născuţi vii (Stark, 1977).

Etiopatogenie. Aceste malformaţii disrafice apar în orice punct al coloanei vertebrale pe linia mediană posterioară, dar sediul de predilecţie este regiunea lombară inferioară şi lombosacrată. Fiind însoţite deseori de leziuni neurologice grave (motorii, sfincteriene, trofice), pe lângă asocierea frecventă a hidrocefaliei şi a altor stări malformative concomitente, MM ridică multiple probleme atât din punct de vedere medical, cât şi social. Defectele de închidere ale tubului neural spinal se observă aproape exclusiv în regiunea mediană, posterioară, a coloanei, ducând la diferite forme de spina bifida posterioară. În mod excepţional există însă şi defecte de închidere anterioare sau laterale, care vor duce la constituirea aşa-ziselor spine bifide anterioară sau laterală. În practica curentă, prin spina bifida înţelegem însă spina bifida posterioară.

Este necesar să delimităm de la început cele două mari afecţiuni disrafice cuprinse sub denumirea de spina bifida, şi anume:

1) spina bifida ocultă, tulburare de închidere ce are drept semn principal disrafia (despicătura) arcului vertebral, cu părţi moi de acoperire, de obicei normale;

2) spina bifida chistică, care grupează meningocelele şi MM cu diferitele forme anatomice. Preferăm termenul de MM termenului de spina bifida chistică, deoarece defineşte însăşi leziunea anatomică. Dacă tubul neural spinal este interesat disrafic pe toată lungimea lui, se poate vorbi de rahischizis dorsal total, afecţiune incompatibilă cu viaţa.

Clasificare. După sediul MM, acestea sunt: cervicale, toracale, lombare şi lombosacrate. Incidenţa maximă este la nivelul regiunii lombare şi lombosacrate, iar minimă la nivelul celor toracale.

După aspectul tegumentelor la nivelul tubului neural malformat, se disting: 1) formele deschise; 2) formele închise (acoperite); 3) formele complicate.

1. Formele *deschise* sunt cele în care măduva malformată se află liberă la suprafaţa corpului, ceea ce constituie aşa-numita „spina bifida aperta".

2. Formele *închise* (acoperite) sunt cele în care tegumentele normale sau modificate, dar fără soluţie de continuitate, acoperă defectul de dezvoltare al ţesutului nervos şi canalul vertebral. De subliniat că nu există o concordanţă între mărimea exterioară a malformaţiei şi mărimea defectului osos. În cadrul formelor închise se pot distinge:

– Mielocistocelul, în care herniază măduva şi canalul central, care este destins şi umplut cu lichid, fiind transformat într-o adevărată cavitate.

– Mielocistomeningocelul, acumularea de lichid având loc atât în canalul central, cât şi la nivelul meningelor moi.

– Meningocelul, forma cea mai benignă de spina bifida chistică, în care acumularea de lichid are loc în spaţiul subarahnoidian şi nu există participare medulară (fig. 17.18). Deseori, formele închise se asociază cu tumori grăsoase ale pielii, combinaţie denumită lipomeningocel.

3. Formele *complicate* (ulcerate, fistualizate) reprezintă acele forme în care tegumentele de acoperire subţiate realizează o soluţie de continuitate spontană sau traumatică. În formele ulcerate, tegumentele de acoperire a malformaţiei sunt macerate, de obicei prin iritaţia permanentă locală a urinei şi a decubitului dorsal; apoi se exulcerează şi se infectează secundar.

Diagnostic clinic. Simptomatologia clinică cuprinde semne locale, semne neurologice şi malformaţii însoţitoare.

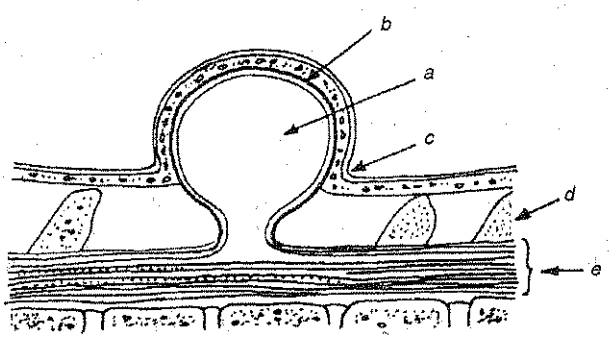


Fig. 17.18 – Reprezentarea schematică a meningomielocelului, pe secţiune longitudinală. a, cavitatea LCS a meningocelului; b, învelişul meningian; c, deformarea tegumentară; d, structurile apofizelor spinoase; e, sacul dural cu coada de cal.

Fig. 17.19 – Meningomielocel cervical.

Fig. 17.20 – Meningomielocel toracal superior.

Semnele *locale* sunt semnele clinice principale şi totodată patognomonice pentru tabloul clinic. Ele se manifestă de la naştere, printr-o tumefacţie de mărime variabilă pe linia mediană posterioară (fig. 17.19, 17.20, 17.21) Aspectul clinic variază după forma clinică. Formele acoperite au un aspect tumoral, cu tegumentele normale sau modificate (subţiate, marmorate sau cu cicatrice), uneori hiperpigmentate, cu posibil angiom cutanat în jur. Deseori se poate constata o pilozitate anormală. Mărimea formaţiunii

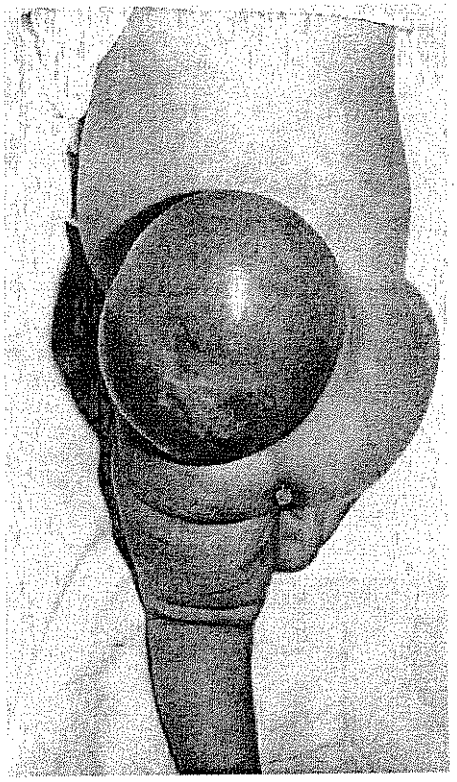


Fig. 17.21 – Meningomielocel lombar.

este foarte variabilă, de la volumul unei nuci până la o masă monstruoasă cât un cap de făt. La palpare, consistenţa poate fi fluctuentă, renitentă sau chiar dură, în funcţie de conţinut. Baza de implantare poate fi mai mult sau mai puţin largă, aspectul general este cel sesil, formele pediculate sunt rare. Formele acoperite cu baza largă şi cu tumefacţie mai puţin bombată conţin de obicei sub tegumente un lipom. Uneori se pot palpa marginile defectului osos. În formele acoperite complicate se observă tegumentele fie ulcerate, fie fistulizate.

Formele deschise se manifestă printr-o tumefiere de obicei minoră, mai aplatizată, având o întindere variabilă, cu masa medulovasculară zemuind la suprafaţă, cu scurgere de LCS, înconjurată de aria epitelioseroasă şi zona dermică ce face trecerea spre tegumentele sănătoase. În jur se poate constata, ca şi la formele închise, hiperpigmentaţie sau un angiom cutanat. Formele deschise domină ca frecvenţă la naştere.

Semnele *neurologice* sunt legate de gravitatea disrafiei. De obicei absente sau minore în meningocele, sunt aproape totdeauna prezente în MM şi cu severitate crescută în formele deschise. Semnele neurologice constau în tulburări motorii, senzitive (dificil de diagnosticat la sugari), trofice şi sfincteriene, de intensitate variabilă, ajungând uneori până la sindroame complete de secţiune medulară sau de coadă de cal. Tulburările motorii se manifestă sub formă de paralizii discrete sau evidente, de obicei flasce, la nivelul membrelor inferioare, mai ales distal (MM sunt localizate cel mai frecvent în segmentele vertebrale inferioare). În teritoriile interesate se constată atrofii musculare. Tulburările sfincteriene, care privesc atât sfincterul anal, cât mai ales sfincterul vezical sunt mai dificil de apreciat la sugar. Paralizia sfincterului anal se poate recunoaşte prin prezenţa anusului beant, prin absenţa reflexului anal şi ocazional prin prolaps rectal.

MM situate în regiunea cervicală trebuie examinate cu deosebită atenţie, datorită malformaţiilor asociate, de joncţiune craniospinală, care produc modificări importante la nivelul trunchiului cerebral; acestea se pot accentua în perioada postoperatorie (Nishimura şi Mori, 1996).

Malformaţii însoţitoare. Cea mai frecventă malformaţie însoţitoare este hidrocefalia. Postoperator, hidrocefalia nu apare la copiii la care sistemul ventricular era normal preoperator. Apariţia hidrocefaliei în meningomielocele este explicată în mod diferit. Unii autori sunt de părere că singura cauză a hidrocefaliei este malformaţia Arnold-Chiari, care duce la blocajul ventriculului IV. O altă cauză a hidrocefaliei poate fi persistenţa patologică a hidrocefaliei fiziologice din timpul perioadei embrionare. După datele clasice publicate de Stark (1977), dintre malformaţiile asociate, două domină ca incidenţă: hidrocefalia şi craniolacunia.

MM sunt însoţite uneori şi de alte malformaţii disrafice, ca meningoencefalocelul sau sinusul dermal. De asemenea, pot fi însoţite şi de malformaţii coexistente în afara sistemului nervos central, ca picior strâmb congenital, luxaţie coxofemurală congenitală, malformaţii ale aparatului urinar etc. MM cervicale sunt însoţite de cele mai multe malformaţii asociate – hidromielia, malformaţia Klippel-Feil, hidrocefalia, malformaţia Chiari, diastematomielia, modificări vertebrale (Delashaw şi colab., 1987).

Diagnostic diferenţial: în cazul formelor deschise nu se pun probleme de diagnostic diferenţial. În formele acoperite, diagnosticul diferenţial va fi făcut cu tumorile disembrioplazice de la nivelul liniei mediane sau paramediane posterioare. Astfel sunt teratoa-

mele, care au sediul de predilecţie în regiunea sacrococcigiană, şi chisturile dermoide, ambele afecţiuni necesitând tratament chirurgical. Regiunea lombosacrată este sediul preferenţial şi al lipoamelor, care uneori pot coexista cu meningomielocelele. În lipoamele subcutanate pure coloana vertebrală este intactă.

Investigaţii paraclinice. Transiluminarea poate fi utilă în cazul meningocelelor, arătând acumularea de lichid.

Radiografia coloanei vertebrale pune în evidenţă absenţa parţială a arcului posterior cu lărgirea canalului vertebral pe mai multe segmente.

CT-scan-ul simplu şi cu reconstrucţie evidenţiază atât malformaţia disrafică, cât şi afectarea completă a SN şi de asemenea celelalte malformaţii posibile (fig. 17.22).

RMN are o valoare deosebită în investigarea MM, mai ales în cele cervicale, zona de relevare a multiplelor malformaţii asociate (Pang şi Dias, 1993).

Explorări complementare: se utilizează electromiografia (EMG) pentru evaluarea funcţiei motorii şi pentru explorarea funcţiei sfincterelor striate, anal şi vezical.

Evoluţie. Complicaţii. Formele deschise prezintă pericol de infectare. Totuşi, acestea, bine îngrijite în majoritatea cazurilor, manifestă o tendinţă spre epitelizare. Formele deschise pe o întindere foarte mare sunt neviabile. Formele acoperite, dar cu tegumente subţiate se pot fistuliza spontan sau traumatic. Formele complicate de fistulă LCS, în cazul când nu se suprimă fistula, se infectează şi conduc la meningită purulentă. Semnele neurologice au o tendinţă discret evolutivă în special în ceea ce priveşte tulburările motorii, precum au arătat datele EMG. Studiul EMG a permis să se pună în evidenţă, în cazurile unde nu s-a intervenit terapeutic, agravarea neurologică motorie după mai multe luni.

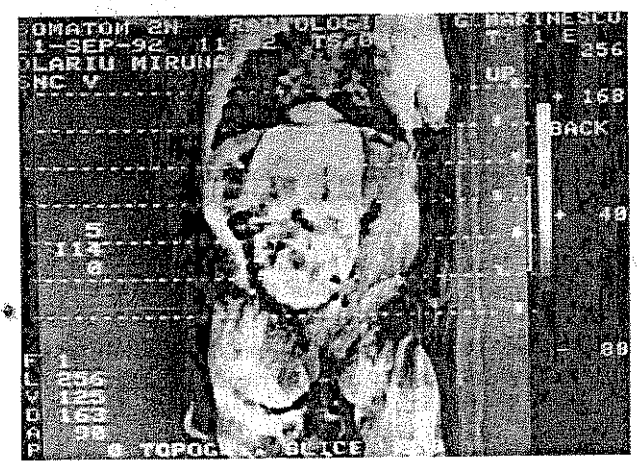


Fig. 17.22 – CT-scan cu reconstrucţie: se vizualizează malformaţia disrafică la nivel lombar (imagine postero-anterioară).

Prognostic. Acesta depinde de sediu, de întinderea leziunii şi în special de elementele anatomice interesate în malformaţie. Trebuie să avem în vedere atât prognosticul vital, cât şi cel funcţional. Astfel, rahischizisul total şi formele întinse care interesează şi regiunile dorsale deasupra lui D10 sunt neviabile. Formele cu leziuni neurologice grave au posibilităţi de ameliorare minime datorită leziunilor anatomice existente. Formele acoperite cu interesarea numai a meningelor (meningocelele propriu-zise) au un prognostic funcţional bun. Cel mai greu de influenţat sunt tulburările sfincteriene, mai ales cele urinare (vezica neurogenă), care predispun la infecţii urinare repetate sau cronice cu răsunet renal, periclitând prognosticul vital.

Tratament. Tratamentul acestei malformaţii este chirurgical: cura radicală a malformaţiei cu prognostic vital şi funcţional favorabil. Aceasta este atitudinea în toate cazurile de MM cu sindroame neurologice absente sau minime. Situaţia MM întins cu paralizii, cu tulburări trofice şi sfincteriene, este mult diferită, repararea defectului malformativ este urmată de multiple intervenţii urologice şi ortopedice, cu rezultatul final al unui handicapat fizic şi uneori intelectual.

În ceea ce priveşte momentul operator propice, majoritatea autorilor sunt adepţii unei intervenţii precoce în primele ore ale vieţii (maximum în primele 48 ore după naştere). Această indicaţie se referă la pericolul infecţiei, la MM deschise. Zachary (1965) arată că, după 48 ore de la naştere, orice MM poate fi considerat infectat şi deci nu se mai pretează la o închidere primară datorită riscurilor unei meningite. După 48 ore, închiderea malformaţiei trebuie întârziată până ce se produce epitelizarea naturală. Shurtleff şi Foltz (1967) apreciază că parezele pot retroceda printr-o închidere timpurie, mortalitatea fiind mult mai mică. Din studiile EMG repetate pre- şi postoperator, care au permis urmărirea obiectivă a funcţiei motorii a membrelor inferioare şi a funcţiei sfincterelor, reiese că intervenţia trebuie făcută cât mai precoce, dacă se poate în primele 24 ore.

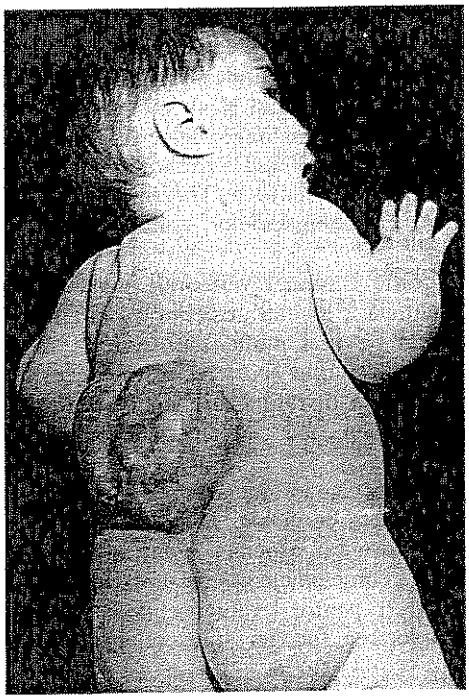
Alţi autori, printre care Lorber (1971), Hide şi colab. (1972), Smith (1965), Stark şi Drummond (1973), Naglo şi Hellstrom (1976), Oberbauer (1977) opinează pentru selectarea cazurilor în vederea trata-

mentului chirurgical, pledând pentru un tratament conservator mai ales în cazurile de spina bifida aperta sau în cele cu tulburări neurologice grave. Părerea noastră este că, respectându-se contraindicaţiile absolute, trebuie indicată operaţia cât mai repede posibil, adică în primele 48 ore. Pentru aceasta sunt necesare condiţii de izolare perfectă a copiilor într-o secţie de nou-născuţi. În cazul când există contraindicaţii pentru operaţia timpurie, intervenţia va fi efectuată după 3 luni, când se pot aprecia eventuala evoluţie a hidrocefaliei şi starea tulburărilor neurologice (motorii, sfincteriene, trofice). Formele complicate fistulizate, ca urmare a perforării sacului, constituie indicaţia operatorie de urgenţă. Rezolvarea chirurgicală a acestor cazuri vizează în primul rând închiderea fistulei, facându-se şi cura radicală a malformaţiei atunci când nu s-a instalat încă meningita.

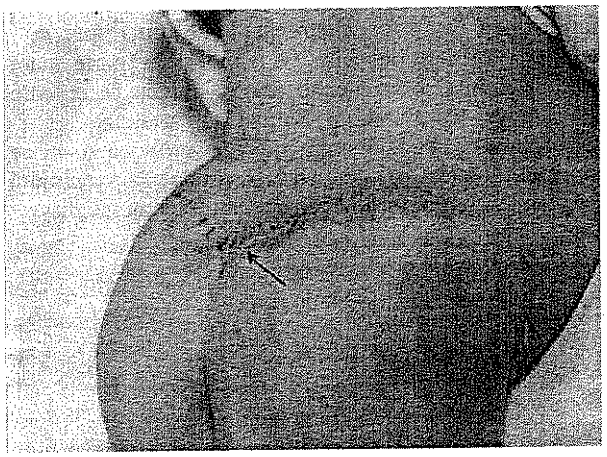
Hidrocefaliile moderate nu constituie o contraindicaţie datorită drenajelor ventriculoperitoneale. Se pune însă problema momentului de efectuare a drenajului LCS, şi anume dacă hidrocefalia trebuie operată în primul timp şi meningomielocelul în timpul secund sau invers. În cazul când copilul este adus în primele 48 ore, deci când hidrocefalia însoţitoare este minimă, se va proceda la intervenţia primară asupra MM. Atunci când copilul este adus mai tardiv şi se constată o hidrocefalie evolutivă, se va rezolva în primul rând hidrocefalia şi ulterior se va interveni chirurgical asupra MM (Gamache, 1995).

Tratamentul urmăreşte atât menţinerea în viaţa a pacienţilor, cât şi ameliorarea stării lor pentru a se putea integra în societate şi a-şi asigura o existenţă independentă. Tratamentul meningomielocelelor este deosebit de complex şi îndelungat şi constă în tratament chirurgical, ortopedic, urologic, de reeducare motorie şi sfincteriană, local (igienic, antiseptic).

1. *Tratamentul chirurgical* trebuie efectuat într-un serviciu de neurochirurgie (unde beneficiază de o investigare completă a SN şi un tratament corespunzător) şi are drept scopuri: ablaţia malformaţiei exteriorizate jenante; rezecţia ţesutului nervos modificat cicatriceal şi repunerea în canalul spinal a măduvei rudimentare izolate şi a rădăcinilor nervoase; refacerea sacului dural şi a pasajului lichidian; închiderea plăgii fără tensiune în tegumente normale; prevenirea infecţiei (fig. 17.23 A şi B). Un rol important trebuie acordat procedeelor terapeutice de închidere a MM fără ca tegumentele să fie în tensiune, folosindu-se procedee de alunecare tegumentară (Cheek şi colab., 1983). În perioada postoperatorie se va urmări atent clinic şi prin CT-scan aspectul dezvoltării cra-



A



B

Fig. 17.23 – Meningomielocel lombar – aspect preoperator (A) şi postoperator (B).

niocerebrale, pentru aprecierea unei hidrocefalii evolutive. Apariţia acesteia impune rapid efectuarea unui drenaj LCS.

2. *Tratamentul ortopedic* este indicat atât în cazul deformării extremităţilor, cât şi în cel al malformaţiilor congenitale osoase coexistente (luxaţie con-

genitală coxofemurală, picior strâmb congenital etc.). Se va face tratament ortopedic conservator sau chirurgical, la care în continuare se adaugă reeducarea motorie.

3. *Tratamentul urologic:* tulburările urinare constituie handicapul principal fizic şi psihic al acestor pacienţi. Funcţia sfincteriană anală are un prognostic mult mai bun decât cea vezicală, deoarece, cu timpul, prin măsurile de educaţie, 80% dintre copii ajung să aibă o continenţă anală, ceea ce permite să fie recuperaţi pentru societate. Pentru funcţia urinară, perspectivele nu sunt atât de favorabile datorită incontinenţei persistente şi posibilităţilor de infecţie ascendentă (pielonefrita cronică) prin vezică neurogenă.

4. *Tratamentul de reeducare motorie şi sfincteriană:* reeducarea trebuie să se efectueze cât mai repede, necesitând o muncă susţinută, posibil chiar toată viaţa. Aceasta constă în fizioterapie, kinetoterapie şi gimnastică medicală.

5. *Tratamentul local:* ţinând seama de insuficienţa sfincteriană, anală şi vezicală şi de apropierea acestor regiuni de zonele de intervenţie chirurgicală, pe de o parte este necesară menţinerea permanentă a unei igiene deosebite a regiunii perineale, iar, pe de altă parte, folosirea de substanţe antiseptice până la vindecarea perfectă locală postoperatorie. În continuare, tratamentul local are scopul de a preveni atât eventualele ulceraţii sau macerаţii ale tegumentelor perineale, cât şi tulburările trofice neurologice.

Rezultate. Respectarea exactă a indicaţiilor operatorii după o investigare amănunţită a SN şi a organismului, privitoare la alte malformaţii, duce la obţinerea unor rezultate operatorii favorabile ale MM. Desigur că în cazul intervenţiilor neurochirurgicale în primele 48 ore, deficitele neurologice restante sunt minore. Un element major îl constituie tratamentul rapid şi corect al hidrocefaliei. Rezolvarea chirurgicală a MM constituie elementul major, urmat de celelalte tratamente, ortopedice, urologice, kinetoterapeutice, care se desfăşoară într-un timp îndelungat.

• *Spina bifida oculta*

Spina bifida oculta reprezintă o tulburare de închidere a arcului vertebral, ca semn principal, fără protruzia conţinutului intraspinal la suprafaţă, cu părţi moi de acoperire, de obicei normale. De la început trebuie deosebită anatomic şi clinic *malformaţia disrafică*, care este încadrată ca spina bifida oculta, de tulburarea de osificare privitoare la închiderea arcului vertebral şi la dezvoltarea apofizelor spinoase, care se efectuează tardiv sau deloc. Aceste ultime forme, denumite *despicături de arc vertebral simple*, nu prezintă nici o valoare patologică până la vârsta de 14-16 ani, fiind greu de deosebit de spina bifida oculta până la pubertate. De aceea este dificil de efectuat o statistică reală asupra incidenţei spinei bifide oculte. Sediul de predilecţie este coloana lombosacrată, mai rar regiunea cervicală şi excepţional regiunea toracală.

Semnificaţia spinei bifide oculte. Reamintim că o despicătură de arc vertebral la un copil până la 14-16 ani poate fi o stare fiziologică; de aceea, copiii cu enurezis la care se efectuează o radiografie a coloanei, care evidenţiază o despicătură minoră a arcului vertebral, limitată la una-două vertebre, nu pot fi etichetaţi ca purtători de spina bifida oculta. Pentru susţinerea acestui diagnostic este necesar să existe fie şi alte semne de disrafie, fie un rahischizis larg pe mai multe vertebre. În majoritatea cazurilor, enurezisul nocturn are o altă cauză, iar găsirea spinei bifide radiologice este o coincidenţă. Este adevărat că spina bifida oculta este foarte des însoţită de „enurezis", dar enurezisul la copii este cu mult mai frecvent decât spina bifida oculta. În orice caz este necesară o leziune a măduvei sacrate şi a rădăcinii S3, care să conducă la tulburarea funcţiei detrusorului vezical. Existenţa unui picior scobit cu sau fără degete în gheară la un copil trebuie să atragă atenţia medicului, aceasta fiind totdeauna o manifestare neurogenă. Coexistenţa „enurezisului" cu un picior scobit elimină posibilitatea unei afecţiuni psihogene şi indică o organicitate în măduva sacrată superioară. În baza acestor date recomandăm ca despicătura de arc vertebral să nu fie confundată cu spina bifida oculta, afecţiune cu semnificaţie bine definită clinic şi radiologic în cadrul maladiei disrafice.

• *Sinusul dermal*

Sinusul dermal este o malformaţie disrafică de origine ectodermală, situată pe linia mediană sau paramediană posterioară a axului craniospinal, având drept semn caracteristic prezenţa unui mic orificiu la tegumente, de la care pleacă un tract cu o profunzime variabilă, uneori ajungând până la sistemul nervos central. Deşi malformaţia se poate afla în orice punct al axului cerebrospinal, sediul de predilecţie este în 10% din cazuri regiunea occipitală şi în 90% regiunea lombosacrată (Joppich şi Schulte, 1968). După aspectul tractului, sinusul dermal, depresiune limitată la tegument, se poate deosebi de fistula dermică, canal lung îngustat, care poate ajunge în pro-

funzime intracranian sau intrarahidian (Gerlach şi colab., 1967).

Tratamentul sinusurilor dermale congenitale craniene sau spinale este cel chirurgical, şi anume excizia totală a malformaţiei la o vârstă cât mai fragedă. Atitudinea chirurgicală va putea preveni o eventuală infecţie şi va evita creşterea în dimensiuni a chisturilor sau tumorilor asociate.

Tehnica operatorie constă în excizia totală a traiectului fistulos, inclusiv tumora congenitală, dacă coexistă. Pentru urmărirea intraoperatorie a traiectului fistulos folosim metoda obişnuită de extirpare a fistulelor prin injectare cu substanţă colorantă (albastru de metilen sau indigo-carmin diluat) a traiectului în ziua anterioară operaţiei (metodă abandonată actualmente). Deoarece un sinus dermal poate să se extindă profund intracranian sau intrarahidian, necesitând uneori ablaţia uneia sau a mai multor tumori congenitale asociate chiar în bisac, când se pot ivi surprize intraoperatorii, se recomandă ca intervenţia să fie efectuată numai de o echipă neurochirurgicală pregătită pentru o asemenea eventualitate şi prevăzută cu un instrumentar adecvat. Excizia limitată cutanată a sinusului dermal nu rezolvă situaţia, existând riscul ca în porţiunea neextirpată, profundă, să rămână un focar de infecţie închistat, care va produce meningita postoperatorie recurentă.

B. Malformaţii congenitale prin intervenţia unor factori asociaţi

Malformaţiile congenitale pot fi urmarea mai multor cauze de modificare a dezvoltării embrionare (tulburare disrafică sau o tulburare disgenetică). În acest grup sunt cuprinse diastematomielia, siringomielia, sindromul Dandy-Walker, malformaţia Arnold-Chiari, agenezia de corp calos.

• *Diastematomielia*

Diastematomielia este o malformaţie congenitală disrafică, caracterizată prin divizarea măduvei spinării sau a cozii de cal în două părţi distincte. Divizarea este efectuată de către un pinten sau sept osos, cartilaginos ori fibros, acoperit de o teacă dural㠹. Disrafia se întinde de obicei pe câteva segmente, la nivele variabile, cel mai frecvent între D4 şi L4, excepţional între D1 şi L3. Septul, situat pe faţa posterioară a unuia sau a mai multor corpuri vertebrale cu rahischizis, se prelungeşte până la defectul arcului posterior. Diastematomielia poate fi asociată cu alte malformaţii, dintre care spina bifida este cea mai frecventă (Frerebeau şi colab., 1983).

• *Siringomielia*

Afecţiunea se caracterizează prin apariţia în interiorul măduvei spinării a unei cavităţi alungite (syrinx = tub, ţeavă, fistulă), care de obicei este unică, voluminoasă, întinsă pe 2-3 segmente în regiunea cervicală sau pe o suprafaţă mai extinsă, cuprinzând regiunea cervicotoracală. Siringomielia, deşi este o malformaţie congenitală, se manifestă clinic mult mai tardiv, media de vârstă fiind cuprinsă între 20 şi 40 ani. Afecţiunea predomină la sexul masculin. Afecţiunea este perfect vizualizată pe RMN (fig. 17.24).

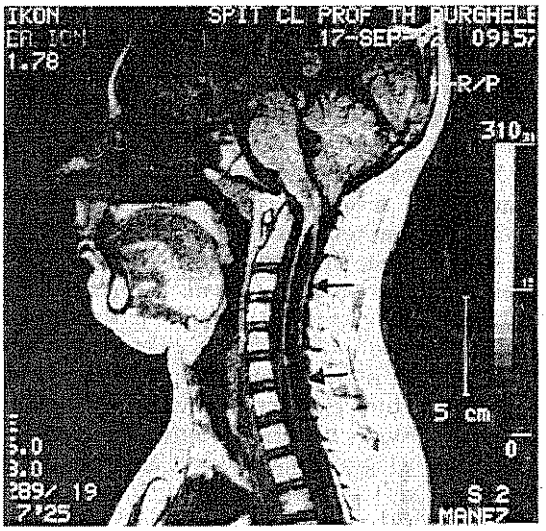


Fig. 17.24 – RMN într-un caz de siringomielie.

Siringomielia congenitală, malformaţie disrafică, trebuie diferenţiată de siringomielia câştigată, apărută în caz de traumatisme, infecţii, tumori, hematomielie. Siringomielia poate deseori coexista cu hidromielia, malformaţie congenitală constând dintr-o dilataţie anormală a canalului central medular (Gardner, 1965).

• *Malformaţia Arnold-Chiari*

Malformaţia Arnold-Chiari (MAC) reprezintă o anomalie congenitală, caracterizată printr-o heteropie cerebeloasă (deplasarea caudală a creierului posterior, mai exact coborârea bulbului, a emisferelor cerebeloase şi a ventriculului IV în canalul cervical) şi printr-o displazie bulbară (deformarea şi dilatarea bulbului – hidrobulbie). Însoţeşte frecvent meningomielo-

celele, fiind responsabilă în majoritatea cazurilor de hidrocefalie congenitală existentă. MAC îşi are semnificaţia ei la copil numai la vârsta de sugar şi la copil mic şi numai în contextul producerii hidrocefaliei în cadrul meningomielocelelor, întrucât în celelalte cazuri, deşi este congenitală, se manifestă clinic de-abia la vârsta adultă.

MAC, după descrierea clasică, efectuată de către Chiari (1891), cuprinde 4 tipuri de anomalii nervoase:

– tipul I: deplasarea variabilă a amigdalelor cerebeloase în canalul spinal, fără dislocarea caudală a bulbului;

– tipul II: deplasarea variabilă a porţiunii inferioare a vermisului şi a amigdalelor cerebeloase în canalul spinal, însoţită de o deplasare similară a bulbului şi a ventriculului IV (fig. 17.25);

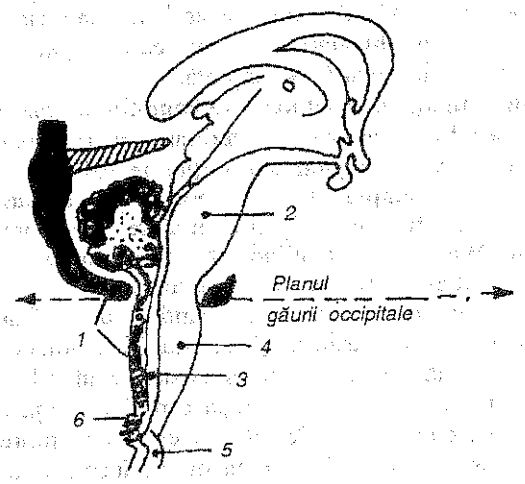


Fig. 17.25 – Prezentare schematică a malformaţiei Arnold-Chiari tip II (se constată deplasarea rombencefalului în canalul spinal). 1, cerebelul; 2, puntea; 3, ventriculul IV; 4, bulbul rahidian; 5, măduva cervicală; 6, plexul coroid.

– tipul III: deplasarea caudală a bulbului cu herniere cerebelului într-un mielomeningocel cervical înalt;

– tipul IV: hipoplazie importantă a cerebelului cu ectopie bulbară asociată.

Morfogeneză. MAC rămâne un capitol foarte discutat. Teoriile enunţate pot fi sistematizate după cum urmează (Peach, 1965): 1) teoria hidrocefaliei primitive (teoria prin pulsiune); 2) teoria tracţiunii; 3) teoria disgenezei primitive a creierului. Primele două teorii încearcă să explice MAC fie prin presiunea dată de hidrocefalie, fie prin aderenţele măduvei la nivelul defectului osos rahidian în momentul decalajului fiziologic de creştere dintre rahis şi ţesutul nervos, producându-se o tracţiune caudală; cea de-a treia teorie susţine că MAC este datorat unei creşteri exagerate a rombencefalului, care, fiind prea lung, se repliază în S. Considerăm că o singură teorie patogenică nu poate explica toate cazurile de MAC, cel puţin în ceea ce priveşte manifestarea ei la sugar. Teoriile expuse îşi pot găsi valabilitatea de la caz la caz. Ceea ce trebuie admis este faptul că malformaţia Arnold-Chiari joacă un rol important în producerea hidrocefaliei însoţitoare în caz de meningomielocel la nou-născut şi la sugar, fără a fi unica ei cauză.

Tablou clinic. Simptomatologia variază de la caz la caz, neavând nimic patognomonic. Oricum, principala manifestare clinică a malformaţiei este hidrocefalia internă. Datele clinice sunt esenţial influenţate de vârsta bolnavilor; astfel, MAC poate fi întâlnită sub trei aspecte clinice:

1. La nou-născut şi la sugar, afecţiunea se prezintă în asociaţie cu hidrocefalia şi cu MM. Această asociaţie este eventualitatea cea mai frecventă, fiind de fapt forma sub care a fost descrisă malformaţia. Este necesară căutarea MAC în cazurile de MM (Lena şi colab., 1992).

2. La copilul mare şi la adolescent, afecţiunea este asociată cu alte malformaţii osoase sau nervoase, îndeosebi cu cele ale regiunii cervicooccipitale cu sau fără spina bifida.

3. La adult, MAC poate rămâne fără expresie clinică toată viaţa sau poate fi descoperită tardiv. În acest caz se constată un decalaj între malformaţia congenitală şi apariţia sindromului neurologic tardiv. Explicaţia acestui decalaj se face prin procesele iritative locale meningiene, dovedite de altfel operator, care agravează circulaţia precară lichidiană şi sanguină. Tulburările clinice realizează tablouri neurologice variate, cu evoluţie lent progresivă. În aceste cazuri, malformaţia poate fi evocată prin: semne cervicale (redoarea cefei, dureri nucale, gât scurt, laterocolis, limitarea mişcărilor cervicale, descărcări parestezice în membre la mişcările gâtului), semne de suferinţă a căilor nervoase lungi (tulburări motorii evolutive până la tetraplegie, simptome cerebeloase, tulburări de sensibilitate, sindrom siringomielitic cu topografie suspendată), afectarea unuia sau a mai multor nervi cranieni a căror origine este bulbopontină (posibile tulburări de deglutiţie şi fonaţie), fenomene de HIC[1] (cefalee, vărsături, stază papilară) apărute prin decompensarea acută a hidrocefaliei interne.

[1] HIC – hipertensiune intracraniană.

Investigaţii paraclinice. Examenul radiologic simplu arată semnele unei eventuale anomalii a regiunii cervicooccipitale (platibazie, impresiune bazilară), care însoţesc frecvent MAC.

Arteriografia vertebrală furnizează date importante mai ales prin injectarea arterei cerebeloase posteroinferioare, care descrie în jurul ţesutului cerebelos herniat o buclă concavă în sus, aspect caracteristic cunoscut sub numele „loop sign". Angiografia vertebrală a fost depăşită ca valoare informaţională de către CT-scan.

CT-scan furnizează date informaţionale multiple asupra malformaţiei şi asupra întregului sistem nervos.

RMN reprezintă cea mai completă informaţie investigaţională în toate malformaţiile SNC şi obligatorie în evaluarea MAC.

Tratament. MAC se comportă de obicei ca o maladie evolutivă. Astfel, obstacolul mecanic creat de malformaţie se completează treptat cu modificările locale de arahnoidită cronică, care prin perturbaţiile circulatorii va duce la suferinţa encefalului. Singurul tratament indicat este cel chirurgical, care are drept scop decompresiunea structurilor nervoase şi asigurarea unei circulaţii libere a LCS. Decompresiunea constă în craniectomie occipitală şi în laminectomie cervicală înaltă (C1-C3), cu evitarea manipulărilor pe bulb, amigdale cerebeloase, ventricul IV, manipulări ce pot declanşa grave tulburări ale funcţiilor vitale. Există posibilitatea rezecţiei de amigdale cerebeloase, când acestea sunt extrem de comprimate în canalul spinal (Fischer, 1995). Indicaţia operatorie depinde de vârsta pacienţilor şi de intensitatea fenomenelor de hidrocefalie internă.

Rezultatele tratamentului chirurgical depind practic de momentul efectuării intervenţiei operatorii, deci de momentul diagnosticului precis. În cazul unei suferinţe de lungă durată, rezultatele postoperatorii sunt mult mai modeste.

- ***Malformaţia Dandy-Walker***

Malformaţie congenitală rară a fosei posterioare în teritoriul velumului medular posterior, este caracterizată prin agenezie de vermis inferior, cu atrezia orificiilor Luschka şi Magendie şi cu hidrocefalie obstructivă consecutivă.

Morfogeneză. Două teorii încearcă să explice geneza malformaţiei: prima susţine drept cauză a sindromului atrezia orificiilor de comunicare ale ventriculului IV cu spaţiile subarahnoidiene, iar a doua încadrează sindromul printre malformaţiile disrafice în teritoriul cerebelului. După această concepţie modernă, genetică, sindromul Dandy-Walker este o malformaţie disrafică a cerebelului, care se constituie în luna a III-a de dezvoltare embrionară şi care constă în aplazia vermisului inferior cu formarea unui chist pe linie mediană în teritoriul velumului medular posterior. Secundar rezultă obstrucţia parţială sau totală a foramenelor Magendie şi Luschka, ceea ce duce la hidrocefalie internă obstructivă.

Tablou clinic. Malformaţia se manifestă prin fenomene de HIC, datorate hidrocefaliei obstructive dezvoltate progresiv. Simptomatologia evoluează lent, cu agravare treptată a fenomenelor de HIC, acuzele putând exista de mult timp. Au putut fi individualizate două forme clinice: forma întâlnită la sugar şi la copilul mic, manifestată până la 3 ani, şi forma prezentă la vârsta matură.

Diagnostic diferenţial. Acesta se va face cu procesele expansive ale fosei posterioare sau cu malformaţia Arnold-Chiari, afecţiuni care impun o intervenţie chirurgicală de urgenţă.

Investigaţii paraclinice. Radiografia simplă arată mărimea fosei cerebrale posterioare, cu impresiunea înaltă pe osul occipital a inserţiei tentoriului.

CT-scan simplu şi cu reconstrucţie, alături de RMN constituie investigaţiile majore în sindromul Dandy-Walker, evidenţiind structura anatomică a malformaţiei şi hidrocefalia supraiacentă.

Tratament. Tratamentul sindromului Dandy-Walker este chirurgical şi constă în craniectomie suboccipitală, rezecţia arcului posterior al atlasului, deschiderea chistului cu rezecţia pereţilor săi şi, deci, refacerea circulaţiei LCS. Se va evita decompresiunea bruscă la deschiderea chistului, întrucât aceasta duce la o rapidă scădere a tensiunii intracraniene. În prezent, după diagnosticarea sigură a malformaţiei, se preferă drenajul ventriculoperitoneal.

Prognostic. Prognosticul vital la sugar şi la copilul mic depinde de diagnosticul precoce şi de intervenţia chirurgicală cât mai rapidă, care reface circulaţia lichidiană. Prognosticul funcţional este în raport cu gravitatea hidrocefaliei interne, adică cu modificările rezultate prin comprimarea ţesutului cerebral. În opoziţie cu aceasta, prognosticul este mai favorabil la vârsta matură.

C. *Malformaţii congenitale datorate unor defecte de dezvoltare înafara tulburărilor de închidere a tubului neural*

Aici se încadrează chisturile intracraniene şi intraspinale congenitale, agenezia corticală, microgiria,

hipoplazia coasei, hipoplazia tentoriului etc., precum şi malformaţiile cu tulburări marcate în dinamica lichidiană, ca hidrocefalia congenitală, stenoza de apeduct etc.

Chisturile intracraniene şi intraspinale sunt cavităţi cu conţinut LCS, comunicând sau nu cu spaţiile lichidiene interne sau externe (spaţiul subarahnoidian sau sistemul ventricular), deci închise sau deschise. Acestea sunt rezultatul unor procese intracraniene sau intraspinale din perioada pre- şi postnatală, datorate unor defecte de dezvoltare, anoxiei, unor tulburări vasculare, infecţii, unor traumatisme; aceste chisturi sunt fie congenitale, fie dobândite. Dacă nu există dovada unei origini traumatice sau inflamatorii postnatale, chisturile se consideră a fi congenitale.

• ***Chisturi intracraniene***

După sediul lor în raport cu creierul şi cu spaţiile lichidiene, Gerlach şi colab. (1967) le împart în: 1) chisturi intracerebrale (porencefalie); 2) chisturi ale spaţiilor lichidiene interne: ependimare, ale găurii Monro, ale septului pelucid şi ale cavităţii Verga; 3) chisturi ale spaţiilor lichidiene externe (arahnoidiene).

1. Chisturile intracerebrale:

– **Porencefalia.** Termenul a fost introdus de Heschl în 1859 (citat după Robinson, 1971) pentru chistul intracerebral congenital, care comunică la suprafaţa emisferei cerebrale cu spaţiul subarahnoidian şi în profunzime cu sistemul ventricular, respectiv cu ventriculul lateral. Astăzi, termenul este mai cuprinzător, incluzând toate chisturile intracerebrale congenitale. Natura agentului cauzal (anoxie, intoxicaţie, infecţie, traumatism) ce acţionează asupra creierului în dezvoltare prezintă mai puţină importanţă decât momentul în care intervine. Cu cât intervenţia agentului cauzal este mai timpurie, cu atât defectul cerebral este mai mare. Porencefalia este urmarea unei distrucţii a parenchimului cerebral şi se prezintă ca o cavitate într-o emisferă cerebrală, foarte rar în ambele emisfere, pereţii fiind căptuşiţi de obicei de ependim.

Tabloul clinic se manifestă ca o întârziere în dezvoltarea psihomotorie cu pareze spastice de diferite grade, putând fi decelată fie de la naştere, fie curând după aceea. Malformaţia poate avea un caracter staţionar sau evolutiv, mai ales în cazul când apar şi convulsii. Simptomatologia clinică poate fi completată de alte manifestări neurologice, ca pareze oculare, microcefalie, şi poate fi însoţită şi de alte malformaţii congenitale (luxaţie coxofemurală, hipertelorism etc.). Anamneza atentă din perioada graviditătii sau a travaliului poate decela agentul cauzal (de exemplu, un traumatism în timpul sarcinii sau asfixie în timpul naşterii) şi explică tabloul clinic, dar nu şi leziunea anatomopatologică ce stă la bază, adică porencefalia.

Investigaţii paraclinice: diagnosticul porencefaliei poate fi stabilit numai prin CT-scan şi RMN, care arată chistul intracerebral cu hidrocefalia internă unilaterală şi rotunjirea formei ventriculului homolateral (fig. 17.26).

Diagnosticul diferenţial va fi făcut cu toate cazurile de paralizie cerebrală infantilă (encefalopatia infantilă).

Fig. 17.26 – CT-scan. Chist porencefalic la un sugar cu diagnostic clinic de paralizie cerebrală – hemiplegie. (Colecţia Dr. Carmen Ciofu.)

Prognosticul depinde de gradul de întârziere psihică, de deficitele motorii, precum şi de frecvenţa convulsiilor şi este asemănător prognosticului paraliziei cerebrale infantile.

Întrucât este vorba de o afecţiune de cele mai multe ori cu caracter neevolutiv, tratamentul va fi simptomatic medicamentos, ca în toate paraliziile infantile, anticonvulsivant în caz de crize convul-

sive, fizioterapic, kinetoterapic, eventual ortopedic pentru corectarea contracturilor şi retracţiilor tendinoase.

2. Chisturile spaţiilor lichidiene interne:

a) **Chisturile ependimare.** Sunt foarte rare şi se află în pereţii ventriculului lateral sau în apeduct. Sunt căptuşite cu epiteliu ependimar. Numai localizarea în apeduct este importantă, întrucât obstrucţia bruscă a acestuia poate duce la HIC acută şi la deces. Chistul conţine LCS normal sau hiperalbuminos, lichidul fiind incolor sau xantocromic.

b) **Chisturile găurii Monro.** Sunt foarte rare, au sediul în porţiunea anterioară a ventriculului III şi, datorită poziţiei lor speciale, pot obstrua gaura Monro. Originea lor este necunoscută. Chisturile găurii Monro sunt umplute cu un lichid vâscos, bogat în albumină, de culoare albicioasă sau verzuie, sunt tapisate cu un epiteliu cu celule plate sau cubice; mărimea lor variază ca diametru între 0,5 şi 2 cm. Obstrucţia găurii Monro produce hidrocefalia ventriculului lateral respectiv.

* În momentul când se manifestă clinic (prin semne de HIC provocate de obstrucţia găurii Monro), există o indicaţie operatorie absolută. Se va recurge la un abord direct al chistului, care este puncţionat şi apoi rezecat. Actualmente se preconizează puncţia stereotaxică sau endoscopică a chistului.

c) **Chisturile septului pelucid.** Chisturile septului pelucid reprezintă o persistenţă sau o dilatare a cavităţii aflate între cele două foiţe ale septului pelucid, fornixul şi corpul calos. Sunt cunoscute sub diferite denumiri, ca ventriculul septului pelucid, ventriculul VI, chisturi septale. Ele sunt delimitate anterior de genunchiul corpului calos, deasupra de corpul corpului calos, caudal şi posterior de pilierii anteriori ai fornixului şi de comisura anterioară şi lateral de foiţele septului. Se deosebesc chisturi de sept pelucid închise (necomunicante) şi chisturi comunicante. În mod obişnuit, chisturile septului pelucid nu comunică cu sistemul ventricular.

Investigaţii paraclinice. CT-scan şi RMN arată o distanţă mărită între marginile mediale ale coarnelor frontale. În formele comunicante, chistul de sept pelucid apare între coarnele anterioare ale ventriculilor laterali.

Tratament. Este simptomatic în majoritatea cazurilor. Numai atunci când există un sindrom HIC se instituie tratamentul chirurgical, care constă în stabilirea unei comunicări a chistului cu sistemul ventricular, cu cale de abord transventriculară, sau prin endoscopie.

d) **Chisturile cavităţii Verga.** Apar rareori izolat; mai frecvent se întâlnesc împreună cu chisturile septului pelucid. Sunt cunoscute şi sub numele de ventriculul VI sau ventriculul supranumerar Verga. Se află situate caudal de cavitatea septului pelucid, între fornix şi corpul calos. Ventriculul supranumerar Verga nu are nici o manifestare clinică prin el însuşi, ci, ca şi chistul de sept pelucid, face în majoritatea cazurilor dovada existenţei unui creier malformat, care produce simptomatologia clinică.

3. Chisturile spaţiilor lichidiene externe (arahnoidiene). Chisturile arahnoidiene intracraniene, căptuşite de o membrană asemănătoare arahnoidei, sunt procese înlocuitoare de spaţiu ce pot determina hidrocefalie, bombarea locală a craniului, deplasarea liniei mediane a encefalului, multiple simptome neurologice. Majoritatea acestor chisturi sunt congenitale, dar există şi chisturi arahnoidiene câştigate, ca urmare a unor infecţii, traumatisme sau hemoragii (Go, 1995). Incidenţa acestor chisturi arahnoidiene este apreciată aproximativ la 0,3% din toate procesele expansive intracraniene decelate pe baza CT-scan (Go, 1995).

Morfopatologie: chisturile arahnoidiene sunt situate la suprafaţa creierului, adică sunt extracerebrale. De obicei aceste chisturi sunt situate în fosa craniană medie (40% cazuri) (Oberbauer şi colab., 1992). Mult timp au fost considerate chisturi adevărate; în prezent există suficiente dovezi că sunt diverticule sau duplicări (dedublări) ale arahnoidei. Aceste chisturi sunt mai degrabă chisturi intraarahnoidiene, separate de pia mater prin spaţiul subarahnoidian. Pereţii chisturilor congenitale constau dintr-un strat subţire de ţesut conjunctiv, care nu aderă de structurile adiacente şi în care există o proliferare capilară sau depuneri de hemosiderină. Chisturile sunt umplute de obicei cu lichid clar, incolor, având un conţinut variabil în albumină.

Tablou clinic: chistul arahnoidian congenital poate fi asimptomatic, constituind o descoperire necroptică, dar deseori este simptomatic. Deşi congenital, el se poate manifesta la orice vârstă. De obicei, chisturile care nu comunică cu spaţiul subarahnoidian (chisturi adevărate) se manifestă ca proces expansiv intracranian, pe când cele care comunică cu spaţiul subarahnoidian se manifestă în mod obişnuit prin bombarea locală a craniului (Cappelen şi Unsgaard, 1986).

În cazul chisturilor arahnoidiene închise, necomunicante, convulsiile sau deficitele motorii domină tabloul clinic. În chisturile de fosă posterioară, fenomenele de HIC cu hidrocefalie internă sunt, la orice vârstă, semnele principale.

Investigaţii paraclinice: CT-scan şi RMN relevă evident existenţa acestor chisturi arahnoidiene, cu posibilă comunicare cu sistemul ventricular (fig. 17.27).

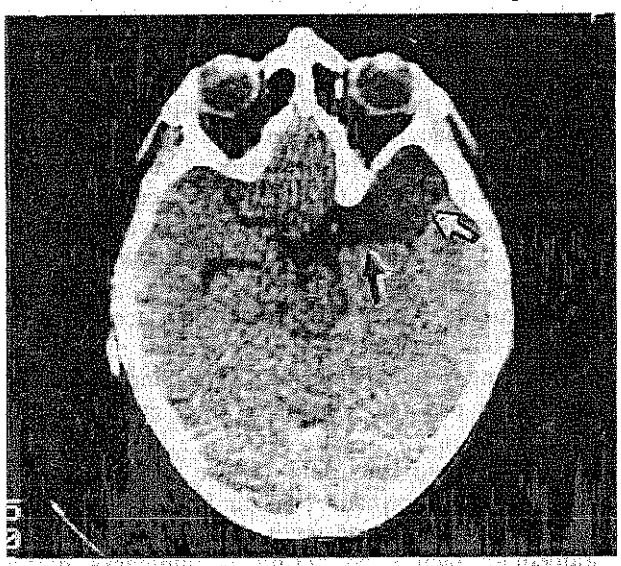


Fig. 17.27 – CT-scan: aspect într-un chist arahnoidian de pol temporal stâng.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu toate procesele expansive intracraniene.

Tratament: există două metode terapeutice: prima, de drenare a LCS printr-un procedeu chistoperitoneal, şi a doua, de deschidere largă a pereţilor chistului cu refacerea circulaţiei LCS – procedeu de fenestrare, prin comunicarea cu spaţiul subarahnoidian (Ciricillo şi colab., 1991). După datele majorităţii autorilor, procedeul de drenare chistoperitoneală este superior procedeului de fenestrare (Harsh şi colab., 1986).

- ***Chisturi intraspinale***

Chisturile intraspinale congenitale pot fi intramedulare sau extramedulare. Întrucât sunt destul de rare ele nu constituie obiectul acestui capitol.

- ***Stenoza de apeduct Sylvius***

Stenoza de apeduct este o malformaţie congenitală care realizează un obstacol al circulaţiei LCS la nivelul apeductului Sylvius, deci are drept consecinţă producerea unei hidrocefalii interne obstructive (Jones, 1992).

Morfopatologie. Russell (1949) a delimitat trei forme anatomice: stenozele propriu-zise, bifurcarea apeductului în ramuri închise şi malformaţiile septale ale apeductului. Această delimitare şi-a păstrat valabilitatea, fără modificări.

1. Stenozele propriu-zise de apeduct sunt caracterizate printr-o alipire a pereţilor apeductului fără nici o leziune inflamatorie concomitentă (glioză periapeductală).

2. Bifurcarea apeductului în ramuri închise („forking form"). Pe secţiunile seriate, histologic se constată apeductul format din două sau mai multe canale, situate grupat ventral şi dorsal, unite în porţiunea cranială. Există multiple posibilităţi de ramificare a canalelor, rămânând însă practic nefuncţionale. Absenţa proceselor de glioză inflamatorie în jurul bifurcaţiilor apeductului pledează pentru natura malformativă a acestui obstacol. La acestea adăugăm asocierea frecventă cu spina bifida şi cu malformaţia Arnold-Chiari.

3. Malformaţiile septale sunt consecinţa unei tulburări în dezvoltarea embrionară. Obliterarea apeductului, cel mai frecvent constatată la extremitatea sa caudală, este realizată de o formaţiune nevroglică ce alcătuieşte o punte între pereţii apeductului. Această malformaţie congenitală este descoperită tardiv, în medie în jurul vârstei de 16 ani, datorită unei perforaţii punctiforme a septului, care permite o compensare parţială. Se mai constată asocierea frecventă cu alte malformaţii congenitale, ca siringomielie, spina bifida, malformaţii vasculare.

Tablou clinic. Este dominat de simptomele hidrocefaliei interne, deosebit de evidente la copil. Fenomenele clinice se instalează rapid de la naştere sau în primele luni în cazul stenozelor complete de apeduct. În cazul stenozelor incomplete, semnele clinice ale hidrocefaliei apar mai tardiv, de obicei sub influenţa unui factor extern (traumatism, infecţie), care rupe echilibrul precar existent în circulaţia lichidiană.

Investigaţii paraclinice. CT-scan cu reconstrucţie şi RMN constituie investigaţiile majore în această malformaţie, înlocuind datele furnizate anterior de către iodoventriculografie.

Diagnosticul diferenţial: se va efectua cu alte afecţiuni producătoare de hidrocefalie internă obstructivă de origine malformativă (sindromul Dandy-Walker, malformaţia Arnold-Chiari etc.) sau infec-

ţioasă (meningoencefalitele ce dau reacţie inflamatorie periapeductală, arahnoiditele adezive bazale).

Evoluţie. La copil evoluţia este deseori gravă datorită unei decompensări rapide a hidrocefaliei interne.

Prognostic. A fost mult ameliorat odată cu introducerea metodelor operatorii de derivaţie a circulaţiei lichidiene.

Tratament. Este exclusiv chirurgical, prin mai multe metode: cateterizare directă a apeductului cu eventuala lăsare pe loc a unui tub ce se opune proliferării nevroglice; ventriculocisternostomia tip Torkildsen (1947); operaţiile de derivaţie a LCS (drenaj ventriculoperitoneal).

II. Malformaţii craniovertebrale

Acestea cuprind multiple anomalii osoase craniene şi vertebrale, deseori asociate cu malformaţiile structurilor SNC.

A. Lacune craniene congenitale

Sunt considerate lacune toate zonele cu o transparenţă radiologică crescută, datorită unei pierderi totale sau parţiale de substanţă osoasă, limitate de os sănătos sau modificat. În cadrul lacunelor craniene la copil se impun, atât ca frecvenţă, cât şi ca probleme de diagnostic, lacunele craniene congenitale, adevărate malformaţii osoase. Aceste malformaţii pot fi clasificate, după aspectul radiologic, astfel: 1) malformaţii lacunare osoase izolate la nivelul bolţii craniene (lacunele parietale congenitale); 2) malformaţii lacunare osoase de linie mediană (meningoencefalocele, sinus dermal, sinus pericranian); 3) malformaţii lacunare osoase multiple ale craniului (craniul lacunar al nou-născutului) (Krajewski-Lance, 1969).

1. Malformaţii lacunare osoase izolate la nivelul bolţii craniene. Lacunele parietale congenitale, uni- sau bilaterale, denumite şi găuri parietale congenitale, sunt cunoscute de mult timp. Bonnaire (1891) realizează primul studiu riguros privind existenţa în osul parietal a două lacune perceptibile, simetrice, congenitale, cunoscute şi sub numele de lacunele Bonnaire.

Morfogeneză: au fost emise multiple ipoteze, dintre care amintim: 1) posibilitatea persistenţei fontanelei parietale accesorii, care se închide doar pe linia mediană, părţile laterale rămânând deschise; 2) existenţa unei tulburări de osificare la nivelul găurilor parietale normale.

Tablou clinic: aceste malformaţii sunt staţionare sau pot prezenta o închidere progresivă. Deseori se constată ca malformaţii coexistente hidrocefalie, meningoencefalocele, palatoschizis, spina bifida, polidactilie etc.

Investigaţii paraclinice: radiografia simplă craniană relevă lacunele osoase care apar situate în regiunea parietală, postero-superior şi sunt bilaterale, simetrice ca poziţie şi formă, ovalare, cu axul mare antero-posterior; dimensiunea lor este variabilă, de la 0,5 la 6 cm lungime; marginile lacunelor sunt netede, regulate, subţiri, fără reacţie de osificare.

Tratament: cu toate că prognosticul acestor afecţiuni este bun, în general nefiind necesar nici un fel de tratament, totuşi Robinson (1962) indică în defectele mari parietale efectuarea unei cranioplastii.

2. Malformaţii lacunare osoase de linie mediană. Aceste malformaţii constau în lacune osoase, ovalare sau rotunde, pe linia mediană sau imediat paramedian, lacune ce permit comunicarea dintre interiorul cutiei craniene şi exterior. Anatomic sunt lacune complete, cu margini rotunde, netede, libere, constituind de altfel un simplu orificiu de comunicaţie.

3. Malformaţii lacunare osoase multiple ale craniului. Craniul lacunar al nou-născutului (sinonime: craniu cu creste, craniu în grilaj, craniu alveolar) reprezintă o malformaţie congenitală caracterizată prin multiple arii lacunare, slab mineralizate, mai mult sau mai puţin juxtapuse, separate unele de altele prin creste de os normal sau mai dens. Afecţiunea, consecinţă a unui defect de osificare al oaselor bolţii craniene, este relativ frecventă.

B. Malformaţii congenitale ale joncţiunii craniorahidiene

Malformaţiile congenitale ale joncţiunii craniorahidiene (occipitocervicale), prin afectarea creierului posterior, a măduvei cervicale superioare şi a ultimelor perechi de nervi cranieni, dau variate tablouri clinice neurologice, uneori cu evoluţie gravă.

Aceste anomalii osoase sunt compatibile cu o stare normală, rămânând mute toată viaţa sau manifestându-se clinic de obicei în decadele a II-a - a IV-a.

Morfogeneză: relaţiile etiopatogenice dintre malformaţia osoasă şi leziunea neurologică sunt foarte variate, uneori constituind o coincidenţă întâmplătoare, alteori având caracter de cauzalitate directă (vasculară, arahnoidiană, compresivă-osoasă). De aici rezultă dificultatea unui diagnostic neurochirurgical corect, deci dificultatea unei terapeutici corespunzătoare, eficiente. La acestea adăugăm că malformaţiile osoase ale joncţiunii apar deseori asociate între ele, dar există şi posibilitatea unei anomalii nervoase (malformaţia Arnold-Chiari), realizându-se astfel tablouri clinicoradiologice complexe.

Extrem de numeroase, malformaţiile joncţiunii craniorahidiene pot afecta, izolat sau complex, diferitele elemente osoase componente ale regiunii (baza craniului, atlasul, axisul, vertebrele cervicale superioare).

Clasificarea malformaţiilor joncţiunii craniorahidiene pe criterii anatomice cuprinde: 1) malformaţiile bazei craniului: impresiunea bazilară, platibazia, hipoplazia osului occipital, anomalii ale găurii occipitale, vertebra occipitală etc.; 2) malformaţiile atlasului: occipitalizarea atlasului, spina bifida C1, agenezia de arc posterior etc.; 3) malformaţiile axisului: anomalii ale apofizei odontoide, dislocare atloidoaxoidiană, blocuri vertebrale congenitale etc.

Din acest grup vom prezenta doar afecţiunile cu frecvenţă mai crescută: impresiunea bazilară, platibazia, occipitalizarea atlasului, sindromul Klippel-Feil.

1. Impresiunea bazilară. Este o anomalie osoasă caracterizată prin înfundarea intracraniană, des asimetrică, a contururilor găurii occipitale. În cazurile grave există o adevărată invaginare a găurii occipitale în fosa cerebrală posterioară cu comprimarea conţinutului acesteia. Pentru definirea afecţiunii sunt folosite numeroase repere radiologice, dintre care amintim:

– Linia Chamberlain reuneşte palatul osos cu marginea posterioară a găurii occipitale pe radiografia de profil. În mod normal, vârful apofizei odontoide nu atinge această linie, impresiunea bazilară putând fi afirmată doar la o depăşire de 7 mm (Bull şi colab., 1955) (fig. 17.28).

– Linia McGregor leagă extremitatea posterioară a palatului osos cu punctul cel mai decliv al osului occipital, apofiza odontoidă aflându-se sub această linie. Când odontoida prezintă o depăşire de 9 mm, se poate afirma existenţa impresiunii bazilare (Bull şi colab., 1955) (fig. 17.29).

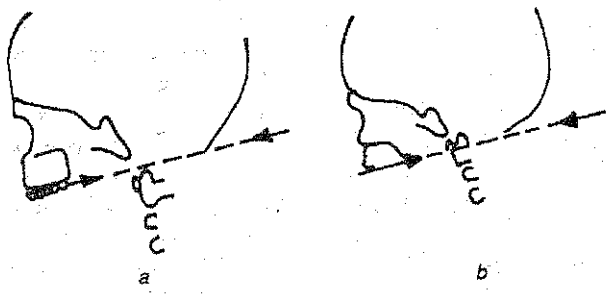


Fig. 17.28 – Impresiunea bazilară – prezentare schematică. a: aspect normal – linia Chamberlain; b: aspect patologic.

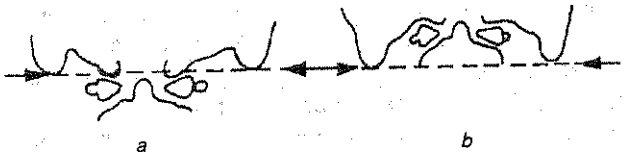


Fig. 17.29 – Impresiunea bazilară – prezentare schematică. a: aspect normal – linia bimastoidiană; b: aspect patologic.

Se poate distinge impresiunea bazilară primară, congenitală, de impresiunea bazilară secundară, dobândită, care este mult mai rară. Impresiunea bazilară secundară apare în cazul maladiilor osoase grave (osteomalacia, boala Paget, osteogeneza imperfectă etc.) sau al traumatismelor violente.

Tablou clinic: afecţiunea este predominantă la sexul masculin, cu manifestare clinică în decadele a II-a - a IV-a. Impresiunea bazilară poate fi asimptomatică sau se poate manifesta printr-o mare varietate de simptome neurologice. Simptomele locale sunt: gât scurt, implantare joasă a părului, poziţie anormală a capului, algii occipitonucale spontane sau la efort, limitarea mişcărilor cervicale, torticolis recidivant. Simptomele neurologice grupează în grade variate o asociere de semne de afectare a creierului posterior (semne cerebeloase, atingerea ultimelor perechi de nervi cranieni etc.) cu manifestări medulare cervicale (monoparezе cu evoluţie spre tetraplegie, tulburări de sensibilitate de tip siringomielie, amiotrofii). Remarcăm la copil hidrocefalia internă ca simptom clinic predominant sau asociat. Impresiunea bazilară cu o posibilă malformaţie Arnold-Chiari poate determina în mod obstructiv, prin jenă în circulaţia LCS, hidrocefalia internă cu apariţia fenomenelor de HIC.

Investigaţii paraclinice: modificarea unor relaţii anatomice sau pozitivizarea de repere geometrice nu sunt egale întotdeauna cu diagnosticul de impresiune bazilară. Pentru punerea unui diagnostic pozitiv, reperele radiologice au valoare numai în contextul coroborării cu datele clinice. Totodată, aceste elemente statice nu sunt suficiente în cazul malformaţiilor osoase complexe sau al asocierii de malformaţii nervoase. De aceea, pe lângă examenul radiologic simplu, se vor efectua tomografii, CT-scan simplu şi cu reconstrucţie şi RMN.

Tratamentul este chirurgical şi constă în decompresiunea largă suboccipitală cu laminectomie cervicală superioară (C1-C2), fără deschiderea durei mater (Fiser şi Klaus, 1969). În cazul hidrocefaliei interne marcate, de natură obstructivă, se preconizează ca prim timp o operaţie de derivaţie a LCS, decompresiunea suboccipitală efectuându-se în timpul operator secund.

2. Platibazia. Afecţiunea desemnează aplatizarea bazei craniului, fapt ce poate fi constatat prin augmentarea unghiurilor bazale Welker şi Boorgard. Unghiul Welker (nasion – centrul şeii turceşti – basion) este normal la 134 grade, iar unghiul Boorgard (nasion – vârful tuberculului selar – basion) are valori normale între 120 şi 150 grade. Existenţa platibaziei se poate afirma la constatarea valorii unghiului Welker peste 134 grade şi a unghiului Boorgard peste 150 grade (fig. 17.30). Este o afecţiune congenitală rar semnalată izolat; mai frecvent este întâlnită în cadrul unor sindroame plurimalformative, cel mai des în asociaţie cu impresiunea bazilară. Platibazia izolată congenitală nu are nici un fel de semnificaţie clinică.

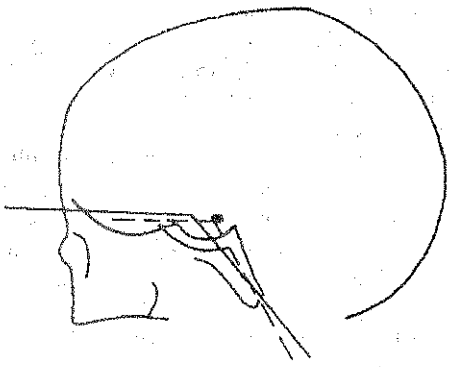


Fig. 17.30 – Evidenţierea unghiurilor Welker (linie întreruptă) şi Boorgard (linie continuă).

3. Occipitalizarea atlasului. Malformaţia congenitală parţială sau totală (asimilaţia atlasului) este însoţită adesea de impresiunea bazilară. Frecvenţa occipitalizării atlasului în cadrul malformaţiilor joncţiunii craniorahidiene este mare.

4. Sindromul Klippel-Feil. Este o malformaţie congenitală uneori cu manifestare heredofamilială. Malformaţia este caracterizată prin fuziunea congenitală şi prin reducerea numerică a unui număr variabil de vertebre cervicale cu rahischizis la primele arcuri posterioare (Johnson, 1992) (fig. 17.31).

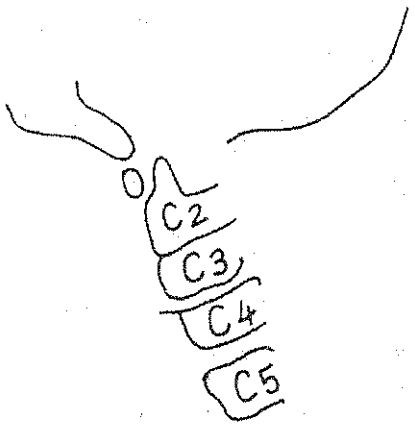


Fig. 17.31 – Sindromul Klippel-Feil – prezentare schematică.

C. *Craniostenoze*

Craniostenozele (sinonim: craniosinostozele premature) sunt afecţiuni caracterizate prin închiderea prematură, primitivă, a uneia sau a mai multor suturi craniene. Preferăm termenul de craniostenoză pentru că indică efectul sinostozării premature, deci opunerea cutiei craniene în faţa unui creier în plină dezvoltare. Închiderea acestor suturi antrenează de cele mai multe ori o deformare compensatorie a craniului. Subliniem caracterul primitiv al sinostozării pentru a face de la început deosebirea de microcefalie, afecţiune în care poate exista o închidere prematură a suturilor, dar totdeauna *secundară unei atrofii cerebrale.*

Craniostenoza este cunoscută din cele mai vechi timpuri. Virchow (1852) stabileşte: „creşterea osoasă normală este inhibată în direcţie perpendiculară pe sutura obliterată; o creştere compensatorie se produce paralel cu sutura sinostozată". Legea lui

Virchow îşi păstrează în parte şi astăzi valabilitatea, pentru că foarte adesea afectarea unei suturi antrenează o deformare compensatorie, care însă nu este obligatorie. Din această cauză, sinostozele premature ale suturilor nu trebuie definite prin deformarea secundară, ci prin suturile iniţial afectate.

Oasele bolţii craniene se dezvoltă în sens perpendicular pe linia de sutură. Ca atare, la nivelul suturii coronare, creşterea are loc în mod normal în sens antero-posterior; dacă sutura se osifică, această creştere este inhibată, compensarea efectuându-se în sens opus, adică lateral. La nivelul suturii sagitale, creşterea se face în sens lateral; dacă sutura se sinostozează prematur, creşterea încetează, iar compensarea are loc în sens antero-posterior. Sutura metopică permite creşterea osului frontal în sens lateral; când această creştere este inhibată printr-o închidere prematură a suturii metopice, osul frontal se va dezvolta mai mult în sens vertical. Închiderea prematură a suturii lambdoide, fapt rar întâlnit, antrenează o dezvoltare a osului occipital în lărgime, fără creştere în înălţime.

Clasificare. Craniostenozele se împart în: *simple,* propriu-zise, adevărate, care există izolat, şi *complexe,* când constituie doar un element în cadrul tabloului clinic. În cadrul craniostenozelor simple, sunt cuprinse toate sinostozările izolate sau grupate ale suturilor craniene. Craniostenozele complexe cuprind: 1) sindroamele plurimalformative, având ca principale forme disostoza craniofacială (boala Crouzon) şi acrocefalosindactilia (sindromul Apert); tot aici se încadrează şi disostoza craniomandibulofacială, care interesează şi etajul inferior al feţei, sinonim Treacher-Collins (sindromul Franceschetti); 2) maladii metabolice generale; 3) afecţiuni hematologice (Arseni şi colab., 1985).

Etiopatogenie. Afecţiunea este relativ rară. Deseori este descoperită accidental, cu prilejul internărilor efectuate pentru diverse afecţiuni intercurente sau traumatisme craniocerebrale. Shuper şi colab. (1995), într-un studiu riguros, menţionează 0,6 craniostenoze la 1 000 nou-născuţi. Toţi autorii sunt de acord în ceea ce priveşte predominanţa craniostenozelor la sexul masculin (Klein, 1961), cu excepţia sindromului Apert, care este mai frecvent la sexul feminin. De remarcat că datele actuale relevă o afectare preponderentă a suturii metopice din numărul total de craniostenoze (Shuper şi colab., 1995). Craniostenozele au dovedită o determinanţă genetică autozomal dominantă în aproximativ 10-20% cazuri (Cohen, 1988; Pillar şi colab., 1995).

Tablou clinic. Craniostenozele, indiferent de tipul lor prezintă o serie de semne comune, care realizează tabloul caracteristic al maladiei. Semnele cardinale ale afecţiunii sunt dismorfia craniofacială, sindromul oftalmologic, sindromul neuropsihic, tulburări endocrine.

1. Dismorfia craniofacială. Semnul marcant, care atrage atenţia, dismorfia, se prezintă sub diferite tipuri, după sutura sinostozată, tipuri pe care le vom descrie în craniostenozele simple şi complexe.

• **Craniostenozele simple:**

Dolicocefalia (sinostoza suturii sagitale) (fig. 17.32) apare prin dispariţia prematură a suturii sagitale, determinând o creştere în sens antero-posterior, uneori şi în înălţime. Deformarea realizează un cap alungit antero-posterior cu formă de carenă de vapor răsturnat. Tot în cadrul acestei sinostozări există ca forme clinice: scafocefalia şi batmocefalia.

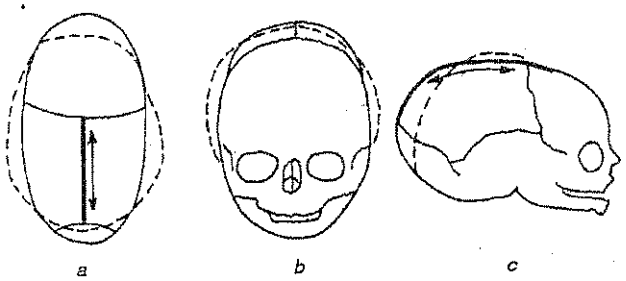


Fig. 17.32 – Cranistenoză prin sinostoza suturii sagitale (tip dolicocefalie) – prezentare schematică. a: vedere superioară; b: imagine antero-superioară; c: imagine laterală.

Scafocefalia, aspect în barcă răsturnată, prin proeminarea frontalului şi a occipitalului. Capul este lung şi strâmt, fruntea întotdeauna bombată, occipitalul proeminent, bosele parietale şterse sau absente şi sutura sagitală sinostozată, perceptibilă la palpare.

Batmocefalia, caracterizată prin asocierea la scafocefalie a unei proeminenţe occipitale importante, care realizează un mers în scară deasupra regiunii nucale. Măsurătorile craniene arată perimetrul cranian normal sau puţin modificat, diametrul longitudinal alungit, diametrul transversal diminuat, capacitatea craniană uşor crescută.

Acrobrahicefalia (sinostoza bilaterală a suturii coronare) determină oprirea creşterii craniului în lungime şi dezvoltarea compensatorie a craniului în lărgime, ducând la aspectul de brahicefalie. Craniul este turtit antero-posterior, cu frunte largă şi înaltă

(fig. 17.33). Compensarea se poate face însă şi în înălţime: partea superioară a craniului are aspect ţuguiat sau de acrocefalie. Deformarea este de obicei mixtă, realizând craniul acrobrahicefalic, cu capul înalt, larg, cu fruntea verticală, uneori cu bose frontale proeminente. Acrobrahicefalia este adesea asociată cu modificări faciale: exoftalmie, hipertelorism, hipoplazia maxilarului superior.

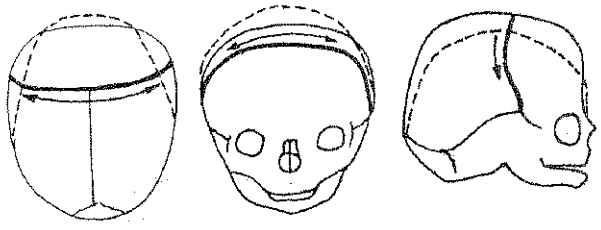


Fig. 17.33 – Cranistenoză prin sinostoza suturii coronare (acrobrahicefalie) – prezentare schematică. a: vedere superioară; b: imagine antero-superioară; c: imagine laterală.

Plagiocefalia (sinostoza unilaterală a suturii coronare) este caracterizată prin asimetrie craniană marcată, cu deplasarea craniului către partea sănătoasă, în timp ce jumătatea afectată apare ca atrofiată (fig. 17.34).

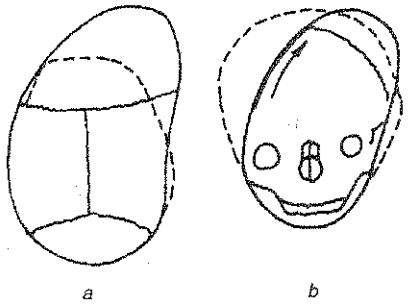


Fig. 17.34 – Cranistenoză prin sinostoza suturii coronare unilateral (plagiocefalie) – prezentare schematică. a: vedere superioară; b. imagine antero-superioară.

Trigonocefalia (sinostoza suturii metopice) antrenează o deformare frontală pură, în formă de proră de vapor, datorită unei creste frontale mediane uşor vizibile şi palpabile (fig. 17.35).

Pahicefalia (sinostoza suturii lambdoide) se caracterizează printr-o protruzie posterioară a craniului. În această deformare, craniul este turtit posterior printr-o mai mică dezvoltare a occipitalului, cu expansiune parţială anterioară.

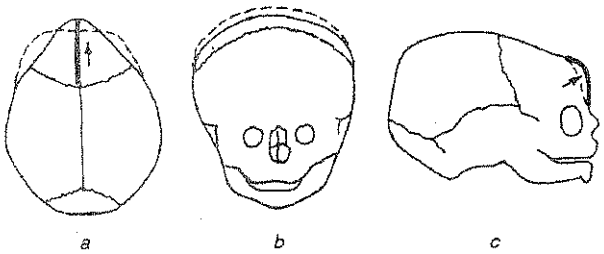


Fig. 17.35 – Cranistenoza prin sinostoza suturii metopice (trigonocefalie) – prezentare schematică. a: vedere superioară; b: imagine antero-superioară; c: imagine laterală.

Oxicefalia (sinostoza asociată a coronarelor şi a sagitalei sau a tuturor suturilor), cu dismorfie foarte evidentă, realizează forma de turicefalie, craniul având aspect teşit, în turn de şah, sau de oxicefalie adevărată, cu craniul ţuguiat (fig. 17.36, 17.37).

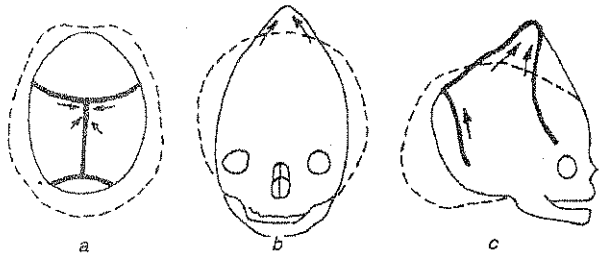


Fig. 17.36 – Cranistenoză prin sinostoza suturilor coronară, sagitală, lambdoidă (oxicefalie) – prezentare schematică. a: vedere superioară; b. imagine antero-superioară; c: imagine laterală.

Craniostenozele simple pot fi asociate şi cu alte malformaţii. Astfel, în seria noastră am întâlnit: leziuni disrafice, hipospadias, modificări ale coloanei vertebrale, hernii abdominale, picior strâmb congenital.

• **Craniostenozele complexe.** Sunt integrate în sindroame malformative, în maladii metabolice generale şi afecţiuni hematologice.

Sindroamele plurimalformative: din cadrul acestor sindroame remarcăm maladia Crouzon şi sindromul Apert, care se pot asocia frecvent cu malformaţii ale masivului facial, toracelui, rahisului, membrelor, sistemului nervos, viscerelor abdominale şi cardiovasculare, cu tulburări endocrine.

a) **Maladia Crouzon** (incidenţa: 1 caz la 25 000 nou-născuţi – după Hunter şi Rudd, 1977) se mani-

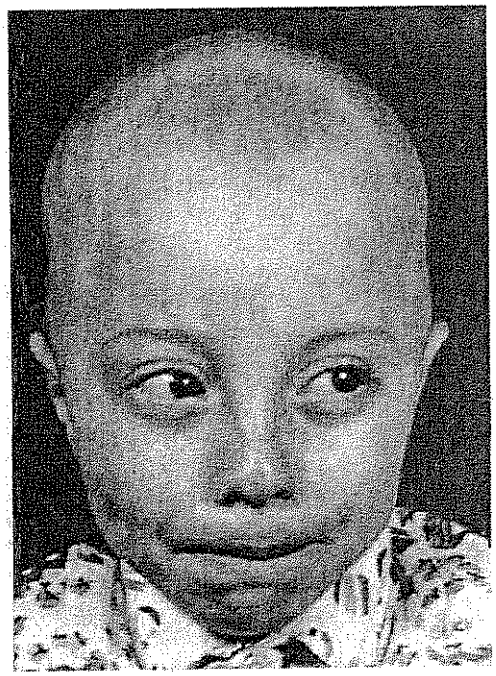


Fig. 17.37 – Oxicefalie: aspect clinic – imagine anterioară.

festă prin dismorfie craniofacială, tulburări oculare, transmitere AD (autozomal dominantă). Craniul prezintă forme foarte variabile, de obicei fiind turtit antero-posterior, cu fruntea înaltă. Deseori se întâlneşte o hiperostoză bregmatică ce se poate prelungi până la rădăcina nasului.

Afecţiunea se individualizează prin tulburări oculofaciale: hipertelorism cu exoftalmie, deseori considerabilă, şi strabism divergent uni- sau bilateral, miopie sau hipermetropie, nistagmus; nasul voluminos cu rădăcina largă, în profil apărând curbat în „cioc de papagal"; maxilarul superior hipoplazic, cu turtirea porţiunii mijlocii a feţei, în timp ce maxilarul inferior este normal, ceea ce realizează un prognatism mai mult sau mai puţin pronunţat; bolta palatină arcuită, ogivală; implantarea şi ocluzia dentară extrem de perturbate, dar nespecifice; cifoza bazilară constantă, dar unghiul sfenoidal Welker rămâne normal prin coborârea fosei posterioare, care devine mai profundă, şi prin înclinarea înainte a porţiunii anterioare a bazei.

Aceste anomalii sunt expresia unei afectări a mezoblastului precordal. Anomaliile osoase ale feţei corespund unei hipoplazii a oaselor derivate din mezoblastul visceral: sindromul primului arc branhial.

b) **Sindromul Apert** (incidenţa: 1 caz la 100 000 nou-născuţi – după Tunte şi Lenz, 1967) (fig. 17.38) este definit ca acrocefalosindactilie (malformaţii concomitente ale craniului şi membrelor). Deformarea este adesea netă, cu capul foarte turtit antero-posterior, înalt, cu fruntea bombată şi nasul în cioc de papagal, cu hipertelorism marcat, exoftalmie moderată şi macroglosie. Aceste simptome clinice se asociază cu malformaţii caracteristice, în primul rând cu sindactilie la cele patru membre, dar şi cu leziuni disrafice („gură de lup", „buză de iepure"), microftalmie, malformaţii ale urechilor şi uneori ale conductelor auditive externe. În afară de sindactilie, uneori există polidactilie sau reducerea numărului de falange. Malformaţiile craniocerebrale şi vertebromedulare concomitente sunt numeroase, ca şi la maladia Crouzon (agenezie de corp calos, spina bifida, cifoscolioză, encefalocele). De asemenea, se pot întâlni malformaţii viscerale diverse. Trasmiterea este AD (autozomal dominantă).

c) **Dismorfia craniană cu aspect de trifoi** (Kleeblattschadel), expresie a sinostozării suturilor

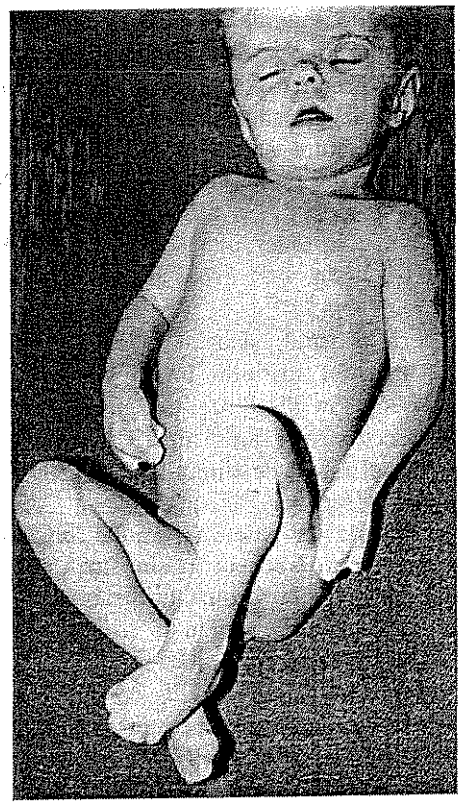


Fig. 17.38 – Sindrom Apert (aspect clinic).

craniene intrauterin şi a anomaliilor de osificare precoce la baza craniului (regiunea bazilară), care duce la modificări marcate ale formei şi repartiţiei compartimentelor bazei craniului. Astfel, fosa craniană posterioară este mult redusă în suprafaţă, cu aplatizarea şi lărgirea bazei craniului în etajul mijlociu. Drept consecinţă, se poate produce micşorarea găurii occipitale, ceea ce jenează circulaţia LCS, deci va apărea o hidrocefalie secundară.

2. Sindromul oftalmologic. Manifestările oftalmologice se prezintă sub două forme: a) tulburări de origine mecanică, interesând poziţia şi mişcările globilor oculari (exoftalmia, hipertelorismul, strabismul convergent sau divergent); b) tulburări ale funcţiei vizuale (modificări ale fundului de ochi, care duc la scăderea acuităţii vizuale până la cecitate; tulburări de câmp vizual; tulburări de refracţie).

a) *Tulburările oculare de origine mecanică* sunt cele mai pregnante semne clinice, contribuind în mare parte la aspectul caracteristic al faciesului la aceşti copii.

– Exoftalmia, semnul cel mai frecvent, constituie adesea prima manifestare oftalmologică, de multe ori simetrică, ireductibilă, dar nu întotdeauna axială. Intensitatea variază mai ales în funcţie de tipul sinostozei premature şi de gradul său de evoluţie (mai frecventă în acrobrahicefalie şi în oxicefalie, mai rară în scafocefalie şi absentă în trigonocefalie). Exoftalmia este evident manifestă în disostoza craniofacială Crouzon, unde se constată de la naştere (fig. 17.39).

– Hipertelorismul, asociat adesea exoftalmiei, reprezintă mărirea spaţiului interocular şi este manifest în special în disostozele craniofaciale. Uneori în craniostenoză, mai ales în trigonocefalie, întâlnim fenomenul opus, de diminuare a distanţei interoculare, numit stenopie.

– Strabismul: de cele mai multe ori apare un strabism divergent, frecvent în sinostoza coronară şi în special în maladia Crouzon. Strabismul convergent este mai rar, observându-se mai ales în scafocefalie şi în trigonocefalie.

b) *Tulburările funcţiei vizuale* constituie principalul factor de gravitate al afecţiunii obiectivate prin modificările fundului de ochi.

Modificările fundului de ochi se traduc funcţional printr-o scădere a acuităţii vizuale. Diminuarea

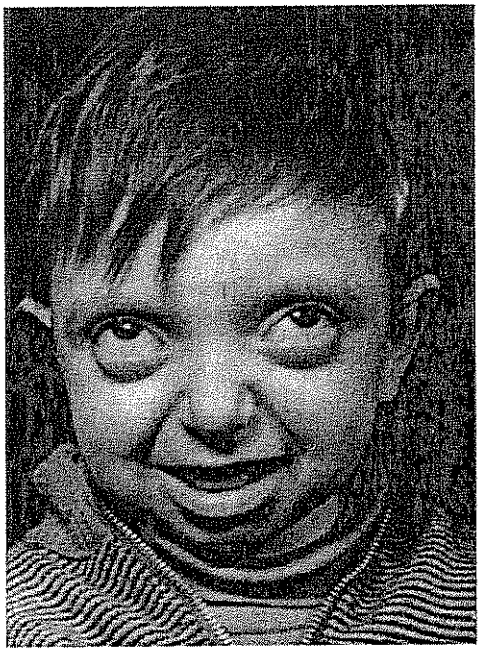


Fig. 17.39 – Oxicefalie – aspect ocular (exoftalmie bilaterală).

vederii evoluează progresiv până la cecitate. Obiectiv, modificările fundului de ochi sunt caracterizate prin edem papilar evolutiv, decelat în diferite stadii până la stadiul de atrofie optică poststază.

Tulburările de câmp vizual sunt de cele mai multe ori de tipul strâmtorării concentrice.

Tulburările de refracţie deseori sunt hipermetropice.

3. Sindromul neuropsihic. Semnele funcţionale sunt dificil de evaluat la sugar şi la copilul mic, la care cefaleea pare să fie rară sau absentă, putându-se exterioriza doar prin agitaţie. Cefaleea localizată sau difuză este expresia HIC. Vărsăturile sunt rare.

Semnele neurologice de localizare sunt rare. Epilepsia apare mai ales la copiii mari, fiind excepţională la 0-3 ani. Suferinţa nervilor cranieni se traduce prin paralizii oculare (III, IV, VI); anosmia este mult mai rară şi decelabilă numai la copilul mai mare. Au fost semnalate tulburări otologice de tipul hipo- sau chiar surditate, precum şi nistagmus. Tulburările psihice sunt mult mai frecvente şi se manifestă sub forma unui deficit intelectual cu instabilitate psihomotorie.

4. Tulburări endocrine. Tulburările endocrine sunt destul de frecvente. Se manifestă variat: întârziere de creştere staturoponderală, sindrom adipozogenital, infantilism, diabet insipid, mixedem, acromegalie. Se întâlnesc mai ales în oxicefalii sau în maladia Crouzon, când se constată şi modificări ale şeii turceşti.

Investigaţii paraclinice. Examenul radiologic simplu al craniului, indispensabil pentru confirmarea diagnosticului de craniostenoză şi a tipului exact al acesteia, decelează semne directe de atingere a suturilor şi semne care constituie urmarea închiderii premature a suturilor (fig. 17.40). Craniostenoza realizează o entitate radiologică prin sinostoza activă a suturilor craniene. Radiologic, la nivelul bolţii apar: dismorfie craniană, caracteristică fiecărui tip de craniostenoză corespunzător suturii sinostozate; bosa bregmatică, semnalată frecvent; semne indirecte de HIC. Se constată impresiuni digitate, care, caracteristic craniostenozei, sunt marcate şi care nu se observă într-un asemenea grad în nici un sindrom de HIC de altă natură. La nivelul bazei craniului apar modificări ca urmare a tendinţei de creştere a capacităţii craniene prin nivelarea reliefurilor.

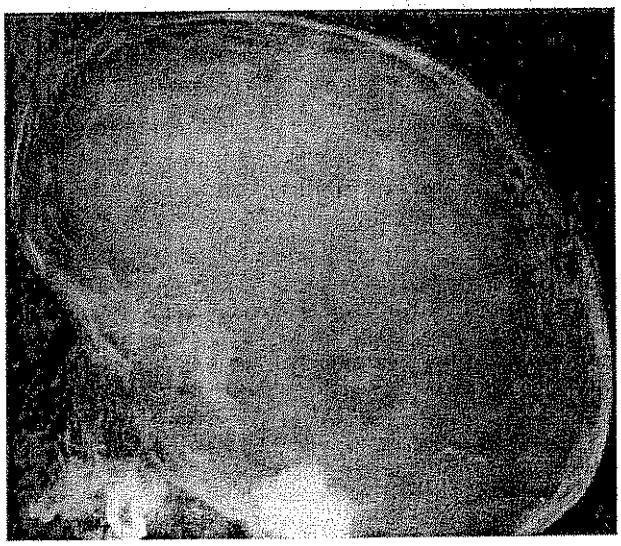


Fig. 17.40 – Radiografie de craniu simplă: aspectul modificărilor craniene într-un caz de craniostenoză, tip turicefalie, imagine laterală. Impresiuni digitate.

CT-scan furnizează date informaţionale extrem de valoroase asupra modificărilor osoase, cât şi asupra conţinutului intracranian (fig. 17.41).

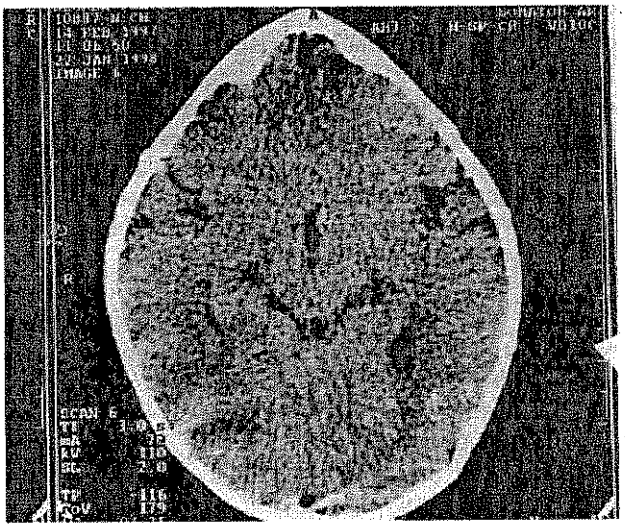


Fig. 17.41 – CT-scan: aspectul cranioencefalic într-un caz de craniostenoză – cu închiderea suturii metopice (se observă multiplele modificări craniene cu comprimarea structurilor nervoase).

Diagnostic diferenţial. Deformările craniene datorate craniostenozei, constatate la naştere, mai ales în cazul sinostozei unilaterale a suturii coronare trebuie diferenţiate de traumatismele obstetricale. Cele mai frecvente greşeli de diagnostic în mediul pediatric se fac prin confuzie cu microcefaliile (fig. 17.42).

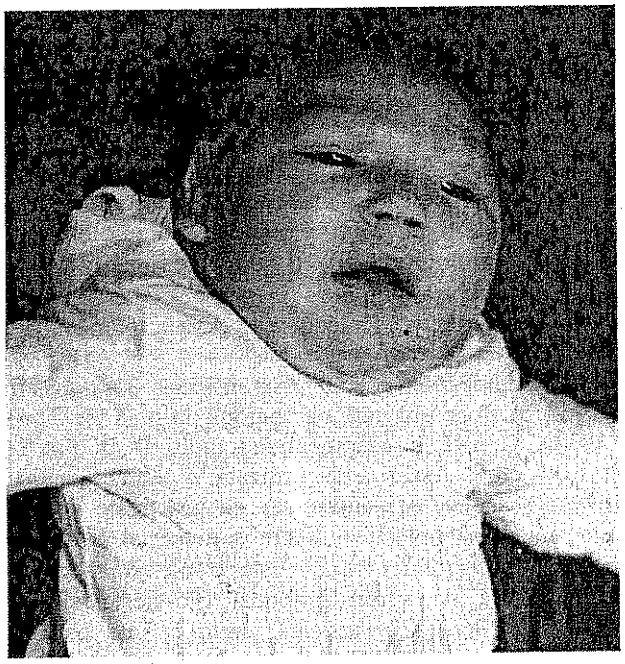


Fig. 17.42 – Microcefalie (aspect clinic).

Evoluţie. Este greu de prevăzut evoluţia craniostenozelor. Se pot întâlni următoarele forme clinice: asimptomatice, perfect compensate; cronice, însoţite de dismorfie craniofacială în grade variabile, cu atrofie optică progresivă, tulburări psihice sau întârziere în dezvoltarea staturoponderală; acute, reprezentate fie prin decompensarea unei forme lente, fie prin survenirea unei complicaţii în evoluţia unei forme cronice (puseu de HIC). Evoluţia este perfect previzibilă în cazul monitorizării presiunii intracraniene, care relevă valori extrem de ridicate (Renier şi colab., 1982) sau a măsurării presiunii fluxului LCS lombar (Lundar şi Nornes, 1991).

Prognostic. Este în funcţie de precocitatea sinostozei, de sutura interesată, precum şi de indicaţia operatorie cât mai timpurie. Afectarea numai a suturii coronare sau concomitent şi a celei sagitale reprezintă formele prognostice mai grave. Prin precocitatea indicaţiilor operatorii, prognosticul funcţional şi estetic a fost mult îmbunătăţit.

Tratament. Singurul tratament care previne sau suprimă HIC şi asigură o dezvoltare encefalică normală este cel chirurgical. Principiul general al intervenţiei operatorii este craniectomia decompresivă fiziologică, menită să desfacă sutura sinostozată şi să întârzie sau să suprime reosificarea până la vârsta de închidere normală a suturilor. Această craniectomie permite expansiunea craniană normală şi, prin urmare, o dezvoltare cerebrală normală. Indicaţia precoce a intervenţiei este dată nu numai cu scopul de a preveni tulburările oculare şi neuropsihice, ci şi pentru motive estetice, dismorfia craniană neputând fi corectată decât parţial la intervenţii mai tardive.

În prezent există numeroase metode operatorii, care aparţin uneia din următoarele trei grupe:

1. *Craniectomii liniare.* Încearcă să restabilească suturile fiziologice prin crearea de spaţii liniare largi. În această grupă se încadrează operaţia propusă de Bagdasar, Drăgănescu, Arseni (1941) (fig. 17.43).

2. *Craniectomie prin fragmentare osoasă sau volete.* A fost propusă ca metodă iniţială de King (1938). Constă în fragmentarea multiplă în pătrate de 3-4 cm^2. Astăzi este utilizată o tehnică operatorie pe acelaşi principiu, dar cu practicare de volete mari, osteoplastice, libere sau parţial libere.

3. *Craniectomie totală.* Este o metodă operatorie propusă de autori polonezi (Powiertowsky şi Matlosz, 1966) şi practicată pentru prima oară în 1960 la copii între 2 şi 7 ani. Operaţia constă în ablaţia întinsă a bolţii craniene. Pentru protejarea creierului, care se află sub planul cutanat, se indică purtarea unei căşti aproximativ un an.

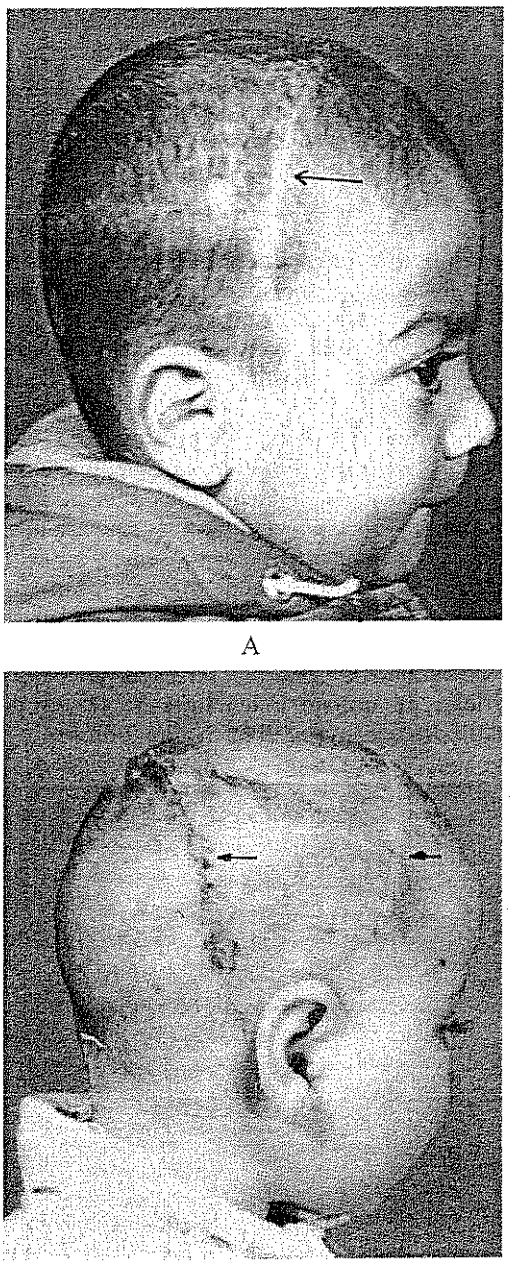


Fig. 17.43 – Oxicefalie: operaţia Bagdasar-Arseni. A: timpul I. B: timpul II.

În craniostenoze nu există o operaţie standard; efectuarea craniectomiei variază în funcţie de fiecare tip de craniostenoză. În exoftalmii importante ce însoţesc craniostenozele, după intervenţia operatorie propriu-zisă se mai poate efectua un timp operator complementar, şi anume rezecţia plafoanelor orbitare, adică decomprimarea orbitelor pentru a ameliora exoftalmia. Ingraham şi Matson (1954), precum şi McLaurin şi Matson (1952) au fost primii care au introdus indicaţia operatorie precoce, la vârsta de sugar mic. Această atitudine chirurgicală a dus la rezultate postoperatorii funcţionale şi estetice foarte bune.

4. *Remodelarea bolţii craniene.* Această tehnică relativ actuală a fost propusă de Rougerie şi colab. (1972). Ea tinde să asocieze decompresiunea cu posibilităţile de dezvoltare armonioasă ulterioară a craniului prin remodelare, efectuând, de la început, remodelarea craniului prin decompresiune la nivelul suturilor sinostozate.

Remodelarea bolţii este obţinută printr-un număr de volete, libere sau subperiostale, ale căror mobilizare, rotaţie sau inversiune, cu sau fără interpoziţie de material osos, realizează intraoperator o calotă normală. Numărul, forma şi topografia voletelor variază în funcţie de tipul craniostenozei. De aceea, autorii sugerează diferite tehnici pentru corectarea dismorfiei în acrobrahicefalie, plagiocefalie şi oxicefalie. În disostozele craniofaciale, metoda remodelării bolţii este completată ulterior printr-o osteotomie a feţei (după tehnicile propuse de Tessier şi colab., 1967 şi Tessier, 1982).

Una din problemele ce preocupă neurochirurgii, indiferent de tehnica folosită, este ca intervenţia să aibă un efect durabil, adică resudarea osoasă să poată fi împiedicată, ştiindu-se că aceasta este cu atât mai rapidă cu cât pacientul este mai tânăr. Pentru împiedicarea reosificării precoce, deci pentru prevenirea recidivelor, se folosesc materiale de interpoziţie pe marginile craniectomiei, metode cu acţiune directă asupra foiţei externe a durei sau rezecţia extensivă a calvariei.

Bibliografie

ARSENI C., LENKE HORVATH: Meningoencefalocele şi meningomielocele. Edit. Medicală, Bucureşti, 1984.

ARSENI C., LENKE HORVATH, CIUREA A.V.: Craniostenozele. Edit. Academiei R.S.R., 1985.

BAGDASAR D., DRĂGĂNESCO Şt, ARSENI C.: Une méthode physiologique de décompression dans l'oxycephalie. Bull. Soc. Med. Hôp. Buc. 1941; 1-2:1-13.

BARELIUC L., NEAGU N.: Embriologie umană. Edit. Medicală, Bucureşti, 1977.

BONNAIRE E.: Quelques anomalies du dévéloppement des enveloppes craniennes du foetus et du nouveau-né. Le Progrés medical, 1891, p. 484.

BULL J.W.D., NIXON W.L.B., PRATT R.T.C.: The radiological criteria and familial occurrence of primary basilar impression. Brain 1955; 78:229-247.

CAPPELEN J., UNSGAARD G.: Arachnoid cysts of the middle cranial fossa and traumatic complications. Child's Nerv. Syst. 1986; 2:225-227.

CHEEK W.R., LAURENT J.P., CECH D.A.: Operative repair of lumbosacral myelomeningocele. Technical note. J. Neurosurg. 1983; 59:718-722.

CHIARI H.: Über verenderungen des Kleinhirns in folge von Hydrocephalie des Grosshirns. Dtsch. Med. Wschr. 1891; 17: 1172-1175.

CIRICILLO S.F., COGEN P.H., HARSH G.R., EDWARDS M.S.B.: Intracranial arachnoid cysts in children. A comparison of the effects of fenestration and shunting. J. Neurosurg. 1991; 74:230-235.

COHEN M.M.Jr: Craniosynostosis update. Am. J. Med. Gen. 1988; 4(Suppl.):99-148.

DELASHAW J.B., PARK T.S., CAIL W.M., VOLLMER D.G.: Cervical meningocele and associated spinal anomalies. Child's Nerv. Syst. 1987; 3:165-170.

FISCHER E.G.: Posterior fossa decompression for Chiari I deformity, including resection of the cerebellar tonsils. Child's Nerv. Syst. 1995; 11:625-630.

FISER Z., KLAUS E.: Therapeutische Aspekte bei der basilaren Impression. Acta Neurochir. 1969; 21:43-55.

FREREBEAU P., DIMEGLIO A., GRAS M., HARBI H.: Diastematomyelia: report of 21 cases surgically treated by a neurosurgical and orthopedic team. Child's Brain 1983; 10:328-339.

GALLO A.E. Jr: Repair of giant occipital encephaloceles with microcephaly secondary to massive brain herniation. Child's Nerv. Syst. 1992; 8:229-230.

GAMACHE F.W. Jr: Treatment of hydrocephalus in patients with meningomyelocele or encephalocele: a recent series. Child's Nerv. Syst. 1995; 11:487-489.

GARDNER W.J.: Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: its relationship to myelocele. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1965; 28:247-259.

GERLACH J., JENSEN H.P., KOOS W., KRAUS H.: Pädiatrische Neurochirurgie. Georg Thieme, Stuttgart, 1967, p. 654-662.

GO G.K.: The diagnosis and treatment of intracranial arachnoid cysts. Neurosurg. Quarterly 1995; 5:187-204.

HARSH G.R., EDWARDS M.S.B., WILSON C.B.: Intracranial arachnoid cysts in children. J. Neurosurg. 1986; 64:835-842.

HIDE D.W., WILLIAMS H.P., ELLIS H.L.: The outlook for the child with a myelomeningocele for whom early surgery was considered inadvisable. Dev. Med. Child. 1972; 14:304.

HUNTER A.G.W., RUDD N.L.: Craniosynostosis. II. Coronal synostosis: its familial characteristics and associated clinical findings in 109 patients lacking bilateral polysyndactyly or syndactyly. Teratology 1977; 15:301-310.

INGRAHAM F.D., MATSON D.D.: Neurosurgery of infancy and childhood. Ch. C. Thomas, Springfield (Illinois), 1954, p. 48-54.

JOHNSON M.C.: Klippel-Feil syndrome revisited: diagnostic pitfalls impacting neurosurgical management. Child's Nerv. Syst. 1992; 8:322-326.

JONES H.C.: Primary aqeduct stenosis as a cause of hydrocephalus. Child's Nerv. Syst. 1992; 8:183-184.

JOPPICH G., SCHULTE F.J.: Neurologie des Neugeborenen. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1968, p. 231-232.

KING J.E.J.: Oxycephaly: a new operation and its results (a preliminary report). Arch. Neurol. Psychiatr. 1938; 40:1205-1219.

KLEIN M.R.: La craniosténose. Neurochirurgia (Stuttgart) 1961; 4:65-82.

KRAJEWSKI-LANCE D.: Les lacunes congenitales primitive de la voute du crâne chez l'enfant. Thése, Strasbourg, 1969.

LENA G., BOUDAWARA Z., GENITORI L., CAVALHERO S., CHOUX M.: 14 cas de syringomyelie communicante associé a une malformation de Chiari type I chez l'enfant. Neurochirurgie (Paris) 1992; 38:297-303.

LORBER J.: Results of treatment of myelomeningocele. An analysis of 524 unselected cases with special reference to possible selection for treatment. Dev. Med. Child. Neurol. 1971; 13:279-303.

LUNDAR T., NORNES H.: Steady-state lumbar infusion tests in the management of children with craniosynostosis. Child's Nerv. Syst. 1991; 7:31-34.

McLAURIN R.L., MATSON D.D.: Importance of early surgical treatment of craniosynostosis. Review of 36 cases treated during the first six months of life. Pediatrics 1952; 10:637-652.

MAHAPATRA A.K., TANDON P.N., DHAWAN I.K., KHAZANCHI R.K.: Anterior encephaloceles: a report of 30 cases. Child's Nerv. Syst. 1994; 10:501-505.

NAGLO A.S., HELLSTROM B.: Results of treatment in myelomeningocele. Acta Pediatr. Scand. (Uppsala) 1976; 65:565-569.

NIRMEL K., CHAPMAN P.H.: Myelomeningocele: A Review and Present-Day Perspective. In M. Camins, P. O'Leary (eds.): The Lumbar Spine. Raven Press, New York, 1987.

NISHIMURA T., MORI K.: Somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation in meningomyelocele: what is occurring in the hindbrain and its connections during growth ? Child's Nerv. Syst. 1996; 12:2-13.

OBERBAUER R.W.: Operative indications in dysraphic malformations. Mod. Probl. Pediat. (Pediatric Neurosurgery) 1977; 18:229-230.

OBERBAUER R.W., HAASE J., PUCHER R.: Arachnoid cysts in children: a European co-operative study. Child's Nerv. Syst. 1992: 281-286.

PANG D., DIAS M.S.: Cervical myelomeningoceles. Neurosurgery 1993; 33:363-373.

PEACH B.: The Arnold-Chiari malformation. Arch. Neurol. 1965; 12:527-535.

PILLAR G., ZAAROR M., GERSHONI-BARUCH R.: Autosomal dominant holocalvarial craniosysnostosis. Child's Nerv. Syst. 1995; 11:617-621.

POWIERTOWSKY H., MATLOSZ Z.: Craniectomie totale en craniosténose. IIIéme Congrés Internationale de Neurochirurgie, Copenhaga, 1966.

RENIER D., SAINTE-ROSE C., MARCHAC D., HIRSH J.F.: Intracranial pressure in craniostenosis. J. Neurosurg. 1982; 57:370-377.

ROBINSON R.G.: Congenital perforations of the skull in relation to the parietal bone. J. Neurosurg. 1962; 19:153-158.

ROBINSON R.G.: Congenital cyst of the brain: arachnoid malformations. In: Progress in Neurological Surgery. Vol. IV. Karger, Basel, 1971, p. 133-174.

DI ROCCO C., RENDE M.: Neural tube defects: some remarks on the possible role of glycoaminoglycans in the genesis of the dysrafic state, the anomaly in the configuration of the posterior cranial fossa, and hydrocephalus. Child's Nerv. Syst. 1987; 3:334-342.

ROUGERIE J., DEROME P., ANQUEZ L.: Craniosténoses et dysmorphies cranio-faciales. Principes d'une nouvelle technique de traitement et ses résultats. Neuro-chirurgie 1972; 18:429-440.

RUSSELL D.S.: Observations on the pathology of hydrocephalus. Medical Research Council Special Report Series 265, H.M.S.O., London, 1949.

SARGENT L.A., SEYFER A.E., GUNBY E.N.: Nasal encephaloceles: definitive one-stage reconstruction. J. Neurosurg. 1988; 68:571-575.

SHUPER A., MERLOB P., GRUNEBAUM M., REISNER S.H.: The incidence of isolated craniosynostosis in the newborn infant. Am. J. Dis. Child. 1995; 139:85-86.

SHURTLEFF D.B., FOLTZ E.L.: A comparative study of meningomyelocele repair or cerebrospinal fluid shunt as primary treatment in 90 children. Dev. Med. Child. Neur. 1967; 13:57-64.

SMITH E.D.: Spina bifida and the total care of spinal myelomeningocele. Thomas, Springfield, 1965.

STARK G.D., DRUMMOND M.: Results of selected early operation on myelomeningocele. Arch. Dis. Child. 1973; 48:676-683.

STARK G.D.: Spina bifida. Problems and management. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1977.

SUWANWELA C., SUWANWELA N.: A morphological classification of sinoccipital encephalo-meningoceles. J. Neurosurg. 1972; 36:201-211.

TESSIER P., GUIOT G., ROUGERIE J., DELBET J.P., PASTORIZA J.: Osteotomies cranio-naso-orbito-faciales hypertelorisme. Ann. Chir. Plast. 1967; 12:103-118.

TESSIER P.: Autogenous bone grafts taken from the calvarium for facial and cranial applications. Clin. Plast. Surg. 1982; 9:531-538.

TORKILDSEN A.: Ventriculocisternostomy. A palliative operation in different types of non-communicating hydrocephalus. J.G. Tanum Forlag, Oslo, 1947, p. 240.

TUNTE W., LENZ W.: Zur Haufigkeit und mutationstrates des Apert-Syndroms. Hum. Genet. 1967; 4:104-111.

VIRCHOW R.: Ueber der cretinusmus namentlich und pathologische Schadelformen. Verhandl. d. Physik. Med. Gelerchaft Wurzburg 1852; 2:286-307.
ZACHARY R.B.: An appraisal of the surgery for meningocele. In: Clinical Neurosurgery. Vol. XIII. Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1965, p. 313-323.

FACOMATOZE (SINDROAME NEUROCUTANATE)

Nicolae Iugău

Facomatozele reprezintă entităţi anatomoclinice caracterizate prin prezenţa unor anomalii congenitale interesând în principal structuri de origine ectodermică (piele, sistem nervos, retină etc.) şi elementele vasculare ale acestora. „Phakos" (gr.) exprimă înţelesul de pată prezentă de regulă la naştere şi are aceeaşi semnificaţie ca „naevus" (lat). Atunci când pata devine proeminentă, se vorbeşte de „phakomas", iar sindroamele alcătuite din „phakos" şi „phakomas" sunt denumite facomatoze.

În marea majoritate a cazurilor, facomatozele sunt boli genetice cu transmitere autozomal dominantă sau rezultate în urma unor mutaţii genice noi.

Principalele sindroame neurocutanate sunt: neurofibromatoza, sindromul Sturge-Weber, scleroza tuberoasă, sindromul Klippel-Trénauney, hipomelanoza Ito (incontinenta pigmenti achromians), sindromul nevului sebaceu liniar şi boala von Hippel-Lindau.

Neurofibromatoza

Neurofibromatoza (NF) reprezintă cel mai frecvent sindrom neurocutanat, având o incidenţă de 1 la 3 000-4 000 persoane. Exprimarea clinică, la fel ca şi în cazul altor boli autozomal dominante, este foarte variabilă de la o familie la alta, de la o persoană la alta în cadrul aceleiaşi familii şi de la o zonă la alta a corpului pentru o persoană dată.

Pe baza manifestărilor clinice, neurofibromatoza se poate clasifica în cel puţin două tipuri: *neurofibromatoza tip 1 (NF1)* sau boala von Recklinghausen (85% din cazuri) şi *neurofibromatoza tip 2 (NF2)*, mult mai rară (1 la 50 000). Mai mult de jumătate din cazurile de NF1 se datorează unei mutaţii noi. Cele două tipuri sunt distincte nu numai fenotipic ci şi genetic, gena pentru NF1 fiind situată la nivelul braţului lung al cromozomului 17, în timp ce pentru NF2, la nivelul braţului lung al cromozomului 22.

• **Neurofibromatoza tip 1 (von Recklinghausen).** Posedă trăsături structural anatomice care permit recunoaşterea bolii şi explică tulburările funcţionale asociate.

Manifestări clinice:

Semnele cutanate sunt reprezentate în mod caracteristic de petele „café-au-lait", pentru diagnostic fiind necesară prezenţa a cel puţin 6 macule hiperpigmentate cu diametrul mai mare de 15 mm. Ele sunt plane, rotunde sau ovale, cu margini precis delimitate. De obicei sunt prezente la naştere, dar pot apărea şi ulterior, numărul şi dimensiunile lor putând creşte în special în primii doi ani de viaţă (fig. 17.44 A şi B). Alte leziuni cutanate: pistrui axilari cu apariţie tardivă, pete hipopigmentare, nevi pigmentari.

Neurofibroamele situate de-a lungul unor trunchiuri nervoase sunt de trei tipuri: cutanate, subcutanate şi plexiforme. Cele mai frecvente sunt cele cutanate, care apar la pubertate şi sunt distribuite în special la nivelul trunchiului (la nivelul areolei mamare). Cele subcutanate devin evidente la sfârşitul primei decade sau în viaţa adultă. Neurofibroamele plexiforme, cu sau fără hiperpigmentarea tegumentelor supraiacente, sunt congenitale şi pot creşte cu vârsta. În funcţie de localizare, neurofibroamele pot explica unele fenomene neurologice (convulsii, tulburări de coordonare, strabism etc.), în special cele cu sediul craniofacial şi vertebral.

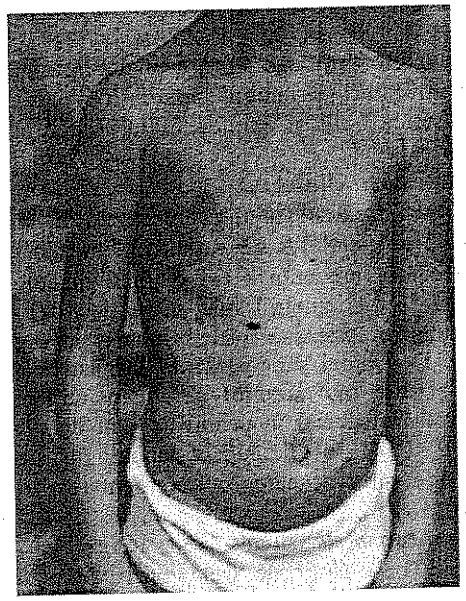
Tumorile sistemului nervos central includ glioamele căilor optice (orbitale, chiasma), astrocitoame, schwannoame, meningioame şi tumori spinale etc.

Alte tumori sunt reprezentate de schwannoame periferice, feocromocitom, carcinoid etc. Depistarea precoce a glioamelor optice poate preveni handicapul vizual ulterior (cecitate).

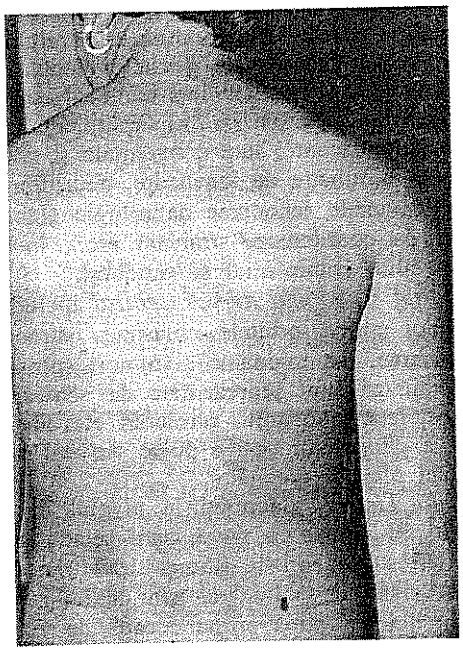
Nodulii Lisch, evidenţiaţi la nivelul irisului la examenul cu lampa cu fantă, sunt relativ specifici pentru NF1. Prezenţi la numai 10% din bolnavi înaintea vârstei de 6 luni, ei sunt întâlniţi la peste 90% din bolnavi după prima decadă de viaţă.

Alte semne oculare: hamartoame coroidiene, glaucom congenital, opacităţi corneene, ptoză palpebrală, tumori palpebrale etc.

Anomalii scheletice: statură mică (16%), macrocefalie (16%), displazie craniofacială, anomalii ver-



A



B

Fig. 17.44 – A şi B: Neurofibromatoza tip 1 (NF1) – boala Recklinghausen. Pete „café-au-lait": macule hiperpigmentate, plane, bine delimitate, mai mult de 6, dispuse neregulat la nivelul trunchiului.

tebrale (vertebre cu aspect particular de scoică), cifoscolioză, scolioză (cu debut între 6 şi 10 ani), pseudartroze congenitale la nivelul oaselor lungi (tibie), fuziuni costale, chisturi subperiostale etc. O anomalie osoasă congenitală relativ specifică pentru NF1 este displazia aripii sfenoide, asociată uneori cu neurofibroame orbitale sau periorbitale.

Alte manifestări clinice: hipertensiune arterială de cauză renovasculară (în adolescenţă); tulburări pubertare (asociate cu tumori chiasmatice sau cu astrocitomul hipotalamic); pruritul (10-20% dintre bolnavii cu NF1) în asociere cu neurofibroame cu creştere activă; neurofibrosarcomul.

Cronologia manifestărilor clinice în NF1. Manifestările prezente la naştere sunt petele „café-au-lait", glaucomul, neurofibroamele plexiforme, pseudartroza, displazia aripii sfenoide şi displazia vertebrală.

Înaintea vârstei de 6 ani devin manifeste: glioamele căilor optice, dificultăţile de învăţat şi retardul mental, tulburările de vorbire şi convulsiile. Între 6 şi 10 ani apar dificultăţile şcolare, cifoscolioza şi nodulii Lisch. În preadolescenţă şi adolescenţă tabloul clinic se completează cu apariţia neurofibroamelor cutanate şi subcutanate, hipertensiunii arteriale renovasculare, tulburărilor psihice etc.

Diagnostic. Se utilizează criteriile NIHCDC[1]:

1) şase sau mai multe pete „café-au-lait" sub 5 mm diametru (prepubertar) şi peste 15 mm diametru (postpubertar);

2) două sau mai multe neurofibroame de orice tip sau un neurofibrom plexiform;

3) pistrui axilari sau inghinali;

4) glioame de căi optice;

5) doi sau mai mulţi noduli Lisch;

6) leziuni osoase caracteristice: displazia de sfenoid, pseudartroza;

7) o rudă de gradul unu cu NF1, confirmată pe baza criteriilor de mai sus.

Două sau mai multe criterii prezente permit formularea diagnosticului de NF1. Prezenţa a şase sau mai multe pete „café-au-lait" cu diametrul peste 15 mm face probabil diagnosticul de NF1 în 99% din cazuri la orice vârstă. Nu există teste de laborator uzuale care să confirme sau să infirme diagnosticul de NF1 (cu excepţia identificării genei

[1] National Institutes of Health Consensus Development Conference on NF (S.U.A., 1987).

mutante prin tehnici disponibile în viitor). Biopsia efectuată din neurofibroame nu poate stabili tipul de NF, ci numai confirmarea leziunii.

Diagnostic diferenţial. Este impus de prezenţa petelor „café-au-lait" în sindromul McCune-Albright (displazia osoasă poliostotică), în scleroza tuberoasă şi sindromul Leopard (lentigioame).

Tratament. Este simptomatic (constipaţie, convulsii, cefalee, dificultăţi şcolare, HTA). Pruritul beneficiază de administrarea de ketotifen. Chimioterapia şi radioterapia nu au nici o eficienţă în tratamentul neurofibroamelor sau glioamelor.

Tratamentul chirurgical este indicat în prezenţa tumorilor şi displaziilor scheletice.

Diagnosticul prenatal şi sfatul genetic sunt utile în familiile în care există alţi membri afectaţi de NF1.

• **Neurofibromatoza acustică bilaterală (NF2).** Diagnosticul este foarte dificil de stabilit în copilărie.

Criterii de diagnostic. Includ:

1) evidenţierea prin tehnici imagistice (CT sau MRI) de mase tumorale la nivelul perechii a VIII-a;

2) rude de gradul unu cu NF2;

3) o masă unilaterală a perechii a VIII-a sau două de tip neurofibrom, meningiom, gliom spinal, schwannom, cataractă lenticulară subcapsulară juvenilă posterioară.

NF2 rămâne cel mai frecvent asimptomatică până la vârsta de 15 ani.

Manifestări clinice. Clinic, bolnavii pot prezenta cefalee, pierderea auzului, tinnitus, de cele mai multe ori unilateral la început.

Tratament. Este chirurgical pentru neurinomul acustic. Consecinţele actului operator sunt deprimante prin pierderea auzului de aceeaşi parte şi paralizia facială ipsilaterală. În perspectiva unei viitoare sarcini, se atrage atenţia asupra agravării NF2 în timpul acesteia (N.B. Anticoncepţionalele sunt contraindicate, deoarece agravează evoluţia tumorilor intracraniene!).

Formal, este contraindicat de asemenea înotul, deoarece bolnavii cu NF2 pot prezenta severe fenomene de dezorientare în timpul scufundărilor şi al înotului subacvatic nesupravegheat. Sfatul genetic are aceeaşi valoare ca în NF1.

Bibliografie selectivă

GEORGESCU A., IAGĂRU N.: Modalităţi de debut şi evoluţie în neurofibromatoză la copii (un studiu asupra a 28 de cazuri). Pediatria (Bucureşti) 1994; 4:69-74.

RICCARDI M.V.: The phacomatoses and other neurocutaneous syndromes. In E.A. Oski: Principles and Practice of Pediatrics. Jr. B. Lippincott Co., 1990, p. 1940-1945.

ROACH S.E.: Neurocutaneous syndromes. Pediatr. Clin. North Am. 1992; 39:4.

Sindromul Sturge-Weber (angiomatoza encefalofacială)

Sindromul Sturge-Weber are ca elemente de diagnostic indispensabile angiomul facial, cu sediul deasupra liniei fantelor palpebrale, şi angiomul leptomeningian homolateral, cu predilecţie pentru lobii occipitali, cu sau fără angiom coroidian (evidenţiabil prin examenul fundului de ochi). Diagnosticul nu poate fi stabilit numai pe baza hemangiomului facial, chiar dacă se asociază cu glaucom, în absenţa manifestărilor neurologice. Alte manifestări: convulsii cu hemipareză controlaterală şi hemianopsie omonimă, calcificări intracraniene girale unilaterale, retard mintal, glaucom şi buftalmie.

Angiomul facial (naevus flammeus), prezent la naştere sau apărut în primele luni, este, de regulă, plan (uneori tuberos sau verucos), poate fi bilateral (caracteristic este unilateral, adesea limitat la teritoriul de distribuţie cutanată a ramurilor senzitive ale perechii a V-a; fig. 17.45) sau extins la membrele superioare, gât, ceafă, torace şi trunchi. Afectarea mucoaselor (pleoapele, cavitatea bucală, limba, faringele, fosele nazale) constituie un element suplimentar de gravitate, prin complicaţii, cum ar fi epistaxisul şi insuficienţa respiratorie obstructivă prin angiomatoză bucofaringiană.

Angiomul leptomeningian este rezultatul proliferării anormale a celulelor endoteliale venoase – trăsătura primară a sindromului. În mod surprinzător, aceste leziuni rareori sângerează, hemoragiile subarahnoidiene sau subdurale fiind excepţionale. În schimb, cortexul subiacent înregistrează frecvente modificări degenerative. Calcificările corticale, cu dispunere girală caracteristică (treneuri dense, plexiforme, vermiculare sau paralele – cu aspect de „şină de cale ferată" – cu deschiderea de 1-2 mm, constant homolterale) sunt foarte rar întâlnite înaintea

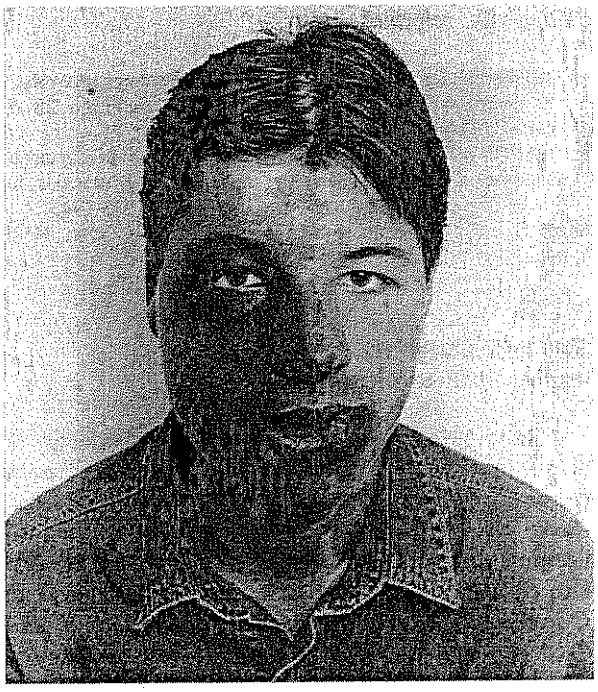


Fig. 17.45 – Sindromul Sturge-Weber. Hemangiom facial extins, cu afectarea mucoasei buzelor şi cavităţii bucale la un adolescent diagnosticat din perioada de sugar, cu retard mental şi convulsii recurente greu de controlat farmacologic.

vârstei de 2-3 ani. Ele cresc treptat în dimensiuni şi în intensitatea opacităţii. Se apreciază că în 50% din cazuri pot fi absente. Când există angiom coroidian pot apărea calcificări orbitale.

Mecanismul responsabil de atrofia corticală subiacentă angiomului leptomeningian şi de depunerea de calciu este neclar, dar poate fi atribuit hipoxiei din acest teritoriu.

Convulsiile apar în 90% din cazuri şi debutează în perioada de sugar sau de copil mic. Pot fi generalizate sau parţiale, simple. Ele devin progresiv mai rezistente la tratament, bolnavul putând sucomba în timpul unei crize.

Hemipareza controlaterală cu hemianopsie omonimă este prezentă în 30-50% din cazuri, fiind însoţită de deficit senzorial de diferite grade. Apare de obicei după vârsta de un an, este fluctuantă şi se accentuează în cursul crizelor.

Retardul mental este întâlnit în 60-80% din cazuri, fiind atribuit convulsiilor severe, cu debut precoce şi angiomatozei cerebrale. Se înregistrează o mare incidenţă a tulburărilor comportamentale.

Anomaliile oftalmologice întâlnite sunt: glaucomul congenital şi buftalmia, angiomul coroidian (poate produce dezlipirea retinei; nu există angiom coroidian fără angiom facial, element de mare valoare semiologică), angioamele palpebrale, conjunctivale, episclerale, orbitare, melanoza sclerală, irisul decolorat, cataracta, vase retiniene tortuoase.

Asocieri posibile: sindromul Klippel-Trénauney, diverse angioame viscerale (tub digestiv, plămâni, hipofiză, glande suprarenale, tiroidă, ovar, rinichi), tumori (adenoame de tiroidă, suprarenală, rabdomiom cardiac etc.).

Complicaţii rare: hemoragii gastrointestinale şi hematurie.

Investigaţii paraclinice. *Investigaţii de laborator:* LCR (hiperalbuminorahie inconstantă); scintigrafie cerebrală (fixare precoce superficială întinsă, care dispare rapid, fiind dificil de precizat dacă se datorează angiomatozei cutanate sau meningiene); EEG – grafoelemente epileptice focale de partea angiomului facial sau difuze; microvoltajul emisferic homolateral traduce o hemiatrofie sau o hemihipotrofie cerebrală; radiografia de craniu (calcificări intracraniene, anomalii ale boltei craniene şi scheletului facial); PEG (atrofie emisferică corticosubcorticală, dilataţie ventriculară predominant la nivelul cornului occipital şi careului ventricular); angiografia cerebrală (indicată numai în caz de suspiciune de hemoragie intracraniană) evidenţiază semne indirecte de dilataţie ventriculară, încetinirea circulaţiei, tromboze ale unor ramuri ale arterei cerebrale mijlocii sau posterioare, dilatarea arterei meningiene mijlocii, absenţa venelor corticale, drenaj venos cerebral anormal, malformaţii arteriovenoase etc.

Tomografia computerizată (CT) evidenţiază angiomul leptomeningian şi modificările sistemului ventricular, detectează calcificările intracraniene precoce. La copilul sub vârsta de 1-2 ani, poate evidenţia un emisfer lărgit, cu mici spaţii subarahnoidiene şi ventriculi laterali reduşi. După administrarea substanţei de contrast apare opacifierea hemangiomului şi a regiunilor emisferice adiacente. Când boala progresează, iar angiomul este exclus din circulaţie, apar intense arii de calcificare, însoţite de atrofie cerebrală focală sau generalizată, secundară ischemiei cronice.

Imaginea prin rezonanţă magnetică (MRI) oferă date similare cu CT. Deşi calcificările sunt evidenţiate mai bine prin CT, MRI demonstrează „canalele" vasculare ale angiomului cu o claritate superioară.

MRI îmbogăţită cu gadolinium permite delimitarea cu acurateţe a întinderii angiomatozei. Sugarii cu sindrom Sturge-Weber cu manifestări neurologice precoce prezintă la MRI un proces de mielinizare mai accelerată a emisferului afectat, probabil din cauza ischemiei regiunilor cerebrale subiacente hemangiomului leptomeningian. Fenomenul este similar celui din hipoxia-ischemia neonatală, în care apar leziuni bogate în mielină (status marmoratus). Oricum, fenomenul nu este pe deplin elucidat, deoarece mielinizarea ar putea fi accelerată şi prin relativa hiperperfuzie ocazionată de bogata vascularizare care apare precoce în evoluţia acestei boli.

Tomografia prin emisie de pozitroni (PET) reprezintă o metodă imagistică neinvazivă, utilizată pentru măsurarea funcţiilor chimice locale în diferite organe. PET a fost utilizată pentru studiul consumului glucozei, fluxului sanguin, utilizarea oxigenului, sinteza proteinelor, ca şi pentru asimilarea şi legarea neurotransmiţătorilor la nivelul creierului. PET oferă deci o imagine funcţională şi nu o imagine anatomică, precum cea obţinută cu CT şi MRI (s-a reuşit deja să se inventarieze 300 substraturi şi medicamente marcate cu PET pentru utilizarea în studiul variatelor funcţii biologice). La copiii şi adulţii cu sindrom Sturge-Weber avansat, PET evidenţiază o reducere drastică ipsilaterală a consumului de glucoză. Distribuţia ariei de hipermetabolism depăşeşte aproape întotdeauna regiunea anatomică afectată evidenţiată prin CT sau MRI, constatare cu semnificaţie practică în cazul bolnavilor cu sindrom Sturge-Weber şi epilepsie intratabilă, care necesită intervenţie chirurgicală.

Tomografia computerizată cu emisiune monofotonică (Single-Photon emission CT-SPECT) evidenţiază aceleaşi aspecte ca şi PET în studiul anomaliilor metabolice.

Embriogeneză şi patogenie. Datele de embriologie permit înţelegerea localizării frontale a angiomului cutanat, topografiei occipitale a angiomului leptomeningian (pial), tipului capilarovenos şi particularităţilor angiografice (absenţa injectării malformaţiei, defectul de drenaj cortical). Dezvoltarea craniului conduce la individualizarea a 3 straturi vasculare: cutanat, osteoduramaterian şi pial (piamaterian). Ultimul asigură drenajul sângelui venos către sinusul sagital şi median, care va deveni sinusul longitudinal superior. Atât stratul cutanat, cât şi cel duramaterian sunt alimentate cu sânge arterial din ramuri ale arterei stapediene, provenită din carotida internă. În cursul diferenţierii, dura mater înregistrează o progresie ventrocaudală şi laterosagitală, ceea ce explică predominanţa occipitală a angiomului pial. O anomalie embriogenetică în acest stadiu (embrion de 15 mm în a 2-a lună, cu morfogeneză rapidă) va conduce la apariţia unei malformaţii angiomatoase piale (pia mater şi coroidă, coroida nefiind, în fond, decât un sector al piei mater, care cuprinde suprafaţa mugurelui ocular), duramateriene şi cutanate. Topografia angiomului cutanat este de fapt stapediană (ea nu este decât în mod „grosolan" trigeminată). Se confirmă astfel că singura localizare cu valoare semiologică este cea supraorbitară. Interesarea mai frecventă a teritoriului facial (prezenţa unui angiom în teritoriul facial, mijlociu sau inferior, trebuie considerată ca o asociere de aceeaşi importanţă cu a unui angiom situat la nivelul trunchiului sau membrelor) corespunde unei anomalii vasculare a primului arc branhial dependent de artera stapediană, rezultat probabil al vecinătăţii celor două teritorii. Coexistenţa acestor determinări sugerează că sindromul Sturge-Weber rezultă dintr-o perturbare embriologică locală accidentală, care explică absenţa formelor familiale. Apariţia lui în familii, în care unii membri prezintă nevi vasculari cutanaţi sau epilepsie, nu permite stabilirea diagnosticului de forme fruste de boală, chiar dacă angiomatoza este trigeminată. În astfel de cazuri, ar exista o „fenoembriopatie", responsabilă de „perturbări ale mugurelui angeal", care expune mai mult membrii acestor familii agenţilor care generează sindromul. Anomalia afectează ambele sexe (frecvenţa este dificil de estimat, apariţia sindromului fiind sporadică) şi se întâlneşte la toate rasele umane. Nu se cunosc forme familiale, iar la gemeni nu s-a descris nici o formă completă.

Tratament. Este frecvent descurajant.

Obiectivele urmărite sunt: controlul medicamentos sau neurochirurgical (rareori) al convulsiilor, tratamentul tulburărilor de comportament, al glaucomului, al hemoragiei cerebrale (rară) şi măsuri cosmetice de camuflaj (pigmentare) sau de tratament chirurgical al angiomului facial. La bolnavii cu sindrom Sturge-Weber cu epilepsie intratabilă cu debut precoce, emisferectomia sau rezecţia focală, efectuate devreme în cursul evoluţiei bolii, pot preveni deteriorările clinice ireversibile. Aplicarea acestora după vârsta de 1 an reduce eficienţa în privinţa dezvoltării intelectului şi deficitului motor şi senzorial. Nu este încă stabilită cu claritate oportunitatea

intervenţiei chirurgicale la bolnavii cu convulsii rezonabil controlate terapeutic, dar cu hemipareză progresivă şi retard psihomotor, după cum nu se cunoaşte satisfăcător beneficiul acesteia asupra evoluţiei ulterioare a encefalopatiei epileptice.

Utilizarea PET în stadiul preoperator este extrem de utilă, fiind complementară celei a CT şi a MRI. PET are avantajul unei delimitări superioare a ariei de distribuţie şi a severităţii alterărilor funcţionale precoce în procesul de epileptogeneză şi de moarte neuronală. PET devine un ghid util în determinarea întinderii rezecţiei focale, deoarece se corelează mai bine cu electrocorticografia intraoperatorie decât CT şi MRI. Corelate, tehnicile imagistice anatomice şi funcţionale sunt utile pentru selecţia mai corectă a candidaţilor la intervenţia chirurgicală timpurie.

Recent, au apărut referinţe asupra rezultatelor bune obţinute cu interferon-alfa[1] administrat zilnic în doză de 3 milioane U./m^2 subcutanat după o perioadă medie de tratament de 7-8 luni (Ezekowitz şi Mulliken, 1992).

Bibliografie selectivă

ANDRÉ M.J.: Les dysplasies vasculaire systématisées. E.S.F. 1973; 130-147.

CHALHUB G.E.: Sturge-Weber syndrome. Pediatr. Clin. North Am. 1976 (Aug.): 170-174.

CHUGANI T.H., DIETRICH R.B.: Sturge-Weber syndrome. Recent Development in Neuroimagery and Surgical Considerations. In Y. Fukuyama, Y. Suzuki, S. Kamoshita, P. Caeser (eds.): Fetal and Perinatal Neurology. Karger, 1992.

EZEKOWITZ R.A., MULLIKEN J.B., FOLKMAN J.: Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. New Engl. J. Med. 1992 (May); 326(22):1456-63.

IAGĂRU N., GEORMĂNEANU M.: Sindromul Sturge-Weber. Viaţa Med. 1985; 32(11):499-502.

IAGĂRU N.: Angiomatoza encefalo-facială. Med. Modernă 1995; 2(12):644-646.

Complexul sclerozei tuberoase

Carmen Ciofu

Scleroza tuberoasă (ST) este o tulburare de migare, proliferare şi diferenţiere a celulelor cu originea în creasta neurală, care poate afecta practic orice ţesut sau organ din corpul uman cu excepţia ţesutului nervos periferic, a muşchiului şi a celor două glande, hipofiza şi epifiza.

Boala se transmite autozomal dominant şi are un înalt grad de penetranţă (100%); se consideră că >50% din cazurile diagnosticate sunt mutaţii de novo. Unii părinţi, care se consideră neafectaţi, au în realitate semne clinice minore şi forme uşoare de boală, rămase nediagnosticate. Genele sclerozei tuberoase sunt situate pe doi cromozomi: cromozomul 9 (9q) şi 16 (16p). Gena de pe cromozomul 16 a fost bine identificată, este cunoscută sub numele de TSC2 (tuberous sclerosis complex 2) şi este responsabilă de apariţia a 20% din cazuri.

Clinică. Boala este inclusă în cadrul sindroamelor neurocutanate, denumire care subliniază afectarea a cel puţin două organe, sistemul nervos şi pielea.

Afectarea sistemului nervos este cea mai constantă. Convulsiile sunt manifestarea clinică cea mai întâlnită (93%). Pot debuta din perioada de sugar cu spasme infantile (traseul EEG de hipsaritmie) şi pot evolua ulterior spre epilepsie de tip grand mal, cu manifestări clinice greu de controlat terapeutic. Uneori convulsiile se asociază cu retard mental şi acesta este întâlnit la 65% din cazuri. Dintre bolnavii cu retard mental 100% au şi convulsii, iar dintre cei fără retard mental 69% au convulsii. Toate tipurile de convulsii pot fi întâlnite la aceşti bolnavi, cu excepţia petit mal. Retardul mental este mai probabil dacă convulsiile au debutat înaintea vârstei de 5 ani şi au fost frecvente şi necontrolabile. În cursul evoluţiei pot apărea astrocitoame subependimare cu celule gigante, care se dezvoltă din peretele ventriculilor laterali, care pot dezvolta inclusiv fenomen de hipertensiune intracraniană, prin tulburările de circulaţie ale LCR.

Leziunile cutanate sunt de două tipuri. Unele sunt prezente de la naştere, facilitând diagnosticul precoce şi altele apar în timp, în cursul evoluţiei bolii, complicând tabloul clinic. Plăcile fibroase de la nivelul frunţii sunt prezente de la naştere. Petele acromice sunt şi ele prezente de la naştere; sunt cele mai prevalente semne de ST, dar nu sunt patognomonice (fig. 17.46). Sunt zone hipomelanice, de formă lenticulară, foarte bine delimitate, situate pe fese, coapse, jumătatea inferioară a trunchiului. Prin frecvenţa cu care sunt întâlnite ele sunt markeri importanţi pentru diagnosticul bolii.

[1] Interferonul alfa inhibă angiogeneza la animale de experienţă, acţionând ca un reglator al proliferării vaselor.

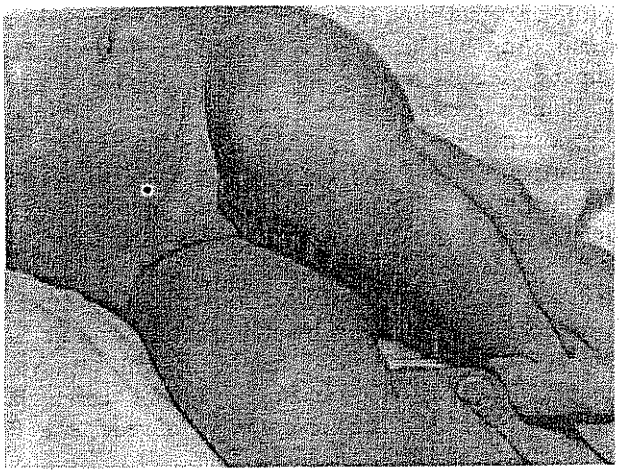


Fig. 17.46 – Scleroză tuberoasă. Pete acromice la nivelul coapselor, copil în vârstă de 1 an şi 5 luni.

Dintre leziunile care apar în cursul evoluţiei bolii citäm angiofibroamele faciale (vechea denumire, incorectă de altfel era cea de adenoame sebacee). Acestea sunt situate pe faţă, la nivelul pomeţilor, sunt formate din noduli de diferite dimensiuni, care au culori care variază între roz şi brun, dar apar după vârsta de 5 ani (fig. 17.47).

Rinichii sunt al treilea organ care determină morbiditatea prin ST. Hamartoamele renale, cunoscute sub numele de angiomiolipoame, se întâlnesc la 80% dintre pacienţi, deşi sunt tumori asimptomatice. Sunt diagnosticate după cel de-al doilea deceniu de viaţă, descoperite întâmplător sau prin cea mai comună complicaţie, sângerare retroperitoneală prin ruptură de anevrism. Tot între manifestările renale se citează chisturi renale, care pot fi asimptomatice sau uneori au dimensiuni mari şi evoluează spre insuficienţă renală.

Plămânii pot fi sediul unui pneumotorax spontan, chilotorax sau al unei limfangiomiomatoze. Se notează blocarea circulaţiei limfatice pulmonare prin ţesutul conjunctiv interstiţial hiperplastic şi fibrele musculare netede perivasculare.

Cordul este afectat prin prezenţa rabdomioamelor întâlnite la peste 80% din copiii cu ST evaluaţi periodic echocardiografic (vezi „Tumori cardiace"). Ca şi precedentele hamartoame, pot fi asimptomatice un timp, dar cele intramurale se pot asocia cu tulburări de ritm severe, iar dacă produc obstrucţii ale tractului de ieşire al ventriculului stâng conduc la apariţia insuficienţei cardiace. Dacă au

Fig. 17.47 – Scleroză tuberoasă. Angiofibroame faciale la un adolescent cu convulsii recurente greu de controlat farmacologic. (Colecţia Clinicii de Pediatrie „Grigore Alexandrescu", Bucureşti.)

debutat intrauterin, fătul va avea hidrops fetal neimun.

Retina este sediul hamartoamelor retiniene care se pot exprima clinic precoce prin reflex alb pupilar, microftalmie, dezlipire de retină.

Numărul hamartoamelor creşte cu vârsta, 6% sunt intracerebrale, unele se malignizează.

Diagnostic. Este uşor în formele clinice în care există 1-2 manifestări patognomonice şi poate fi foarte dificil la vârstele mici. Sugarii pot prezenta ca prim semn sugestiv de diagnostic spasme în flexie cu hipsaritmie şi pete acromice. În tabelul 17.I sunt prezentate semnele clinice patognomonice probabile sau sugestive pentru diagnostic.

Protocolul de investigare şi supraveghere activă a bolnavilor cu ST presupune examen oftalmologic (hamartom de retină), EEG (traseu de tip epileptic), echocardiografie (rabdomiom cardiac), echografie abdominală (angiomiolipom), echografie transfontanelară la sugar (calcifieri intracraniene). Examenul esenţial care permite un diagnostic precoce este CT

TABELUL 17.1

CRITERII DE DIAGNOSTIC POZITIV ÎN SCLEROZA TUBEROASĂ
(după Gomez M. R., modificat)

Organ	*Patognomonic*	*Prezumtiv*	*Suspect*
SNC	Tuberculi corticali, noduli subependimari, astrocitom cu celule gigante		Spasme infantile, convulsii generalizate/ parțiale
Retinl	Hamartom	Hamartom	Depigmentare iris-gene
Piele	Angiofibroame faciale, fibroame ungheale, plăci fibroase pe frunte	Pete albe – „tip confete"	Pete acromice (cel mai important semn prezumtiv)
Rinichi (manifestări tardive)	Angiolipoame multiple		Chisturi Rabdomiom
Cord	Rabdomioame multiple		Rabdomiom
Plămân		Limfangiomiomatoză	Pneumotorax spontan, chilotorax, imagini în „fagure de miere"

– cerebrală – care evidențiază tuberculi ependimari calcifiați, situați în peretele ventriculilor și proeminând în lumenul ventricular, cu aspect patognomonic de flacără de lumânare (fig. 17.48). Se mai pot evidenția prin CT tumori cerebrale (astrocitom) sau hamartoame la nivelul tuturor organelor citate. Supravegherea activă a bolnavilor cu ST impune efectuarea periodică, activă, la intervale de 12 luni a acestui set de investigații care permite diagnosticul precoce, în stadiul asimptomatic, al hamartoamelor care caracterizează această afecțiune. Prezentăm în continuare o suită de imagini aparținând unui caz de scleroză tuberoasă, diagnosticat în clinica noastră la vârsta de 8 luni pentru spasme în flexie cu traseu de tip hipsaritmie, pete acromice, hamartom de retină și tuberculi ependimari calcificați (CT). La vârsta de 5 ani, în cadrul supravegherii active se depistează o tumoră cerebrală asimptomatică care intraoperator se dovedește a fi astrocitom (fig. 17.49 și 17.50).

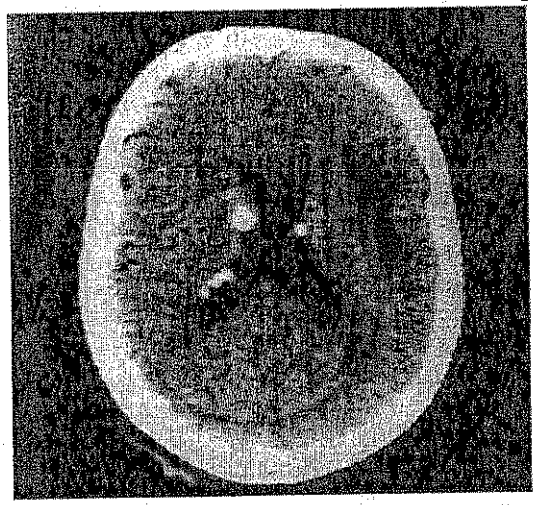


Fig. 17.48 – Scleroză tuberoasă. CT craniană; tuberculi subependimari calcificați, cu aspect tipic de „flacără de lumânare".

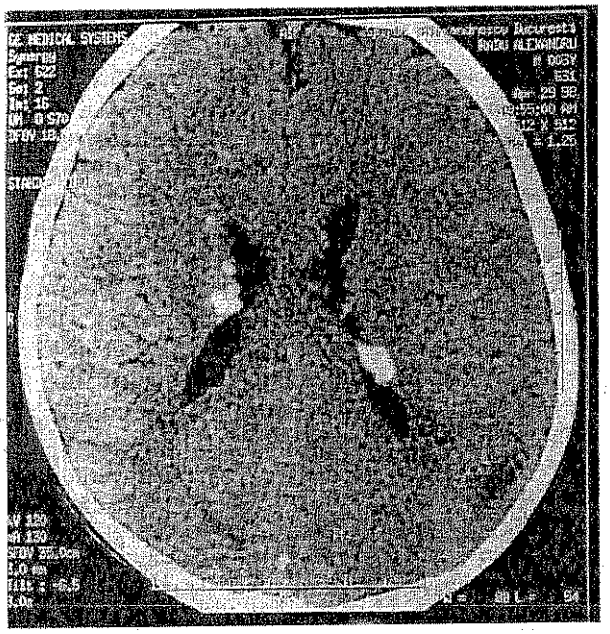


Fig. 17.49 – Scleroză tuberoasă. CT craniană la un sugar în vârstă de 8 luni cu spasme în flexie și pete acromice.

Toți sugarii cu epilepsie care asociază pete acromice, chiar în absența unei anamneze familiale sugestive trebuie evaluați prin CT cerebrală pentru identificarea eventualelor leziuni patognomonice, tuberculii ependimari calcificați.

Tratament. Nu există tratament specific în această boală. Convulsiile se tratează ca și epilepsia, tumorile hamartomatoase se tratează chirurgical.

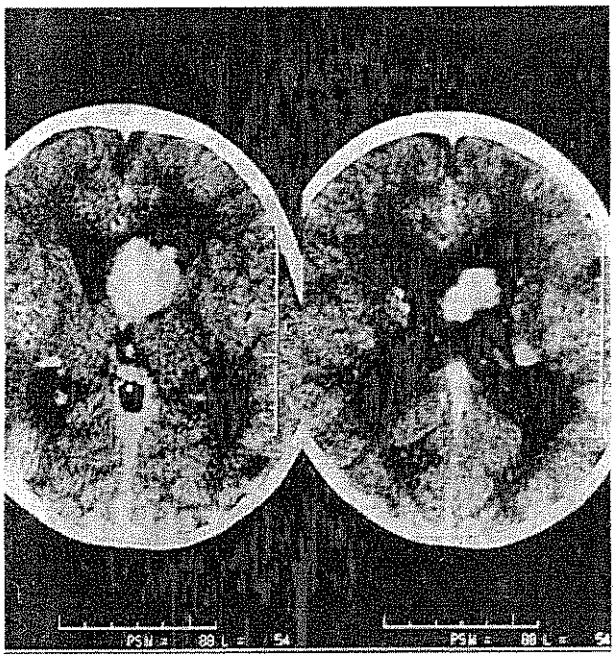


Fig. 17.50 – Scleroză tuberoasă. CT craniană, acelaşi caz ca în fig. 17.49 la vârsta de 5 ani. Se evidenţiază dezvoltarea unei tumori cerebrale (astrocitom). Tumora este asimptomatică clinic şi a fost diagnosticată prin supraveghere activă (CT periodică). Diagnosticul a fost confirmat intraoperator (Neurodiagnostic imagistic, Dr. Tania Butufei, Departamentul CT, Spitalul Clinic de Copii Grigore Alexandrescu, Bucureşti).

Bibliografie

GOMEZ M.R.: Overview of the neurocutaneous syndromes. In Fukayama Y., Suyuki Y., Kamashita S., Casaer P. (eds.): Fetal and Perinatal Neurology. Karger, Basel, 1992, p. 144-153.

JONES K.L.: Smith recognizable patterns of human malformation. W.B. Saunders Co., Philadelphia–London-Toronto, 1988, p. 450-451.

HIDROCEFALIA SUGARULUI ŞI COPILULUI

Alexandru Vladimir Ciurea

Date generale. *Hidrocefalia sugarului* implică o mărime de volum a craniului datorită creşterii cantităţii de LCS şi acumulării sale sub presiune în compartimentele lichidiene, care are drept consecinţă o dilatare a acestor cavităţi pe seama substanţei cerebrale. Pe măsură ce cantitatea de LCS sub presiune creşte în spaţiile intracerebrale creşte şi volumul craniului, în timp ce volumul global al parenchimului cerebral diminuează.

Hidrocefalia copilului implică o creştere de volum, activă a cantităţii de LCS în ventriculii cerebrali, sub presiune, fără mărirea perimetrului cranian deja definitivat.

De la început trebuie să delimităm, din punct de vedere al *mecanismului de producere*, hidrocefalia activă, complet diferită de cea pasivă.

Hidrocefalia activă (LCS sub presiune) este deci un proces activ, cu efect compresiv, lent, continuu, asupra parenchimului cerebral, care treptat îşi reduce volumul, realizându-se în final un aspect de „mantie" cerebrală, comprimată de suprafaţa endocraniului, cu ventriculii cerebrali extrem de dilataţi.

Hidrocefalia pasivă (LCS fără presiune) nu este însă o hidrocefalie consecutivă unei dilataţii ventriculare active, provocată de hipertensiunea intracraniană, doar o dilataţie ventriculară pasivă, deci o consecinţă a unei atrofii cerebrale în care caz LCS vine să umple locul rămas liber (ex vacuo). Această acumulare de LCS este cunoscută sub denumirea de hidrocefalie pasivă şi nu se încadrează în „hidrocefalia sugarului", dilataţia ventriculară (ventriculomegalia) fiind o consecinţă a reducerii parenchimului cerebral care precedă creşterea în volum a LCS. Craniul în acest caz este de dimensiuni normale. Ceea ce este important este că LCS se află sub presiune normală.

Clasificare. Din multitudinea de clasificări prezentăm pe cele mai clare şi mai utilizate:

1. Clasificarea lui Dandy (1918):

– hidrocefalia obstructivă, datorată unui blocaj al căilor de circulaţie a LCS într-un punct oarecare;

– hidrocefalia comunicantă, când căile de circulaţie LCS sunt libere, hidrocefalia se produce prin hipersecreţie sau tulburări de resorbţie a LCS.

2. Clasificarea lui Matson (1965), făcută pe criterii clinice şi importanţă terapeutică, deosebeşte:

– hidrocefalia evolutivă, cu semne progresive, dar fără dovezi de leziuni cerebrale ireversibile;

– hidrocefalia extrem de evolutivă, cu hidrocefalie persistentă de mult timp şi leziuni cerebrale ireversibile, fără perspective de tratament;

– hidrocefalia stabilizată, cu o oprire a evoluţiei, dar care necesită control periodic, deoarece deseori poate deveni din nou evolutivă.

3. Clasificarea lui Carrier (1969):

– hidrocefalia comunicantă;

– hidrocefalia necomunicantă.

Se poate prefera acest din urmă termen în locul hidrocefaliei obstructive întrucât prin hidrocefalia obstructivă se înţelege în mod curent o dispariţie de comunicare între cavităţile intra- şi pericerebrale.

Oricare din clasificările de mai sus se poate folosi în diagnosticul hidrocefaliei, dar este obligatoriu încadrarea într-una din acestea, după existenţa unui arsenal neuroimagistic complet.

Etiopatogenie. *Factorii etiopatogenici* responsabili de producerea hidrocefaliei pot fi grupaţi astfel:

1. Malformaţii congenitale:

a) Disgenezii ale apeductului lui Sylvius, generatoare de hidrocefalie obstructivă.

b) Sindromul Dandy-Walker sau atrezia găurilor lui Magendie şi Luschka însoţită de agenezie de vermis inferior.

c) Malformaţia Arnold-Chiari (MAC).

d) Spina bifida şi hidrocefalia. Trebuie menţionată frecvenţa mare a asociaţiei dintre meningomielocel şi hidrocefalie (70-80%) şi prezenţa deseori a MAC sau a altor malformaţii ale joncţiunii craniovertebrale.

e) Malformaţii osoase localizate la nivelul joncţiunii craniovertebrale (impresiunea bazilară, platibazia, maladia Klippel-Feil, acondroplazia sau polidistrofia lui Hurler).

2. Procese expansive intracraniene:

a) Hidrocefalia obstructivă prin tumori care afectează direct scurgerea de LCS: tumori de ventricul IV; tumori de fosă craniană posterioară; tumori de trunchi cerebral; tumori de arie pineală.

b) Hidrocefalia comunicantă prin papilom de plex coroid (supraproducţie de LCS datorată însăşi tumorii secretante).

3. Procese inflamatorii cerebromeningiene şi parazitare:

a) Ependimita (ependimul în caz de inflamaţie se transformă într-o membrană roşie cu o capacitate mare de producere de LCS). În ependimită, hidrocefalia poate fi:

- comunicantă dacă inflamaţia este limitată la ventriculii laterali;
- obstructivă dacă ea se întinde secundar la apeduct.

b) Meningitele (meningitele duc la aderenţe care împiedică circulaţia LCS). Hidrocefalia este de tip obstructiv.

c) Encefalita toxoplasmică. (Asocierea unei hidrocefalii cu calcificări intracraniene şi corioretinită, care formează triada clasică a toxoplasmozei congenitale.) Hidrocefalia în această situaţie este de tip obstructiv.

4. Hemoragii meningiene. Hemoragiile meningiene prin depuneri fibrinoase produc o leptomeningită fibroadezivă mai ales la baze şi la nivelul şanţurilor emisferelor cerebrale, cu blocarea căilor de resorbţie. Hidrocefalia în această situaţie este de tip obstructiv.

5. Afecţiuni vasculare. Hidrocefalia este de tip obstructiv şi este datorată unei diminuări a resorbţiei LCS prin stază şi hipertensiunea sanguină din sinusurile venoase. Tipuri:

- tromboza de sinus longitudinal superior;
- malformaţia venei cerebrale mari a lui Galen.

6. Hipersecreţie LCS. Hidrocefalia prin hipersecreţie: papiloamele intraventriculare hipersecretante de plex coroid; ingestia de doze masive de vitamina A.

7. Hidrocefalia cu presiune normală („Normal Pressure Hydrocephalus" – NPH). Acest tip de hidrocefalie, considerat cu presiune intraventriculară a LCS-ului normală, a fost descris la adulţi, manifestându-se clinic prin tulburări de echilibru, gatism şi tulburări psihice.

La copil şi adolescent, NPH a fost constatat mult mai rar. Existenţa acestui sindrom este certă, iar denumirile anterioare folosite, de hidrocefalie cronică sau hidrocefalie oprită în evoluţie, relevă tocmai tabloul clinic al NPH (Bret şi Chazal, 1995). Tabloul clinic: retardare psihică; tulburări de echilibru; tulburări de comportament, modificări de personalitate; eventual tulburări sfincteriene.

În toate cazurile, presiunea intraventriculară nu este crescută, dar se impune efectuarea unui drenaj cu valva automată cu presiune scăzută pentru a diminua cantitatea de LCS intracraniană, care poate deveni activă în urma unui traumatism craniocerebral, insolaţie etc.

8. Hidrocefalia de origine nedeterminată. Un număr de hidrocefalii rămân în practică cu etiologie nedeterminată. Trebuie insistat atât anamnestic,

cât şi prin investigaţii pentru a depista cauza acestor hidrocefalii şi a reduce numărul acestora.

Tablou clinic. Acesta poate fi sistematizat astfel:

1. Dimensiunea anormal de mare a neurocraniului (fig. 17.51).

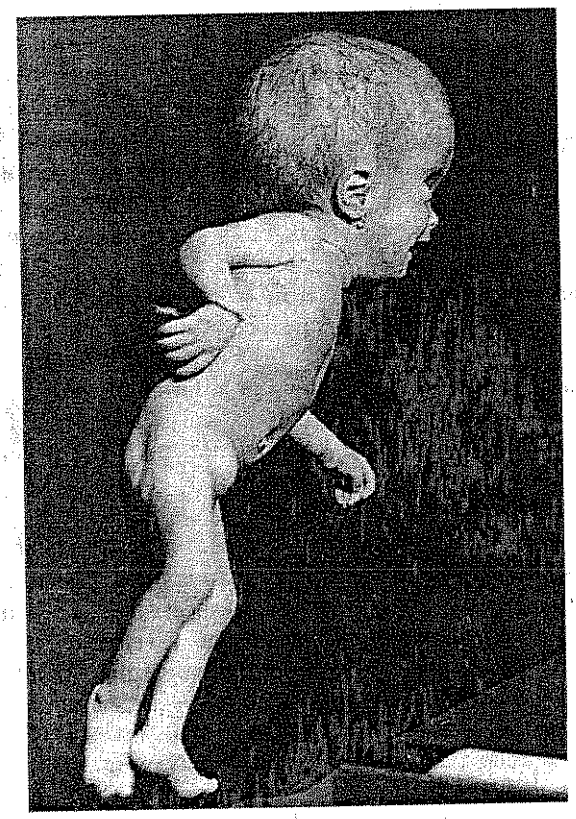


Fig. 17.51 – Aspect clinic într-un caz de hidrocefalie gigantă cu hernie dreaptă (imagine laterală).

2. Bombarea fontanelei anterioare este o expresie a presiunii intracraniene crescute, obligatorie într-o hidrocefalie activă evolutivă. Mai mult, o bombare persistentă a fontanelei la sugar poate fi dovada unei hidrocefalii chiar când dimensiunea perimetrului cranian este în limite normale.

3. Venele scalpului dilatate, evidente, formând o reţea frontotemporală.

4. Datorită măririi neurocraniului, viscerocraniul apare de dimensiuni scăzute.

5. Globii oculari dispuşi în jos, cu irisul şi pupila parţial acoperite de pleoapa inferioară, rămânând vizibilă numai jumătatea lor superioară (fenomenul cunoscut sub denumirea de privire în „apus de soare").

6. La palpare: se percep suturile craniene desfăcute; fontanela anterioară ajunge la 8-10 cm şi chiar mai mare, este bombată şi nu colabează cu mişcările respiratorii nici în poziţie verticală.

7. Retard psihomotor.

8. Stare de agitaţie psihomotorie (datorită presiunii LCS).

9. Formele evolutive (stadiile III-IV) sunt marcate de: mişcările spontane încetinite; spasticitate a membrelor inferioare; Babinski bilateral; paralizii oculare; modificări de fund de ochi, până la atrofie optică completă cu absenţa reflexelor pupilare şi cecitate; stare de somnolenţă, care treptat evoluează spre comă.

Referitor la tabloul clinic al hidrocefaliei la *copil,* acesta implică întreaga simptomatologie de mai sus cu excepţia elementelor realizate prin existenţa bombării fontanelei anterioare şi a suturilor craniene larg disjuncte.

Investigaţii paraclinice. În hidrocefalia sugarului şi a copilului acestea sunt multiple, deseori la îndemâna oricărui serviciu de pediatrie.

1. Urmărirea *diagramei de creştere a craniului şi de închidere a fontanelei anterioare.* Metoda cea mai simplă şi în acelaşi timp inofensivă este măsurarea perimetrului cranian şi a fontanelei anterioare. Ritmul de creştere a perimetrului cranian în mod normal este: de 2 cm pe lună în primele 3 luni; de 1 cm între 4 şi 6 luni şi de 1 cm la două luni în următoarele 6 luni.

2. *Echografia* prin fontanela anterioară poate da în hidrocefalie indicaţii importante pentru evaluarea mărimii ventriculare şi a grosimii mantiei cerebrale (fig. 17.52).

3. *Radiografia simplă a craniului* ne poate furniza date privind întărirea diagnosticului de hidrocefalie, orientând uneori spre natura şi evoluţia ei. Radiografia craniului arată în hidrocefalia congenitală un craniu cu aspect de balon, cu contururi rotunjite, cu o disproporţie exagerată între mărimea craniului şi masivul facial, cu fontanela anterioară larg deschisă.

4. *CT-scan* – investigaţie majoră, practic neinvazivă, cu relevarea aspectului caracteristic cerebroventricular şi stabilirea gradului şi cauzei hidrocefaliei. Considerăm că CT-scan este investigaţia princeps în hidrocefalia sugarului şi copilului şi, pentru susţinerea unui asemenea diagnostic, examenul CT-scan este obligatoriu (fig. 17.53).

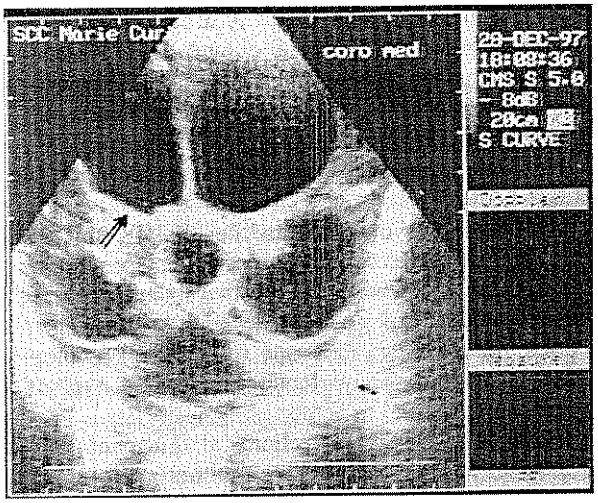


Fig. 17.52 – Echografie prin fontanela anterioară (Spitalul Clinic „S.M. Curie"): hidrocefalie; se poate evalua mărimea ventriculară şi grosimea mantiei cerebrale.

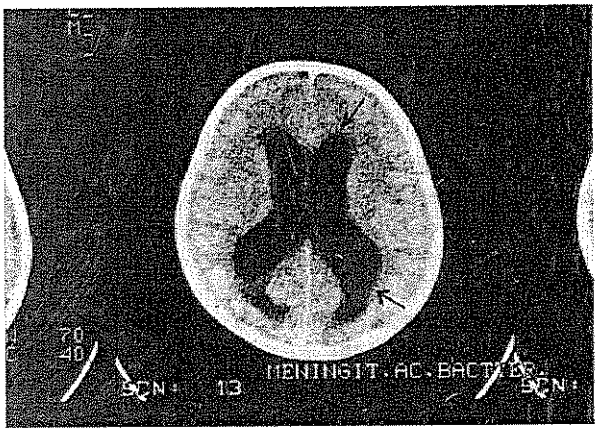


Fig. 17.53 – CT-scan – hidrocefalie gradul II/III, evolutivă, în care se constată comprimarea parenchimului cerebral postmeningită acută bacteriană.

De asemenea, prin CT-scan se poate evidenţia fenomenul de edem periventricular („perilucency") care dovedeşte cert acumularea de LCS în parenchimul nervos, ceea ce a fost încadrat sub denumirea de edem hidrocefalic (Milhorat, 1992). Apariţia pe CT-scan a edemului hidrocefalic relevă tocmai afectarea marcată a parenchimului şi impune de urgenţă efectuarea unui procedeu de drenaj LCS.

Pe baza CT-scan se poate face o delimitare netă a stadiilor hidrocefaliei, cunoscându-se indicele Evans (1942): distanţa interventriculară extremă, pe secţiune orizontală, reprezintă 1/3 din distanţa interparietală. Indicele Evans este considerat normal la sub 0,30.

Există 4 grade de hidrocefalie determinate pe CT-scan după indicele Evans (Choudhury, 1995):

– gradul I (hidrocefalie minoră), indice 0,26-0,40;
– gradul II (hidrocefalie medie), indice 0,41-0,60;
– gradul III (hidrocefalie severă), indice 0,61-0,90;
– gradul IV (hidrocefalie extremă), indice 0,91-1.

5. *RMN* (rezonanţa magnetică nucleară) – investigaţie majoră în afecţiunile SNC, cu valoare certă în hidrocefalie, dar neobligatorie în condiţiile efectuării CT-scan. Considerăm RMN extrem de valoros, dar condiţiile tehnice de efectuare la sugar rămân destul de dificile (anestezie generală). Avantajele RMN sunt majore în descoperirea de malformaţii concomitente, care produc hidrocefalie obstructivă.

Diagnostic diferenţial. Principalele afecţiuni care intră în discuţia diagnosticului diferenţial sunt:

1. Macrocefalia congenitală, cel mai adesea familială, fără caracter patologic, neevolutivă, cu ventriculi de dimensiuni normale.

2. Rahitismul florid în care neurocraniul este într-adevăr mare, dar forma mai mult pătrată, cu bose frontale şi deseori excrescenţe periostale; fontanela anterioară nu este în tensiune şi evoluţia în timp infirmă diagnosticul; CT-scan este revelator.

3. Revărsatele subdurale ale sugarului, însoţite de macrocefalie, cu bombarea fontanelei anterioare; diferenţierea se efectuează pe baza investigaţiilor paraclinice (CT-scan, eventual RMN) (fig. 17.54).

4. Chisturile arahnoidiene congenitale, de multe ori asimptomatice sau descoperite incidental. În urma unui traumatism craniocerebral, expuneri prelungite la soare, sindrom de deshidratare, ele pot deveni manifeste clinic prin cefalee, vărsături, crize epileptice, modificări de fund de ochi. Desigur că examenul CT-scan va tranşa în mod clar diagnosticul.

5. Hidranencefalia nu trebuie confundată cu o formă severă de hidrocefalie. În hidrocefalia severă (stadiul IV), ventriculii pot fi destinşi la maximum, dar totuşi rămâne o mantie cerebrală între ependim şi leptomeninge. În hidranencefalie, pe baza CT-scan (fig. 17.55): nu există mantie cerebrală în zonele corespunzând lobilor frontali, parietali şi pe faţa convexă a lobilor temporali şi occipitali, adică în teritoriile de distribuire a arterelor cerebrale anterioare şi medii; se vizualizează doar trunchiul cere-

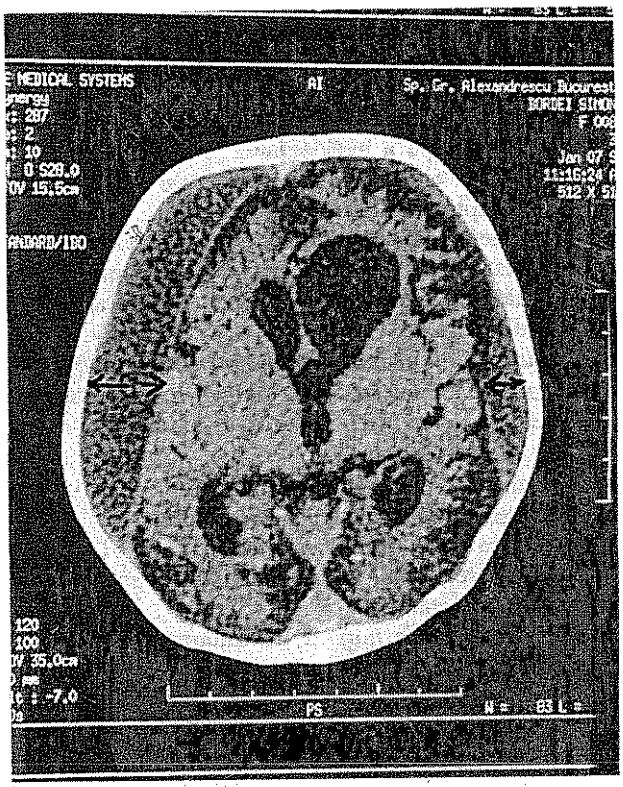


Fig. 17.54 – CT-scan: revărsate subdurale bilaterale însoţite de macrocefalie (CT – Spitalul Clinic Gr. Alexandrescu).

bral; nu are indicaţie operatorie, întrucât elementul de structură al telencefalului este absent, supravieţuirea se realizează doar prin trunchiul cerebral.

Evoluţie. Hidrocefalia sugarului şi copilului din punct de vedere evolutiv poate fi încadrată în patru stadii clinice perfect superpozabile datelor obţinute prin CT-scan, şi anume:

Stadiul I, în care craniul este de mărime normală, deşi sistemul ventricular este dilatat. În acest caz, există o presiune a LCS crescută, fără ca atrofia cerebrală să se fi instalat, presiunea transmiţându-se pereţilor craniului; acest stadiu poate să rămână staţionar sau poate progresa către stadiile ulterioare. Indicaţie terapeutică: urmărire clinică şi CT-scan.

Stadiile al II-lea şi al III-lea, în care apare o dilataţie a cutiei osteomembranoase drept compensare a creşterii presiunii LCS cu aspect clinic tipic de hidrocefalie. În aceste stadii există deja o diminuare a substanţei cerebrale prin presiune; totuşi, mantia cerebrală se păstrează încă destul de bine.

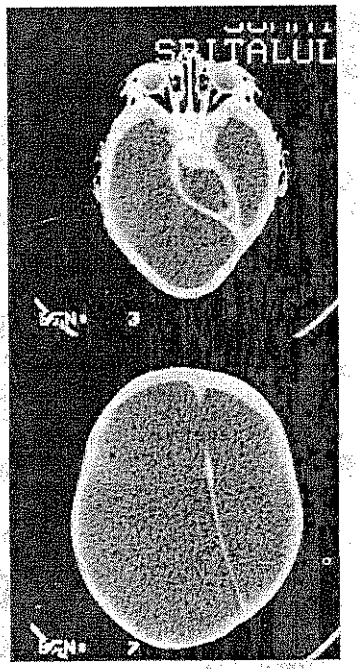


Fig. 17.55 – CT-scan – hidranencefalie (în care se constată absenţa telencefalului în totalitate).

Indicaţie terapeutică: procedeu de drenaj LCS. Nu toate hidrocefaliile evolutive ajung în stadiul al IV-lea. Ele se pot stabiliza spontan.

Stadiul al IV-lea, când, din cauza creşterii progresive a tensiunii LCS şi a acumulării sale în cantitate mare, se produce o oprire în creşterea ţesutului nervos, iar cel existent este supus unei distrucţii din ce în ce mai rapide; mantia cerebrală, reducându-se progresiv, devine papiracee. În acest stadiu hipertonia generalizată este aproape totdeauna prezentă. Această evoluţie nu este însă obligatorie. Indicaţie terapeutică: procedeu de drenaj LCS în funcţie de starea clinică, neurologică, oftalmologică şi modificările constatate pe CT-scan sau RMN (fig. 17.56).

Hidrocefalia stabilizată (neevolutivă). Acest tip de hidrocefalie se poate decompensa la: traumatism craniocerebral; efort; insolaţie; boală intercurentă; puncţie lombară.

Hidrocefalia severă (în stadiul IV). Copilul decedează în primele 6-12 luni prin insuficienţă cardiorespiratorie, datorită compresiunii trunchiului cerebral.

Evoluţia la hidrocefalii trataţi operator (stadiile II-III): rezultatele postoperatorii trebuie urmărite în timp, neurologic, oftalmologic, psihiatric şi desigur

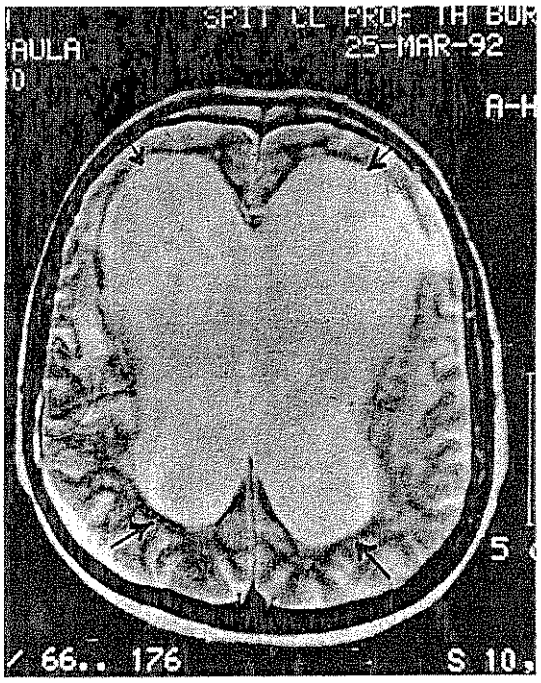


Fig. 17.56 – RMN (imagine antero-posterioară) – hidrocefalie gradul IV, în care se constată comprimarea marcată a parenchimului cerebral, redus la o mantie cerebrală (Unitatea Spitalului Clinic „Panduri").

prin CT-scan repetate. Odată cu reducerea presiunii LCS asupra parenchimului nervos, are loc o îmbunătăţire evidentă a tuturor funcţiilor SNC. Această îmbunătăţire trebuie menţinută continuu, urmărindu-se funcţionalitatea sistemului de drenaj şi rezolvarea tuturor complicaţiilor mecanice şi septice apărute. În aceste condiţii, evaluarea exactă a prognosticului funcţional, al hidrocefalilor trataţi se poate efectua numai după 10-15 ani de la aplicarea drenajului LCS.

Prognostic. În hidrocefalia sugarului şi copilului prognosticul trebuie diferenţiat în mod cert în vital şi funcţional.

1. Prognosticul *vital* al hidrocefaliei active, evolutivă, depinde de: starea de nutriţie; afecţiuni intercurente repetate; infecţii ale sistemului nervos, stare septicemică, alte infecţii grave (bronhopneumonie, endocardită acută etc.); prematuritate; traumatisme craniocerebrale grave; alte afecţiuni organice sau metabolice; stadiul evolutiv al hidrocefaliei (gradul IV – prognostic vital sever).

2. Prognosticul *funcţional* (intelectual, funcţii cognitive, IQ, deficit focal neurologic, afectarea nervilor cranieni) al hidrocefaliei active, evolutivă, depinde de: timpul scurs de la debut la diagnostic; distrucţia parenchimului cerebral; sindromul de hipertensiune intracraniană; afectarea funcţiei vizuale; stadiul de evoluţie a hidrocefaliei; timpul scurs până la intervenţia chirurgicală; intervenţie chirurgicală corectă, adaptată stadiului hidrocefaliei.

Tratament. Tratamentul hidrocefaliei este extrem de disputat. Trebuie să defalcăm hidrocefalia comunicantă de cea obstructivă întrucât tratamentele trebuie diferenţiate.

I. Hidrocefalia activă, evolutivă, a sugarului beneficiază numai de tratament chirurgical. Tratamentele medicale sunt ineficiente sau cu acţiune foarte limitată şi temporară.

Tratamentul chirurgical urmăreşte:
– îndepărtarea cauzelor hidrocefaliei;
– oprirea evoluţiei hidrocefaliei;
– asigurarea unui viitor funcţional pentru copil, familie şi societate.

Contraindicaţiile majore de tratament chirurgical sunt:
– semne de atingere neurologică gravă (comă profundă, cecitate);
– malformaţii congenitale concomitente;
– valoarea albuminei din LCS depăşeşte 1 g/l (se poate aplica drenaj unişunt, în care valva automată nu se obstruează);
– mantia cerebrală are sub 1 cm grosime (stadiul IV);
– perimetrul cranian depăşeşte 60 cm;
– distrofie accentuată sau stare generală alterată;
– infecţii grave ale sistemului nervos (meningită, encefalită, ventriculită – bacteriene sau bacilare), sau generale (bronhopneumonie, stare septicemică).

Reducerea presiunii intraventriculare a LCS din hidrocefalie se efectuează prin trei tipuri de operaţii:

A. Procedeele de a diminua secreţia LCS (rezecţia sau coagularea plexurilor coroide din ventriculii laterali – procedee periculoase şi însoţite de mortalitate şi morbiditate crescute).

B. Procedeele de drenaj intracranian sunt:

1. Perforarea lamei supraoptice pentru ventriculostomia III.

2. Ventriculocisternostomia posterioară (Torkildsen, 1939).

3. Ventriculocisternostomia endoscopică.

4. Ventriculostomia ventriculului III posterioară endoscopică, cu deschiderea apeductului Sylvius;

operaţie posibilă în condiţiile aparaturii adecvate moderne; operaţia are complicaţii minime, cu eficienţă majoră, deci este recomandată în condiţiile neuroimagisticii şi endoscopiei actuale.

C. Procedeele de drenaj extracranian al LCS ventricular (fig. 17.57).

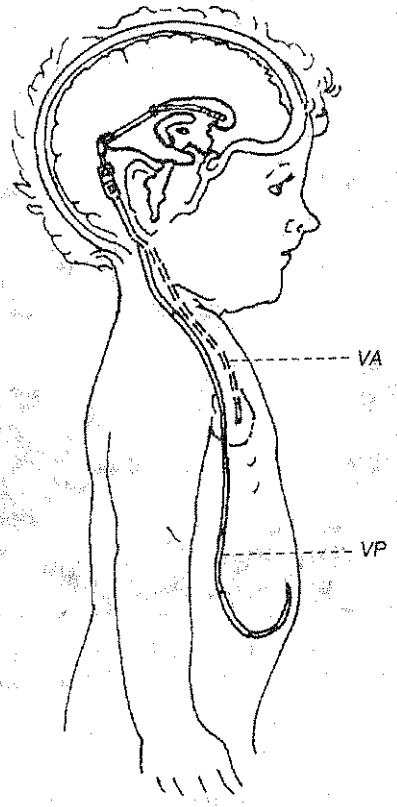


Fig. 17.57 – Prezentarea schematică a drenajelor ventriculoatriale (VA) şi ventriculoperitoneale (VP).

Ca loc de drenare se utilizează diferite cavităţi, organe sau sisteme prin intermediul unor tuburi şi valve. Amintim ca variante posibile: drenajul ventriculoureteral; drenajul ventriculopleural; drenajul lomboperitoneal (LP). Acest ultim drenaj a fost imaginat în hidrocefaliile comunicante, în deversarea LCS direct în peritoneu, pe o cale mult mai scurtă (Chumas şi colab., 1993). Principalele complicaţii sunt cele mecanice: hiperlordoza, scolioza, fenomenul de herniere a amigdalelor cerebeloase.

Dintre drenajele utilizate, două sunt cele cu maximă folosinţă:

1. *Drenajul ventriculocardiac (VC).* Drenajul LCS ventricular în sângele venos este destul de fiziologic, LCS în exces câştigând mediul căruia în mod normal i-a fost destinat. Tratamentul hidrocefaliei a fost îmbunătăţit odată cu fabricarea valvelor automate de drenaj (Nulsen şi Spitz, 1952). Aceste valve automate tip Holter-Codman, Hakim, Pudenz, Denver, Neurone, Heyer-Schulte, Chabra etc. asigură o protecţie împotriva refluxului sanguin ca şi împotriva decompresiunii ventriculare rapide.

Avantajele drenajului VC constau în: tehnică chirurgicală simplă, traumă chirurgicală relativ minoră, adaptabilitate bună la sugari, toleranţă bună, nu apar pierderi de apă şi electroliţi, se poate controla radiologic, reintervenţia chirurgicală fiind relativ simplă.

Procedeul operator cuprinde aplicarea a trei elemente: cateter intraventricular cu luarea presiunii LCS intraventricular (PIV); valvă automată, adaptată la cateter, cu scală de presiune înaltă-medie-joasă sau chiar cu scală mult mai largă, perfect adaptabilă la presiunea intraventriculară – PIV; cateter intraatrial (adaptat prin vena facială, via vena jugulară internă, în atriul drept), conectat la valva automată.

Complicaţiile drenajului VC sunt redutabile şi pot fi: mecanice şi infecţioase.

Complicaţiile mecanice: blocajul tubulaturii şi al valvei, tubulatura devine prea scurtă prin creşterea copilului, prezenţa aerului în valva sau tubulatura care împiedică circulaţia LCS, deconectarea tubulaturii.

Complicaţiile infecţioase sunt majore: infecţii ale sistemului nervos (meningită, ventriculită); infecţii cardiopulmonare (endocardită bacteriană, bronhopneumonie); infecţii la distanţă (glomerulonefrita de şunt, complicaţii tromboembolice); stare septicemică.

Ţinând seama de aceste complicaţii infecţioase redutabile, cu multiple determinări septice, s-a trecut treptat la drenajul ventriculoperitoneal (VP), acceptat unanim în ultimii 20 ani şi recomandat internaţional (Gjerris şi Snorrason, 1992).

2. *Drenajul ventriculoperitoneal (VP).* Acest drenaj LCS implică multiple avantaje: tehnica operatorie, cu aplicare chiar în prima săptămână de viaţă; posibilitatea de revizuire rapidă în caz de complicaţii mecanice; complicaţiile infecţioase sunt mult mai reduse decât în drenajul VC şi cu posibilităţi terapeutice mai eficiente (fig. 17.58).

Este un procedeu operator de rutină în neurochirurgia pediatrică, constând în conectarea sistemu-

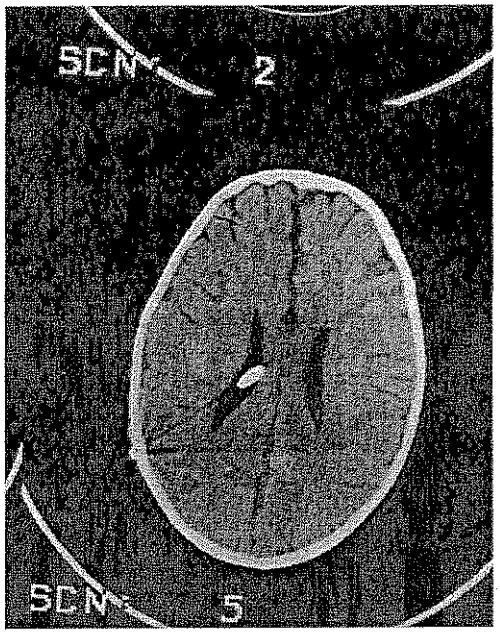


Fig. 17.58 – CT-scan – hidrocefalie la care s-a aplicat drenaj ventriculoperitoneal eficient.

lui ventricular cerebral cu peritoneul, prin: cateter intraventricular cu luarea presiunii LCS intraventricular (PIV); valvă automată (menţionăm dintre multiplele valve – Holter-Codman; Hakim; Neurone; Heyer-Schulte; Pudenz) conectată la cateterul ventricular şi la cateterul distal, cu scală de presiune înaltă-medie-joasă sau chiar cu scală mult mai largă, perfect adaptabilă la presiunea intraventriculară – PIV; piesă intermediară (conector – posibil din material plastic, pentru posibilitatea efectuării oricând a unui RMN); cateter intraperitoneal (aproximativ 30 cm, permiţându-se alunecarea acestuia odată cu creşterea copilului); cateterele uzitate sunt siliconate, perfect tolerate de organism (fig. 17.59).

Complicaţiile drenajelor VP sunt frecvente, fiind dominate de cele mecanice.

Complicaţiile mecanice, după datele statistice, sunt constatate în peste 70% din cazuri, fiind posibile două revizuiri de tubulatură de drenaj pentru complicaţii mecanice până la pubertate (Hirsh, 1992). Principalele complicaţii mecanice includ: disconexiunea tubulaturii de drenaj, posibilă cu creşterea copilului; îndepărtarea tubulaturii din peritoneu; îndepărtarea tubulaturii din ventriculul cerebral;

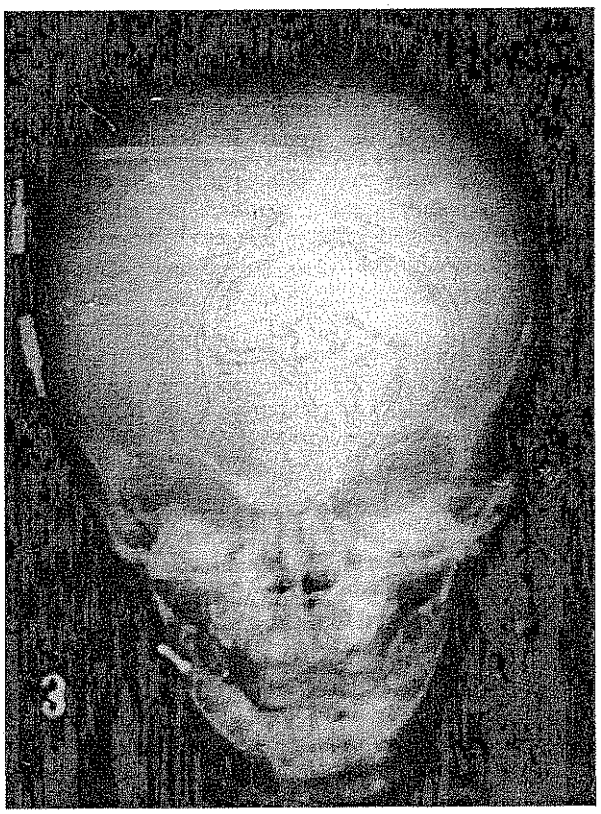


Fig. 17.59 – Radiografie craniu: imagine antero-posterioară: se constată aplicarea unui procedeu de drenaj ventriculoperitoneal cu valvă automată.

disconexiuni la nivelul conectoarelor sau dintre tubulatură şi valvă automată.

Diagnosticul radiologic, CT-scan şi echografia abdominală se impun pentru evaluarea corectă a drenajelor VP şi a complicaţiilor mecanice ale acestora (Harwood-Nash, 1982).

Complicaţiile infecţioase sunt în procent mult mai mic decât în cazul drenajului VC (Hirsh, 1992). Ele constau în: infecţii ale sistemului nervos (meningite, ventriculite); infecţii abdominale (peritonite, chisturi abdominale septice).

Protocolul de tratament al complicaţiilor infecţioase este deosebit de strict şi complex: sistemul de drenaj trebuie înlocuit în totalitate; trecere temporară la drenaj LCS extern; repunerea drenajului VP, de partea opusă, după obţinerea de trei culturi din LCS sterile (Khanna şi colab., 1995).

Alte complicaţii frecvente ale drenajelor VP: revărsate subdurale bilaterale; închiderea prematură a suturilor craniene; „slit-ventricle syndrome" (ventriculi mici, pe linia mediană); sindrom de „overdrainage".

Corectarea acestor complicaţii se face prin: verificarea presiunii intracraniene cu adaptarea la valvele automate corespunzătoare; valve automate mult mai complexe: Orbis-Sigma, cu presiune reglabilă, în funcţie de presiunea LCS; valve automate cu presiune reglabilă din exterior, cu magnet, tip Sophysa.

Evaluarea cazurilor operate este obligatorie pentru: aprecierea funcţionării sistemului de drenaj VP; decomprimarea parenchimului cerebral; funcţionalitatea sistemului nervos (IQ).

Posibilităţile de realizare în primii trei ani postoperator înclud următorul protocol (Ciurea, 1998): control neurologic, neuropsihic şi oftalmologic la 2 luni; CT-scan cerebral şi echografie abdominală, la 3 luni (fig. 17.60).

În următorii trei ani postoperator protocolul implică întreaga evaluare să fie efectuată obligatoriu în funcţie de evoluţie (control neurologic, neuropsihic şi oftalmologic la 6 luni; CT-scan cerebral şi echografie abdominală la 4 luni).

După 6 ani postoperator protocolul implică o evaluare completă anual (control neurologic, neuropsihic şi oftalmologic la 1 an; CT-scan cerebral şi echografie abdominală, la 1 an) (fig. 17.61).

Orice modificare clinică neuropsihică, oftalmologică trebuie imediat evaluată corect şi completată de un examen CT-scan. De asemenea, controlul postoperator (inclusiv CT-scan) este obligatoriu în cazul posibilelor decompensări ale hidrocefaliei prin: insolaţie; infecţii intercurente; traumatisme craniocerebrale; chirurgia abdominală.

II. Hidrocefalia simptomatică, obstructivă a sugarului şi copilului beneficiază numai de tratament chirurgical. Tratamentul trebuie orientat în două direcţii:

1. *Scăderea presiunii intracraniene,* printr-un procedeu de drenare LCS (oricare amintit mai sus). În cadrul acestui tratament, în lipsa unui drenaj cu valvă automată, se poate utiliza procedeul de „drenaj unişunt". Complicaţia majoră a unui asemenea drenaj este apariţia unui hematom extradural sau revărsat subdural prin overdrainage (obligativitatea CT-scan de control). Acest procedeu operator se poate folosi

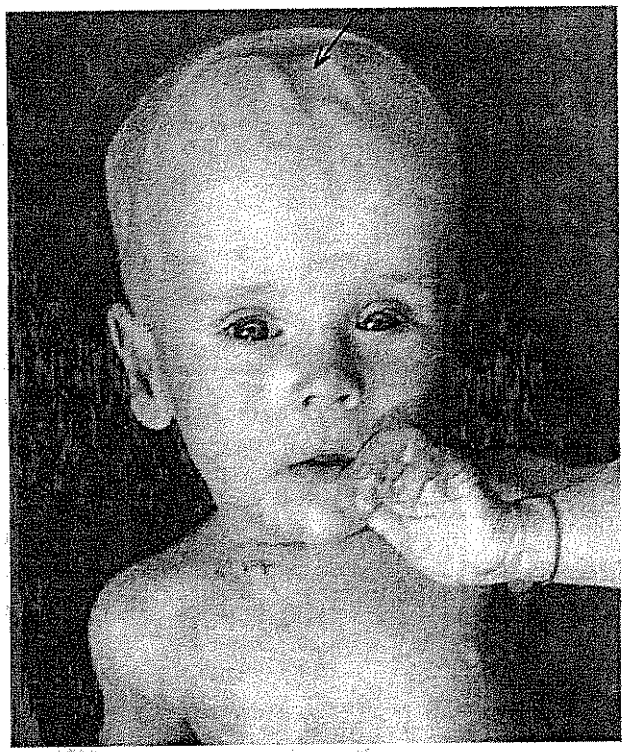


Fig. 17.60 – Aspectul unui sugar, de 6 luni, după aplicarea unui drenaj ventriculoperitoneal eficient; se constată colabarea fontanelei anterioare.

numai în hidrocefaliile obstructive, fiind vital pentru scăderea presiunii intracraniene produse de procese expansive intracraniene (Ciurea şi colab., 1998).

2. *Scăderea presiunii intracraniene,* printr-un procedeu de drenare LCS în exterior – aceasta se efectuează printr-un sistem standardizat cu evaluarea presiunii intraventriculare şi colectarea LCS; sistemul funcţionează 48-72 ore, după care se trece la sancţiunea chirurgicală majoră pentru hidrocefalia obstructivă (menţinerea sistemului peste 72 ore pretează la posibile infecţii).

Tratamentul etiopatogenic se adresează cauzei hidrocefaliei obstructive (leziuni tumorale, malformative, vasculare etc.).

Concluzii. Hidrocefalia sugarului şi copilului reprezintă în continuare o problemă de răscruce în patologia pediatrică generală şi de asemenea în neurochirurgie. Multiplele probleme clinice, diagnostice şi mai ales terapeutice pun pe primul plan rezolvarea uneori urgentă a acestor cazuri cu hidrocefalie congenitală sau obstructivă. Cu toate eforturile făcute, nu s-a putut realiza încă un tratament ideal al

Fig. 17.61 – Aspectul unui copil la 7 ani de la aplicarea unui drenaj ventriculoperitoneal.

hidrocefaliei sugarului şi copilului mic. Procedeul care domină terapeutica acestor afecţiuni este drenajul VP, cu menţiunea că valvele standard automate rămân la un preţ relativ ridicat (în medie 600 USD), dar folosirea acestora este realmente vitală în scăderea presiunii intracraniene şi salvarea parenchimului cerebral, comprimat de LCS în presiune. În aceste condiţii, expuse mai sus, discuţia raportului cost-beneficiu nu îşi mai are rost.

Referitor la drenajul VP: nu s-a reuşit confecţionarea unui mecanism de drenare a LCS, cu complicaţii minime, adaptabil continuu la presiunea variabilă a acestuia. S-au introdus o serie de structuri accesorii (rezervor pentru prelevare de LCS, pompa de încercare a funcţionării drenajului, dispozitiv „on-off" adaptabil la fenomenul de „over-drainage", dispozitiv anti-sifon, cu efect major în oprirea reîntoarcerii LCS drenat, filtru „Millipore" pentru oprirea celulelor tumorale) adăugate treptat la sistemul de drenaj iniţial, având funcţii complexe în dinamica scurgerii LCS, dar au produs multiple complicaţii mecanice (Tokoro şi Chiba, 1991). Menţionăm că valvele moderne extrem de sofisticate cu presiune reglabilă, de tip Orbis-Sigma, ajung la un preţ exorbitant (aprox. 2 000 USD).

Referitor la complicaţiile septice, toate datele din literatură arată că tratamentul unei asemenea complicaţii are un cost exorbitant, ridicându-se uneori până la 30 000 USD, deci în valoare de 50 drenaje VP de novo (Liptac şi colab., 1985; Aschoff şi colab., 1997). În aceste condiţii trebuie făcute eforturi majore pentru evitarea complicaţiilor septice ale drenajelor VP.

Bibliografie

ASCHOFF A., KREMER P., BENESCH C.: The costs of shunting - Myths and reality. International Society of Pediatric Neurosurgeons. XXVth Annual Congress, Verona, 13-18.09, 1997.

BRET P., CHAZAL J.: Chronic („normal pressure") hydrocephalus in childhood and adolescence, a review of 16 cases and reappraisal of the syndrome. Child's Nerv. Syst. 1995; 11:687-691.

CARRIER H.: L'hydrocepahlie non tumorale de l'enfant. Thése, Lyon, 1969.

CHOUDHURY A.R.: Infantile Hydrocephalus: management using CT assessment. Child's Nerv. Syst. 1995; 11:220-226.

CHUMAS P.D., KULKARNI A.V., DRAKE J.M., HOFFMAN H.J., HUMPHREYS R.P., RUTKA J.T.: Lumboperitoneal shunting: a retrospective study in the pediatric population. Neurosurgery 1993; 3:376-83.

CIUREA A.V.: Hidrocefalia sugarului şi a copilului mic. In Constantinovici A., Ciurea A.V. (eds.): Ghid practic de Neurochirurgie. Edit. Medicală, 1998, p. 468-480.

CIUREA A.V., STAMATE M., NUTEANU L., MARIANA RĂDULESCU: Hidrocefalia sugarului şi copilului. Rev. Rom. Pediatr. 1998; 47(3):222-232.

DANDY W.E.: Extirpation of the choroid plexus of the lateral ventricles in communicating hydrocephalus. Ann. Surg. 1918; 68:569-570.

EVANS W.A.: An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. Arch. Neurol. Psychiatr. 1942; 47:931-937.

GJERRIS F., SNORRASON E.: The history of hydrocephalus. J. Hist. Neurosci. 1992; 1:285-312.

HARWOOD-NASH D.C.: Radiology of shunt complications in childhood hydrocephalus. Monogr. Neural Sci. 1982; 8:26-33.

HIRSH J.F.: Surgery of hydrocephalus: past, present and future. Acta Neurochir. (Wien) 1992; 116:155-160.

KHANNA R.K., ROSENBLUM M.L., ROCK J.P., MALIK G.M.: Prolonged external ventricular drainage with percutaneous long-tunnel ventriculostomies. J. Neurosurg. 1995; 83:791-794.

LIPTAK G.S., McDONALD J.V.: Ventriculoperitoneal shunts in children: Factors affecting shunt survival. Pediatr. Neurosci. 1985; 12:289-293.
MATSON D.D.: A new operation for the treatment of communicating hydrocephalus. Report of a case secondary to generalized meningitis. J. Neurosurg. 1949; 6:238-247.
MATSON D.D.: Hydrocephalus. Clin. Neurosurg. 1965; 13: 324.
MILHORAT Th.: Classification of the cerebral edemas with reference to hydrocephalus and pseudomotor cerebri. Child's Nerv. Syst. 1992; 8:301-306.
NULSEN S.E., SPITZ E.B.: Treatment of hydrocephalus by direct heart shunt from ventricle to jugular vein. Surg. Forum 1952; 2:399.
TOKORO K., CHIBA Y.: Optimum position for an antisiphon device in a cerebrospinal fluid shunt system. Neurosurgery 1991; 29:519-25.
TORKILDSEN A.: New palliative operation in cases of inoperante occlusion of Sylvian aqueduct. Acta Chir. Scand. 1939; 82:117-123.

HIPERTENSIUNEA INTRACRANIANĂ

Alexandru Vladimir Ciurea

Definiţie şi încadrare. Hipertensiunea intracraniană (HIC) este un complex simptomatic care apare ca urmare a creşterii volumului conţinutului intracranian peste limitele de toleranţă ale cutiei craniene.

HIC reprezintă un dezechilibru anatomofiziologic între conţinutul intracranian şi conţinător (cutia craniană), dezechilibru evidenţiat prin multiple semne clinice şi date paraclinice, ceea ce formează un tablou unitar. HIC apare în general în procese expansive intracraniene, în principal tumori cerebrale, precum şi în cursul evoluţiei aproape a tuturor afecţiunilor extra- sau intracraniene care produc o creştere a volumului encefalului (sindromul pseudotumoral cerebral; HIC benignă). Există şi posibilitatea de apariţie a HIC în cazul craniostenozelor, producându-se un dezechilibru major între dezvoltarea encefalică şi cutia craniană rămasă practic cu suturile închise.

Particularităţile de structură şi dinamică ale conţinutului şi conţinătorului sunt determinante în producerea HIC. Conţinătorul este reprezentat de neurocraniu şi dura mater, cu posibilităţile de compensare fiziologice existente numai la copil, prin faptul că fontanelele se închid până la vârsta de doi ani, iar suturile mult mai târziu (sutura coronară la 15-20 ani, sagitală la 20-25 ani, lambdoida la 30-40 ani). Conţinutul intracranian este format din trei elemente: parenchim cerebral (elementul principal), LCS (140 ml la adult), conţinut sanguin, care se condiţionează reciproc, fiziologic. Echilibrul dintre aceste trei componente intracraniene, pe de o parte, şi dintre acestea şi conţinător, pe de altă parte, condiţionează presiunea intracraniană, a cărei valoare medie la adult este în clinostatism de 80-150 mmH_2O. Modificarea de volum a unuia din aceste trei elemente va duce, din cauza raportului conţinut-conţinător, la un efect opus egal din partea celorlalte componente, fenomen descris de Monro (1783) şi Kellie (1824). În condiţii patologice se realizează un cerc vicios, prin ruperea acestui echilibru intracranian a cărui urmare este sindromul de HIC (Miller şi Adams, 1993).

Patogenie. În explicarea mecanismelor producerii şi dezvoltării sindromului de HIC au fost implicaţi patru factori ce pot interveni separat sau simultan, şi anume:

a) *Volumul procesului expansiv intracranian* acţionează, pe de o parte, prin compresia şi deplasarea substanţei cerebrale, iar, pe de altă parte, prin reducerea treptată a capacităţii de compensare a cutiei craniene (fig. 17.62). Rezultă că volumul procesului expansiv este determinant în producerea HIC, dar momentul apariţiei acestui sindrom depinde de o serie de particularităţi ca: situaţia procesului expansiv (la cele superficiale, HIC apare mai tardiv decât la cele profunde), evoluţia procesului expansiv (cele cu evoluţie rapidă produc HIC cu manifestări clinice severe), localizarea procesului expansiv dispus pe căile circulaţiei LCS şi venoase (blocajul LCS ca şi staza venoasă duc la apariţia rapidă şi intensă a HIC).

b) *Tulburările în circulaţia lichidiană* apar cel mai des datorită obstrucţiei parţiale sau totale a căilor de scurgere a LCS. Drept urmare, se produce o distensie ventriculară (hidrocefalie obstructivă) fie prin blocajul căilor ventriculare, fie prin blocajul extraventricular, care realizează evident condiţiile mecanice necesare pentru a produce o creştere a tensiunii intracraniene.

c) *Modificările de pat vascular cerebral* pot fi produse de: hipertensiunea arterială sistemică, care în cursul paroxismelor tensionale poate provoca o turgescenţă cerebrală prin vasodilataţie pasivă arte-

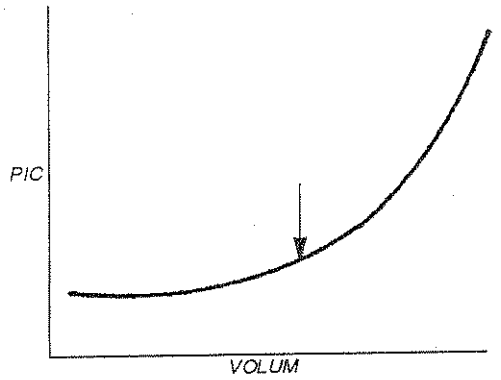


Fig. 17.62 – Relaţia volum-presiune intracraniană. Săgeata arată momentul de decompensare cu creşterea rapidă a presiunii intracraniene.

riolocapilară; hipercapnia, care, indiferent de originea ei, realizează o intensă vasodilataţie cerebrală activă; obstrucţiile venoase profunde, care determină stază şi vasodilataţie pasivă. Factorii vasculari în general sunt responsabili de crearea şi întreţinerea cercului vicios ce accentuează progresiv HIC.

d) *Edemul cerebral* în accepţiunea modernă reprezintă o acumulare lichidiană anormală la nivelul parenchimului cerebral însoţită de o creştere de volum a acestuia. Este considerat ca o reacţie universală, nespecifică a creierului la acţiunea unor factori diverşi. În edemul cerebral nu se produce o creştere a lichidului extracelular ca în celelalte organe; practic se realizează o umflare şi apoi o distrugere a celulei nevrogliale. Rolul de spaţiu extracelular în sistemul nervos este reprezentat de celula glială. Acesta este progresul esenţial realizat în cunoaşterea edemului cerebral.

În funcţie de mecanismele patogenice admise s-au făcut diferite clasificări ale tipurilor de edem cerebral. Astfel, Klatzo (1967) descrie:

– edemul cerebral *vasogen* (tumoral, inflamator, stadiile tardive ale ischemiei cerebrale), care are drept factor patogenic primordial modificarea permeabilităţii peretelui vascular afectând bariera hematoencefalică; acest edem este datorat creşterii permeabilităţii capilarelor cerebrale prin modificările de la nivelul celulelor endoteliale, ceea ce duce la ruperea barierei hematoencefalice, cu pătrunderea apei, proteinelor şi sodiului în spaţiul extracelular, mai ales la nivelul substanţei albe (densitate mică a capilarelor, cu flux redus);

– edemul cerebral *citotoxic* (anoxic, asfixic, hipercapnic, din intoxicaţii, sindromul Reye, stadiile precoce ale ischemiei cerebrale), în care factorul patogenic important este reprezentat de afectarea structuralităţii parenchimului cerebral, adică a neuronilor şi ţesutului glial; hipoxia şi hipercapnia produc o rapidă creştere a PIC (fig. 17.63); în această situaţie are loc îmbibarea elementelor celulare cu apă, ceea ce duce la reducerea spaţiului extracelular; acest tip de edem se datorează tulburărilor metabolice celulare, printr-o insuficienţă a pompei Na-K, permiţând Na şi ulterior apei să se acumuleze intracelular; acest tip de edem se dezvoltă rapid, dar tot atât de rapid poate să fie întreruptă evoluţia lui.

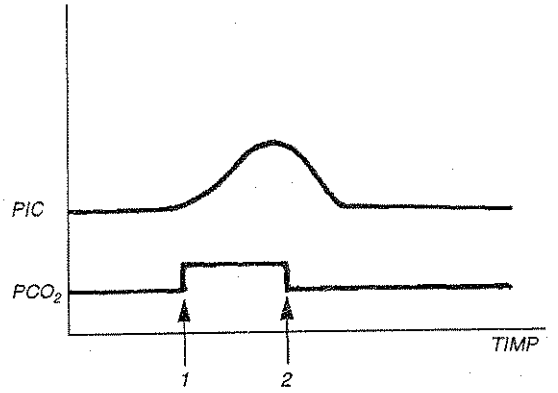


Fig. 17.63 – Creşterea concentraţiei arteriale a bioxidului de carbon, cauză evidentă de creştere a presiunii intracraniene (PIC).

Edemul peritumoral apare frecvent în cazul tumorilor cerebrale maligne (glioblastoame) şi mult mai puţin în cele benigne (meningioame), datorită modificărilor pereţilor capilarelor din jurul tumorii. În afară de etiologia tumorală, numeroase alte afecţiuni în raport cu intensitatea edemului cerebral pe care îl dezvoltă pot să determine un sindrom de HIC. Insistăm asupra capacităţii creierului sugarului şi copilului de a reacţiona prin edem cerebral la diferite afecţiuni (tumorale, hipoxice, toxice, inflamatorii, traumatice, alergice, metabolice) datorită modificării barierei hematoencefalice.

Edemul traumatic are multiple componente, prezentând atât fenomene de producere vasogene, care domină în prima fază, cât şi cele citotoxice, care domină ulterior.

Tablou clinic. Sindromul de HIC se manifestă prin simptome complexe, care, după frecvenţa şi importanţa lor, pot fi: principale şi accesorii.

a) Simptome principale. Cefaleea reprezintă simptomul cel mai frecvent, dominând constant simptomatologia sindromului de HIC. Uneori apare ca prim simptom, alteori survine mult mai tardiv în cursul evoluţiei HIC. Deseori poate fi singurul simptom care atrage atenţia clinicianului. Intensitatea cefaleei este discretă la început, dar, odată cu creşterea presiunii intracraniene, devine deosebit de intensă. Ca aspect clinic, cefaleea poate fi: intermitentă, continuă sau paroxistică. Printre particularităţile cefaleei în sindromul de HIC menţionăm: accentuarea durerii matinal (din cauza stazei venoase nocturne); agravarea acesteia la tuse, strănut, defecaţie, schimbări bruşte de poziţie a capului, eforturi fizice; diminuarea ei după vărsături, după administrarea de soluţii hipertone datorită deshidratării parenchimului cerebral); dispariţia ei deseori odată cu instalarea atrofiei optice poststază. În cazul tumorilor de ventricul IV, orice mobilizare a capului produce crize de cefalee intense. În procesele expansive intracraniene cefaleea este la început localizată, dar odată cu instalarea HIC devine difuză. Cefaleea poate sugera chiar localizarea procesului expansiv. Cefaleea este totdeauna prezentă în tumorile de fosă craniană posterioară, fiind iniţial localizată în regiunea occipitală, iar mai târziu având o predominanţă frontală. Crizele paroxistice influenţate de poziţiile capului sunt evocatoare pentru tumorile ventriculare.

Patogenia cefaleei apărute în cadrul sindromului de HIC este încă mult disputată, neexistând o legătură directă între HIC şi intensitatea cefalalgiei. Cefaleea din HIC nu se instalează ca urmare a creşterii tensiunii intracraniene în sine, ea fiind datorată tracţiunii, compresiunii şi distorsiunii formaţiunilor intracraniene (vasculare, nervoase) sensibile la durere.

Vărsăturile sunt mai puţin constante decât cefaleea şi în general mai tardive. Vărsăturile în HIC au anumite particularităţi: se manifestă matinal, pe stomacul gol, fără efort, spontan, cu sau fără greaţă, provocată uneori de schimbările de poziţie ale capului, însoţind excerbarea matinală a cefaleei. Este frecvent întâlnită în tumorile de fosă craniană posterioară, în special în tumorile de ventricul IV. De remarcat că la copiii la care cefaleea lipseşte datorită disjuncţiei suturilor, vărsăturile pot crea mari dificultăţi de diagnostic, putând fi atribuită în mod eronat unor afecţiuni gastrointestinale.

Patogenia vărsăturilor: frecvenţa şi intensitatea lor sunt în strânsă corelaţie cu creşterea presiunii intracraniene, aceasta având o tendinţă de accentuare în somn, în funcţie de ridicarea presiunii LCS. În tumorile de fosă posterioară (în special de ventricul IV) vărsătura este considerată iniţial ca un semn de focar, fiind produsă prin iritaţia vagului şi nu prin HIC.

Edemul papilar este expresia oftalmoscopică a sindromului de HIC, fiind deosebit de frecvent în procesele expansive intracraniene. Pe măsura depistării precoce a proceselor expansive intracraniene, frecvenţa edemului papilar a scăzut simţitor, numărul cazurilor internate cu atrofie optică secundară fiind extrem de mic. Preferăm termenul de edem papilar în locul denumirii clasice de stază papilară, pentru că aceasta presupune un anumit mecanism patogenic. Edemul papilar orientează în principal HIC către o etiologie neurochirurgicală.

Fazele evolutive ale edemului papilar sunt: faza incipientă, faza manifestă, faza floridă şi faza de atrofie optică secundară. Edemul papilar incipient apare după 8-10 zile de la creşterea presiunii intracraniene (Laet, 1963). Scăderea presiunii intracraniene prin puncţie ventriculară poate duce la regresarea edemului papilar, dar în mod incomplet şi trecător. În cazurile în care cauza ce a determinat edemul papilar a fost îndepărtată, are loc o regresiune progresivă a edemului, în 8-10 zile, până la dispariţia completă în 4-6 săptămâni; mai persistă o neregularitate a conturului discului optic şi un oarecare grad de atrofie coroidiană juxtapapilară.

Diagnosticul diferenţial al edemului papilar se face cu: pseudonevrita hipermetropică, pseudopapilita congenitală (în care pata Mariotte este nemodificată, lipsesc hemoragiile, există un viciu de refracţie, în fine aspectul FO rămâne staţionar) şi mai ales de papilita inflamatorie, care prezintă încă de la debut o diminuare a acuităţii vizuale, iar FO (fund de ochi) arată un aspect de papilă hiperemiată.

Patogenia edemului papilar se explică prin creşterea presiunii LCS în spaţiile subarahnoidiene, presiune care acţionează asupra nervului optic (comprimat în teaca sa dural) şi asupra venei centrale a retinei (teoria lui Hayreh, 1964). Constatarea edemului papilar indică obligatoriu internarea de urgenţă într-o clinică de specialitate şi utilizarea metodelor paraclinice neurochirurgicale pentru diagnosticarea cauzei modificărilor FO, deci a HIC.

b) Simptome accesorii. Tulburările psihice apar de obicei într-o fază relativ avansată a sindromului de HIC, putând domina întreaga simptomatologie.

În faza de debut, aceste simptome se manifestă prin diminuarea randamentului activităţii pacientului, care devine treptat indiferent. Se constată scăderea capacităţii de concentrare, de memorare a cunoştinţelor noi, cu apariţia de modificări de comportament. Într-o fază mai avansată, toate funcţiile psihice pot fi afectate, astfel încât pot apărea modificări ale stării de conştienţă (obnubilare, stupoare, torpoare), tulburări ale funcţiilor intelectuale (atenţia dirijată diminuată, tulburări de memorie pentru fapte recente, afectarea proceselor de gândire, judecată, calcul), modificări afective (labilitate afectivă, depresie, euforie, anxietate), tulburări de activitate (aspontaneitate, apatie) şi modificări de comportament şi personalitate (iritabilitate, impulsivitate). Pe măsura agravării, sindromul de HIC prezintă o modificare a stării de conştienţă până la comă. Se constată că tulburările psihice prezintă o mare variabilitate în privinţa intensităţii, cât şi a complexităţii lor, în funcţie de variaţiile tensiunii intracraniene.

Parezele de nervi oculomotori sunt frecvent descrise în sindromul de HIC. Dintre nervii oculomotori, cel mai frecvent este afectat nervul abducens, a cărui comprimare este facilitată de lungul său traiect intracranian.

Semnele de iritaţie meningiană sunt o urmare a suferinţei formaţiunilor intracraniene în urma creşterii tensiunii în cutia craniană. Se pot întâlni mai frecvent: redoarea cefei, semnul lui Kernig sau al lui Brudzinski, care uneori pot fi deosebit de evidente în tabloul de HIC.

Crizele comiţiale sunt mult discutate, fiind dificil de apreciat dacă sunt urmarea unei suferinţe cerebrale generale sau a unei suferinţe locale, determinată de o leziune cerebrală. Totuşi, la copilul mic, crizele convulsive pot fi primul şi chiar cel mai important simptom al sindromului de HIC. Uneori crizele epileptice sunt precedate de paroxisme de cefalee.

Tulburările vegetative sunt importante prin modificările de ritm cardiac (bradicardie), modificări ale tensiunii arteriale, tulburări respiratorii şi vasomotorii (bufeuri congestive faciale ce coincid cu exacerbarea cefaleei, alternând cu stări de paloare accentuată), tulburări sudorale, dereglări termice etc. Aceste simptome sunt urmarea suferinţei centrilor vegetativi hipotalamici şi ai trunchiului cerebral, la presiunea intracraniană crescută (Hedges et al., 1964).

Examene paraclinice. Investigaţiile paraclinice aduc informaţii deosebit de utile în precizarea diagnosticului de HIC. În ordinea complexităţii, aceste examene paraclinice sunt: electroencefalografia, radiografia craniană simplă, CT-scan-ul, angiografia cerebrală, RMN. Această ordine reflectă tocmai planul de investigaţie neurochirurgicală al pacienţilor cu sindrom de HIC.

Electroencefalografia. În sindromul de HIC, EEG este în marea majoritate a cazurilor modificată, arătând tocmai existenţa elementelor de suferinţă cerebrală datorată creşterii presiunii intracraniene.

Radiografia craniană simplă. HIC determină unele modificări osoase caracteristice ce pot fi relevate de examenul radiologic: impresiuni digitate, dehiscenţa suturilor craniene, modificările şeii turceşti. Toate aceste modificări radiografice sunt constatate mai ales la copil, la care se dezvoltă un proces expansiv lent. Actualmente, asemenea modificări sunt mult mai rar întâlnite în patologia neurochirurgicală, ele dovedind un diagnostic tardiv (fig. 17.64).

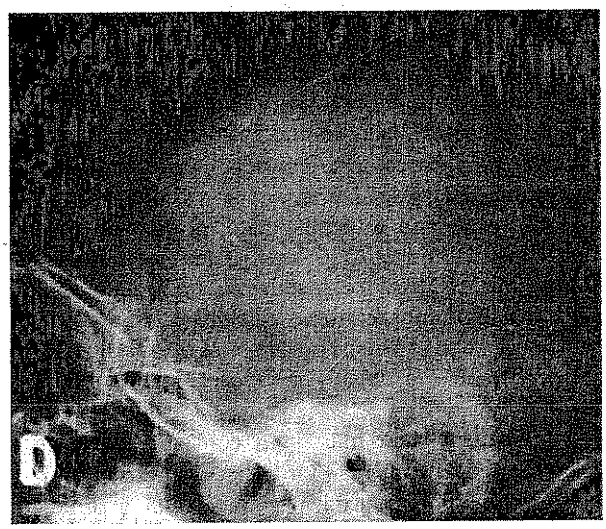


Fig. 17.64 – Radiografie craniu (imagine laterală); se constată impresiuni digitate şi modificări marcate ale regiunii selare.

CT-scan-ul. Investigaţie informativă majoră în patologia neurologică şi neurochirurgicală, cu minimum de nocivitate, CT-scan relevă procesul expansiv intracranian furnizând o serie de date în sprijinul diagnosticului complet: situaţia anatomică a procesului expansiv, modificările formei ventricu-

lare, deplasarea structurilor liniei mediane, structura şi diametrul şi chiar posibila natură anatomopatologică a leziunii. Avantajul acestei investigaţii este major prin posibila repetare fără şi cu substanţă de contrast iodată, în cazul formaţiunilor hipercaptante.

RMN (rezonanţa magnetică nucleară). Constituie o investigaţie majoră în HIC, total neinvazivă, furnizând multiple date informaţionale în precizarea diagnosticului cât mai complet.

Forme clinice. Formele clinice ale sindromului de HIC au fost diferit apreciate de diverşi autori, insistându-se asupra terenului, evoluţiei (lent progresivă, brutală, oscilantă), intensităţii simptomelor etc. Cea mai uzitată grupare a formelor clinice de HIC este însă cea în funcţie de etiologie.

a) *HIC din procesele expansive intracraniene.* Aşa cum s-a mai arătat, apariţia HIC este deosebit de frecventă în cursul dezvoltării proceselor expansive intracraniene (tumori cerebrale, abcese, tuberculoame, parazitoze cerebrale, hematoame). Din grupul acestor factori etiologici, ca de altfel din întregul grup etiologic al sindromului de HIC, pe primul loc se situează tumorile cerebrale.

HIC apărută în cursul evoluţiei tumorilor cerebrale are anumite particularităţi. În general tumorile subtentoriale generează un sindrom de HIC mult mai precoce decât tumorile supratentoriale, mai ales la copii (Koos şi Miller, 1971). În cadrul tumorilor subtentoriale sindromul de HIC este mult mai intens în cele dezvoltate la nivelul emisferei cerebeloase (întotdeauna au edem papilar), faţă de cele din vecinătatea ventriculului IV, regiune deosebit de sensibilă, atrăgând atenţia prin fenomenele neurologice.

b) *HIC datorată unei alte afecţiuni în afara dezvoltării unui proces expansiv intracranian (HIC pseudotumorală).* În trecut, sindromul de HIC era în mod absolut sinonim cu existenţa unui proces expansiv intracranian – în speţă cu tumorile cerebrale. Primul care a demonstrat posibilitatea existenţei unei creşteri a tensiunii intracraniene în absenţa unui proces înlocuitor de spaţiu intracranian a fost Quincke (1897). În continuare, numeroşi autori au descris diferite forme clinice de HIC apărute în afara unui proces expansiv intracranian folosind diverşi termeni ca: pseudotumor cerebri (Frazier, 1936; Weisberg, 1975), forma benignă a HIC (Foley, 1955), HIC benignă (Bradshaw, 1956; Rose şi Matson, 1967). Arseni şi Constantinescu (1972) insistă asupra termenului de HIC pseudotumorală, acesta reprezentând cel mai bine adevăratul tablou clinic de suferinţă cerebrală produs în absenţa unui proces expansiv, excluzând totodată noţiunea de benignitate, complet necorespunzătoare.

Sindromul de HIC pseudotumorală este caracterizat prin creşterea presiunii intracraniene în condiţiile în care examenele paraclinice neurochirurgicale, în special cele radiologice nu evidenţiază un proces expansiv intracranian (Greer, 1968). În procesul patogenic al HIC pseudotumorală se înlănţuiesc în mod inegal, în funcţie de etiologie, trei factori: modificările patului vascular cerebral, perturbările apărute în circuitul LCS (formare, circulaţie, resorbţie) şi tulburările metabolice encefalice cu afectarea spaţiului interstiţial. Indiferent de caracterul predominant al unuia din cei trei factori (vascular, lichidian, parenchimatos) se ajunge la producerea de edem cerebral. Rolul edemului cerebral, fără o cauză expansivă intracraniană, este deosebit de evident în HIC pseudotumorală (Foley, 1955).

În etiologia HIC pseudotumorală există numeroase cauze posibile (Fishman, 1975): craniocerebrale (meningoencefalite, traumatisme, tromboze etc.), generale (infecţii, intoxicaţii, tulburări metabolice etc.) sau ale diferitelor sisteme şi organe (hemopatii, endocrinopatii, cardiopatii etc.).

Evoluţie şi complicaţii. În faza iniţială de instalare a sindromului de HIC, *faza compensată,* mărirea de volum a conţinutului neurocraniului poate fi atenuată printr-o acţiune hemodinamică (evacuarea rezervoarelor venoase intracraniene). Această fază este de durată variabilă în funcţie de evoluţia procesului expansiv. Cea de-a doua fază a sindromului de HIC este caracterizată prin depăşirea capacităţii de compensare, trecându-se treptat în *faza decompensată.*

Datorită cercului vicios creat (proces expansiv intracranian – presiune asupra vaselor cerebrale – ischemie cerebrală – anoxie – modificări de permeabilitate – edem cerebral – creşterea volumului masei cerebrale etc.), pot apărea complicaţii circulatorii şi mecanice.

Complicaţiile circulatorii sunt de natură ischemică, consecinţă a creşterii presiunii intracraniene ce devine superioară presiunii din vasele cerebrale. Efectele asupra debitului sanguin cerebral apar atunci când presiunea intracraniană depăşeşte 450 mmH_2O. Presiunea arterială sistemică se măreşte şi menţine un debit circulator apropiat de cel funcţional, conform fenomenului descris de Cushing

(1902) (fig. 17.65). Odată cu depăşirea acestui mecanism compensator apar fenomene de ischemie cerebrală, care sunt o complicaţie a sindromului de HIC, dar care, în continuare, iau parte la fiziopatologia cercului vicios al HIC decompensate.

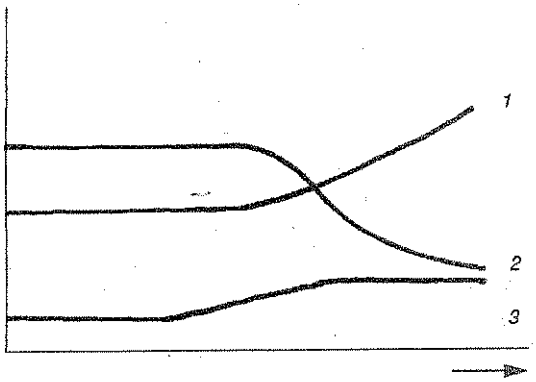


Fig. 17.65 – Fenomenul Cushing – creşterea presiunii intracraniene duce la creşterea presiunii arteriale şi bradicardie. 1, curba de creştere a presiunii arteriale; 2, bradicardie; 3, creşterea presiunii intracraniene (PIC).

Complicaţiile mecanice sunt reprezentate prin sindroamele de angajare, denumite conuri de presiune sau hernii cerebrale. Acestea rezultă din presiunea ridicată, neuniform exercitată asupra parenchimului cerebral, de către un proces expansiv intracranian în condiţiile unui conţinător craniodural inextensibil. Procesul expansiv, alături de edemul cerebral, realizează o mărire a volumului parenchimului cerebral, se creează o presiune intracraniană crescută, în care condiţii substanţa cerebrală utilizează orice spaţiu dural (spaţiul creat de fanta lui Bichat, marginea inferioară a coasei creierului) sau osos (gaura occipitală) spre a expansiona. Segmentele herniate într-o zonă ocupată de alte formaţiuni nervoase dezvoltă asupra acestora conuri de presiune cu repercusiuni deosebit de grave.

• *Apariţia herniilor cerebrale* are la bază ruperea echilibrului tensional intracranian precar, substanţa cerebrală expansionând în spaţiile cu minimă rezistenţă, în urma unei manevre medicale (puncţie lombară), a unor eforturi fizice sau spontan. Tabloul clinic al herniilor cerebrale este dominat de fenomene intense de HIC, alături de cele de suferinţă a formaţiunilor nervoase şi vegetative ale liniei mediane a SNC. Menţinerea şi agravarea acestor fenomene clinice duce irevocabil spre exitus.

Din punct de vedere anatomic, herniile cerebrale pot fi: supratentoriale şi subtentoriale. Grupa herniilor supratentoriale cuprinde: herniile temporale, herniile porţiunii posterioare a lobului orbitar, hernia circumvoluţiunii pericaloase, hernia spleniusului corpului calos (fig. 17.66). Grupa herniilor subtentoriale cuprinde: herniile amigdalelor cerebeloase, hernia de culmen cerebelos şi hernia transtentorială a trunchiului cerebral (fig. 17.67).

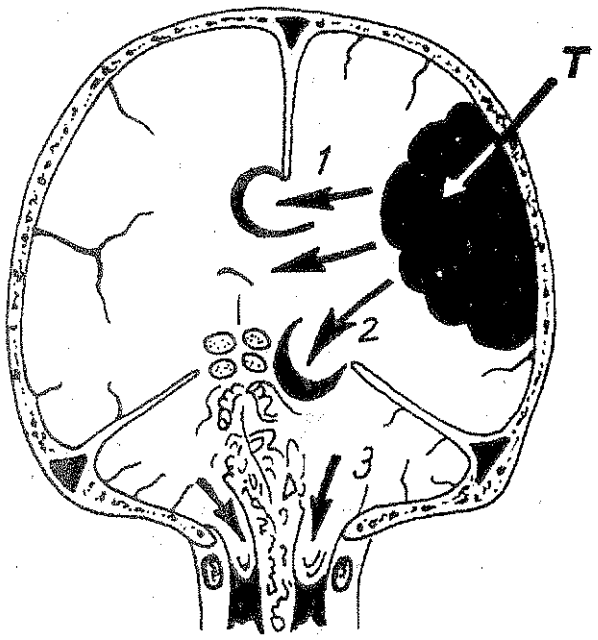


Fig. 17.66 – Proces expansiv intracranian supratentorial (T) cu producerea de: 1, hernie a circumvoluţiunii pericaloase; 2, hernie de uncus hipocampic; 3, hernie de amigdale cerebeloase.

Tratament. Sindromul de HIC constituie una din urgenţele medicochirurgicale. Tratamentul său urmăreşte două obiective:

– combaterea fenomenelor de HIC, cât mai precoce, pentru a preveni complicaţiile mecanice (herniile cerebrale);

– rezolvarea rapidă a etiologiei HIC, întrerupându-se cercul vicios patogenic.

În cazurile de HIC decompensate, primele măsuri, *nespecifice,* se adresează controlului permeabilităţii căilor aeriene superioare, cu aspirarea secreţiilor şi asistarea mecanică a respiraţiei. Se recomandă poziţionarea copilului în decubit lateral

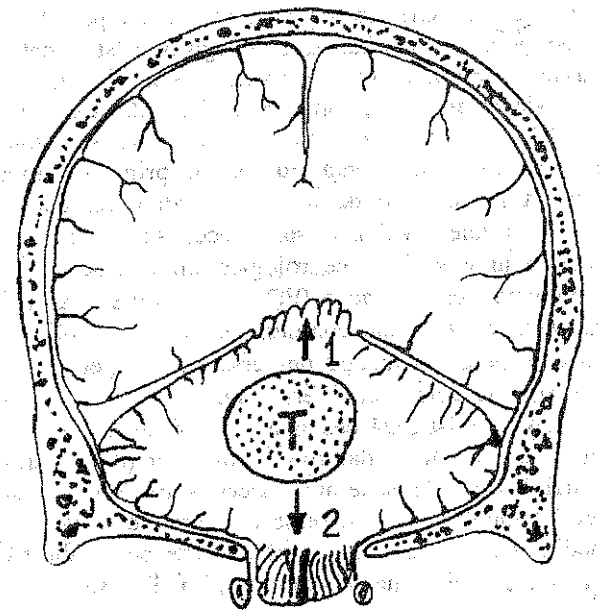


Fig. 17.67 – Proces expansiv intracranian subtentorial (T) cu producerea de: 1, hernie de culmen cerebelos; 2, hernie de amigdale cerebeloase.

cu capul mai jos, cu aplicare de sondă de aspiraţie gastrică, catetere endovenoase şi, desigur, cateter urinar. Se monitorizează funcţiile vitale, starea de conştienţă, reflexele trunchiului cerebral şi mai ales aspectul pupilar. Aceste măsuri realizează o compensare minoră a complicaţiilor mecanice şi vasculare produse prin sindromul de HIC.

Măsurile specifice se adresează etiologiei sindromului de HIC, adică sancţiunea neurochirurgicală de extirpare a proceselor înlocuitoare de spaţiu intracraniene (tumori cerebrale, abcese, chisturi hidatice, hematoame etc.). Tot în tratamentul HIC trebuie incluse: procedeele de drenaj LCS, pentru rezolvarea hidrocefaliilor obstructive şi craniectomiile obligatorii în cazul craniostenozelor.

În cazul HIC pseudotumorale, măsurile specifice se adresează selectiv elementului etiologic, ca de exemplu: combaterea hipercapniei sau a altor tulburări metabolice sau hidroelectrolitice; antibioterapie, în caz de meningoencefalită sau alte procese infecţioase; tratamentul edemului cerebral în afecţiunile alergice şi generale mai ales ale copilului; craniectomie, în cazul craniostenozelor; extirparea proceselor înlocuitoare de spaţiu; drenarea chirurgicală a hidrocefaliilor.

Un rol important în tratamentul HIC, indiferent de mecanism îl are corectarea rapidă a *edemului cerebral acut.*

În edemul cerebral acut *vasogenic* (tip edemul peritumoral), tratamentul de elecţie este corticoterapia, care are capacitatea de a restabili integritatea vasculară (Galicich et al., 1961). Corticosteroizii, de tip hemisuccinat de hidrocortizon în doză de 50-150 mg/24 h sau dexametazonă în doză de 0,2-0,4 mg/kg/24 h, au ca acţiune principală refacerea integrităţii barierei hematoencefalice (Galicich şi French, 1962). Acţiunea corticosteroizilor se instalează mai lent, la 12-18 ore de la administrare, dar prezintă avantajul că pot fi administraţi în cure prelungite fără pericol de rebound al sindromului de HIC (Weisberg, 1975).

În edemul cerebral acut *citotoxic* (tip edemul ischemic-hipoxic) tratamentul de elecţie este prin soluţii hiperosmolare (Klatzo, 1967). Soluţiile hiperosmolare (manitolul 20%, în doză de 1,5-4 g/kg) (Bakay şi Lee, 1965) reduc HIC prin crearea unui gradient de presiune osmotică între spaţiul intracelular şi extracelular. Acţiunea acestor soluţii se instalează rapid, la 10-30 minute de la administrare, dar repetarea administrării poate determina o creştere secundară a presiunii intracraniene (rebound), fapt care contraindică administrarea lor în cure prelungite. În edemul posttraumatic – tip de edem vasogenic în prima fază, urmat de edem citotoxic, se recomandă tratament corticosteroid urmat rapid de tratament depletiv prin soluţii hiperosmolare.

Bibliografie

ARSENI C., CONSTANTINESCU AL. I.: Hipertensiunea intracraniană. Edit. Academiei, Bucureşti, 1972.

BAKAY L., LEE J.C.: Cerebral edema. Springfield, Ill. Charles C. Thomas, 1965.

BRADSHAW P.: Benign intracranial hypertension. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1956; 19:28-41.

CUSHING H.: Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial tension. Am. J. Med. Sci. 1902; 125:375-400.

FISHMAN R.A.: Brain edema. New Engl. J. Med. 1975; 293:706-711.

FOLEY J.: Benign forms of intracranial hypertension - „toxic" and „otitic" hydrocephalus. Brain 1955; 78:1-41.

FRAZIER C.H.: Brain tumors in children. Arch. Pediatr. (Chicago) 1936; 53:292-297.

GALICICH J.H., FRENCH L.A., MELBY J.C.: Use of dexametasone in the treatment of cerebral edema associated with brain tumors. Lancet. 1961; 81:46.
GALICICH J.H., FRENCH L.A.: Use of dexametasone in the treatment of cerebral edema resulting from brain tumors and brain surgery. Am. Pract. 1962; 12:169.
GREER M.: Management of benign intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). Clin. Neurosurg. (Baltimore) 1968; 15:161-174.
HAYREH S.S.: Pathogenesis of oedema of the optic disc (papilloedema). Br. J. Ophthalmol. 1964; 48:522-543.
HEDGES T.R., WEINSTEIN J.D., KASSELL N., STEIN S.: Cerebrovascular responses to increased intracranial pressure. J. Neurosurg. 1964; 21:292-297.
KELLIE G.: An account of the appearances observed in the dissection of two of three individuals presumed to have perished in the storm of the 3rd and whose bodies were discovered in the vicinity of Leith on the morning of the 4th November 1821, with some reflections on the pathology of the brain. Transactions of the Medico-Chirurgical Society of Edinburgh I, 1824, p. 84-169.
KLATZO I.: Neuropathological aspects of brain edema. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1967; 26, 1-14.
KOOS W.T., MILLER M.H.: Intracranial tumors of infants and children. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971.
LAET, De H.A.: Savoir interpreter un éxamen oculaire. A. de Visscher, Rhode, St. Genèse (Belgique), 1963.
MACEWEN.: (1885) citat după Koos şi Miller, 1971.
MEINING G., REULEN H. J., MAGAVLY C.: Regional cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in global brain edema induced by water intoxication. Acta Neurochir. 1973; 29:1-13.
MILLER J.D., ADAMS J.H.: The pathophysiology of raised intracranial pressure. European Course in Neurosurgery, EANS, 4th Course - 4th Cycle, September, 1993.
MILLER J.D.: Clinical management of cerebral oedema. Br. J. Hosp. Med. 1979; 20:152-166.
MONRO A.: Observations on the Structure and Function of the Nervous System. Creech and Johnston, Edinburgh., 1783.
QUINCKE H.: Ueber meningitis serosa und verwandte Zustande. Dtsch Z. Nervenhelik 1897; 9:149-156.
ROSE A., MATSON D.D.: Benign intracranial hypertension in children. Pediatrics 1967; 39:227-237.
WEISBERG L.A.: Benign intracranial hypertension. Medicine 1975; 54:197-207.

EDEMUL CEREBRAL ACUT

Genghiz Mustafa, Manuela Grozavu, Elena Mustafa

Definiţie. Hipertensiunea intracraniană (HIC) reprezintă rezultatul final al unui polimorfism cauzal care acţionează succesiv sau simultan asupra cutiei craniene şi/sau asupra conţinutului intracranian. Spre deosebire de alte zone ale organismului, aici raportul între conţinut şi conţinător trebuie riguros păstrat datorită imposibilităţii cutiei craniene de a se remania după vârsta de 2 ani, când se finalizează osificarea.

HIC acută se instalează în câteva ore sau zile; ea reprezintă importanţă nu numai prin frecvenţa crescută într-o serie de afecţiuni pediatrice, dar şi prin severitate, evoluând spre deces sau spre constituirea unor sechele neurologice importante.

Edemul cerebral acut (ECA) constituie cea mai frecventă cauză a sindromului de HIC la copil, fiind considerat „o reacţie universală şi nespecifică a creierului la cele mai diferite agresiuni".

ECA înregistrează cea mai mare frecvenţă la sugar şi copilul mic, datorită particularităţilor anatomofiziologice ale sistemului nervos central, cât şi datorită faptului că în diverse afecţiuni se realizează condiţii patologice capabile să altereze permeabilitatea membranei hematoencefalice prin diverse mecanisme.

Etiopatogenie. Este complexă, atât prin multitudinea factorilor şi mecanismelor ce pot contribui la realizarea lui, cât şi prin particularităţile teritoriilor cerebrale afectate.

Din punct de vedere etiologic, se diferenţiază următoarele forme de edem cerebral:

- traumatic;
- anomalii structurale (tumori, hidrocefalie obstructivă, hemoragie cerebrală);
- infecţii: ale SNC (meningite purulente, fungice, meningoencefalite virale grave, abcese cerebrale); alte infecţii: bronhopneumonii, viroze, septicemii, otomastoidite;
- tulburări metabolice (insuficienţă hepatică acută, insuficienţă renală acută, sindrom Reye, acidocetoză diabetică);
- encefalopatie hipoxică;
- intoxicaţii (Pb, As, CO, hexaclorofen);
- afecţiuni vasculare cerebrale.

Patogenie. Se diferenţiază 3 tipuri de edem cerebral acut: citotoxic, vasogenic şi interstiţial.

Edemul cerebral acut citotoxic este difuz, situat la nivelul substanţei cerebrale albe şi cenuşii. În acest tip de edem se produce o alterare difuză a permeabilităţii membranelor neuronale, celulelor gliale, permeabilitatea capilară fiind normală; de fapt, este implicată alterarea pompei cationice şi a metabolismului energetic, având drept consecinţă acumularea

de Na^+ intracelular şi implicit de apă în virtutea gradientului osmotic.

Apare în: encefalită virală, sindrom Reye, uremie, comă hepatică, sindrom Schwartz-Bartter, acidoză metabolică, hipercapnie, hipoxie-ischemie, hiponatremie.

Edemul cerebral vasogenic (hemodinamic), situat în principal la nivelul substanţei albe, are drept cauză creşterea permeabilităţii endoteliului capilar cerebral la proteinele plasmatice, cu trecerea lichidului din spaţiul intravascular în cel extracelular, cu creşterea secundară a volumului extracelular.

Acest tip de edem este ilustrat cel mai frecvent de edemul cerebral posttraumatic, în zona afectată fiind lezată bariera hematoencefalică. Mai apare în: tumori, abcese, hematoame intracelulare, boli vasculare intra- şi extracerebrale (tromboze de sinus, encefalopatie hipertensivă), meningite, encefalite, abcese cerebrale, intoxicaţii diverse (Pb, CO), accidente alergice (după administrare de seruri şi vaccinuri).

Edemul cerebral interstiţial „hidrocefalic" din hidrocefalia obstructivă este determinat de un obstacol în circulaţia LCS, cu creşterea conţinutului în apă şi Na^+ a substanţei albe, permeabilitatea capilară fiind nealterată.

Anatomopatologie. *Macroscopic*, creierul apare mult mărit de volum, cu aplatizarea circumvoluţiilor cerebrale; pe secţiune, aspectul este de creier lucios din care se scurge apă, cu micşorarea cavităţilor intracraniene.

Microscopic apare aspectul de şvaiţer, datorită alternanţei zonelor normale cu zone ce nu prind colorantul din cauza apei; infiltratul limfoplasmocitar apare în encefalită, distrugerea astrocitelor, fenomene de neuronoliză, ruperea membranei bazale a epiteliului vascular cu extravazate sanguine perivasculare apar în special în edemul cerebral hemodinamic; în edemul cerebral citotoxic lipsesc leziunile de rupere capilară şi extravazatele sanguine.

Clinică. Este bogată în simptome şi semne; semnificativă este însă asocierea lor, rapiditatea instalării şi coexistenţa uneia sau mai multor cauze cunoscute ca generatoare potenţial de afectare a barierei hematoencefalice.

Manifestările pot fi grupate astfel:

– semne ce apar foarte precoce: agitaţie, nelinişte, cefalee, vărsături;

– alterarea progresivă a stării de conştienţă: somnolenţă, obnubilare, stupoare, comă;

– semne de suferinţă a neuronilor cerebrali: convulsii polimorfe, hipertermie rebelă, hemipareze, hemiplegii;

– tulburări vizuale: mioză, apoi midriază cu rigiditate pupilară şi dispariţia reflexului fotomotor, strabism, diplopie, nistagmus;

– tulburări vestibulare: ameţeli, tulburări de echilibru;

– tulburări respiratorii: tulburări de ritm respirator, cu respiraţii neregulate şi lente, ritm Cheyne-Stokes, stop respirator;

– tulburări cardiovasculare: bradicardie până la stop, hipertensiune arterială, apoi hipertensiune arterială cu colaps ireversibil.

Semnele fizice cuprind:

– semne care privesc craniul: bombarea fontanelei anterioare la sugar, dehiscenţa suturilor, creşterea perimetrului cranian, circulaţie venoasă epicraniană, privire „în apus de soare", la percuţie zgomot caracteristic de oală spartă;

– examenul neurologic, uneori negativ la început, evidenţiază: sindrom piramidal uni- sau bilateral, redoarea cefei, modificări de tonus muscular, de reflexe osteotendinoase, paralizii de nervi cranieni (perechea IV), tulburări cerebeloase, afazie;

– semne infecţioase, mai ales în edemul cerebral acut de origine infecţioasă, cel mai des virală, în cadrul meningitelor, encefalitelor, abceselor cerebrale, tromboflebitelor cerebrale.

Examene complementare. Permit diagnosticarea precoce, în faza de posibilă recuperare a bolnavului, de unde rezultă necesitatea efectuării lor de urgenţă. Se începe cu evaluarea paraclinică de urgenţă a afecţiunii cauzale (dacă diagnosticul nu este evident, se impune precizarea acestuia).

Radiografia craniană standard (faţă şi profil) arată uneori dehiscenţa suturilor sagitală şi coronară; acest semn radiologic evidenţiabil în general în prima decadă a vieţii, în special la sugar şi copilul mic, poate lipsi la debut. Mai pot apărea impresiuni digitiforme în regiunile frontoparietale, modificări de şa turcească traduse prin demineralizarea sau eroziunea dorsum-ului şi planşeului şeii, eroziunea apofizelor clinoide posterioare, lărgirea şeii turceşti.

Examenul fundului de ochi este obligatoriu pentru toţi copiii, evidenţiază staza venoasă retiniană, edem peripapilar, hemoragii retiniene bilaterale (cele

unilaterale îndrumă diagnosticul către un hematom subdural), în stadiile avansate decolare papilară, atrofie optică.

Electroencefalograma evidenţiază activitatea electrică lentă difuză, activitate lentă focală, asimetrie electrică interemisferică.

Echografia transfontanelară este utilă în diagnosticul unor leziuni craniene ce determină deplasări ale structurilor liniei mediane sau modifică ventriculii cerebrali (la sugar).

Scintigrafia cerebrală cu ^{99m}Tc are valoare în edemul perifocal din tumori, abcese, hematoame, colecţii subdurale.

Angiografia cerebrală este utilă în diagnosticul tumorilor, hematoamelor subdurale, malformaţiilor vasculare, leziunilor supraselare.

Tomografia axială computerizată, tehnică radiologică dintre cele mai valoroase în diagnosticul etiologic al edemului cerebral, permite diagnosticul tumorilor cerebrale, abceselor, hemoragiilor, hematomului subdural cronic, malformaţiilor, hidrocefaliei, cu avantajul unei maxime capacităţi de rezoluţie.

Edemul cerebral apare ca o hipodensitate cerebrală difuză sau localizată. Anomaliile CT variază în funcţie de edem, astfel edemul cerebral vasogenic se dezvoltă în substanţa albă, în jurul unor leziuni localizate, edemul cerebral citotoxic apare difuz în caz de hipoxie cerebrală prelungită sau localizat în zona cerebrală inflamatorie sau de ischemie. Edemul cerebral interstiţial apare ca hipodensităţi dispuse periventricular asociate cu dilataţie ventriculară.

Lipsa modificărilor CT nu exclude absenţa edemului cerebral, existând un interval liber între manifestările clinice şi apariţia modificărilor CT.

Rezonanţa magnetică nucleară – semnal omogen atenuat în raport cu substanţa albă şi superior aceluia al LCS; se pot asocia deviaţia liniei mediane şi dispariţia circumvoluţiunilor.

Puncţia lombară, potenţial periculoasă în sindromul de HIC, permite, în afara examenului LCS care este normal în peste 50% din cazuri, măsurarea presiunii LCS, confirmând direct existenţa HIC. Ca urmare a riscurilor de angajare cerebrală se efectuează cu foarte multă precauţie în decubit lateral, cu ac subţire, cu extragerea unei cantităţi mici de lichid.

Ionograma este utilă pentru dezechilibre electrolitice ca hiponatremia.

Astrup – pentru determinarea acidozei, hipercapniei.

Investigaţii de rutină şi investigaţii dictate de afecţiunea cauzală: hemoleucogramă completă, VSH, număr de trombocite, teste de hemostază, glicemie, uree, creatinină, transaminaze, bilirubină, calcemie, magneziemie, radiografie pulmonară, hemocultură, urocultură, coprocultură, examen LCS, examene serologice.

Evoluţie şi prognostic. Sunt imprevizibile şi grave dacă ECA nu este depistat precoce şi nu se instituie tratamentul adecvat.

Complicaţii. Apar pe termen scurt şi lung:

– pulmonare (edem pulmonar neurogen, sindrom de detresă respiratorie acută);

– cardiace (tulburări de ritm, şoc cardiogen);

– vizuale (ischemie retiniană, diminuarea acuităţii vizuale, atrofie optică poststază, cecitate);

– neurologice (angajare cerebrală, ischemie cerebrală, moarte cerebrală).

Cele mai importante complicaţii sunt *angajările (hernierile) cerebrale* care se fac prin orificiile durei mater sau prin foramen magnum. Evocatoare pentru o angajare cerebrală sunt semnele „clasice" Kocher-Cushing (hipertensiune arterială, bradicardie, respiraţii neregulate şi lente) determinate de distorsiunea şi ischemia trunchiului cerebral alături de alterarea importantă a stării de conştienţă.

Tratament. Edemul cerebral acut reprezintă una din marile urgenţe medicale. Deoarece constituie cauza cea mai frecventă de HIC la copil, mijloacele de tratment ale ECA se împart în 3 categorii:

– „fiziologice";

– farmacologice;

– adjuvante neurochirurgicale.

Metode fiziologice:

– diminuarea aportului de lichide la 1000 ml/m^2/zi cu evitarea hipervolemiei şi hipoosmolarităţii plasmatice;

– asigurarea permeabilităţii căilor respiratorii superioare, oxigenare optimă;

– în formele grave, ameninţătoare de viaţă, mai ales dacă bolnavul prezintă scala Glasgow sub 7-8, cu tulburări de conştienţă, se practică intubaţia cu hiperventilaţie moderată timp de 24 ore. Metoda este rapidă şi eficace în scăderea rapidă a presiunii intracraniene (hipocapnia acută scade debitul sanguin cerebral, ameliorează echilibrul acidobazic, are efect

protector pe unele regiuni ischemice ale creierului prin intermediul hiperoxemiei);

– combaterea hipertermiei cu antitermice: se preferă paracetamolul (aspirina este contraindicată sub 10 ani, fiind implicată în generarea sindromului Reye, mai ales la copiii la care există prodrom gripal); împachetări şi băi hipotermizante;

– controlul convulsiilor folosind tiopental în doză iniţială de 5 mg/kg corp i.v. urmat de administrarea în perfuzie endovenoasă în ritm de 2 mg/kg corp/h până la un total de 30 mg/kg corp. Se mai indică difenilhidantoină, 5-8 mg/kg corp i.v., cu cele mai mici efecte deprimante asupra stării de conştienţă, respiraţiei. Dacă tratamentul simptomatic de urgenţă al convulsiilor nu a reuşit stoparea acestora, după ce s-au exclus suspiciunea de meningită sau alte cauze organice cerebrale (prin CT) şi s-au determinat electroliţii serici, se trece la tratamentul etiologic al convulsiilor cu calciu, magneziu, sodiu, glucoză, vitamină B_6, antiepileptice (în caz de epilepsie, în funcţie de tipul acesteia);

– controlul tensiunii arteriale, menţinerea valorilor sale în limite normale, evitarea medicamentelor hipertensive;

– antibioterapie i.v. cu spectru larg, dacă afecţiunea de bază este de etiologie infecţioasă bacteriană, antivirale i.v. dacă etiologia este virală, antifungice;

– evitarea medicamentelor ce cresc presiunea intracraniană, în special a celor cu efect vasodilatator asupra vaselor cerebrale (nitroprusiat de sodiu, halotan, enflural, izofluran, hidralazină).

Metodele farmacologice includ:

– steroizii, prin restabilirea permeabilităţii barierei sânge-creier, constituie unul din mijloacele importante de tratament. Principala lor indicaţie o reprezintă edemul vasogenic peritumoral sau inflamator (abces cerebral). Preparatul de elecţie este dexametazona i.v. în doză de 0,5-1 mg/kg corp/zi fracţionată la 6-12 ore;

– substanţe osmotic active care acţionează nespecific prin deshidratare celulară, ca urmare a creşterii presiunii coloid-osmotice în lichidele extracelulare. Se foloseşte manitol soluţie 10-20% în perfuzie endovenoasă, în doză 1 g/kg corp/zi, fracţionată în 4 prize; glicerol soluţie 10%, 0,5-2 g/kg corp/zi;

– diuretice: furosemid 0,5-1-2 mg/kg corp/zi.

Manitolul şi furosemidul au efect sinergic asupra presiunii intracraniene, efectul maxim se obţine când se administrează iniţial manitol şi după 15 min furosemid.

Metode adjuvante neurochirurgicale – craniectomie largă în scop de decompresie, trepanare cu decompresie subtemporală, drenajul hematoamelor extradurale, derivaţie ventriculoperitoneală în caz de hidrocefalie acută.

Bibliografie

ANCA I.: Urgenţe în pediatrie. Edit. Medicală, Bucureşti, 1996, p. 459-464.

ESKANDAR E.N., WELLER S.N.: Hydrocephalus requiring urgent external ventricular drainage in a patient with diabetic ketoacidosis and cerebral edema: case report. Neurosurgery 1997; 40: 838-839.

GEORMĂNEANU M., WALTER-ROŞIANU ANNELIESE: Pediatrie, partea a II-a. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1996, p. 738.

HALE P.M., REZVANI I. şi colab.: Factors predicting cerebral edema in young children with diabetic ketoacidosis and new onset type I diabetes. Acta Pediatr. 1997; 86: 626-631.

HARRIS G.D., FIORDALISI I.: Physiologic management of diabetic ketoacidemia. A 5 years prospective pediatric experience in 231 episodes. Arch. Pediatr. Adolescent Med. 1994; 148: 1046-1052.

LANG D.A., TEASDALE G.M., MACPHERSON P., LAWRENCE A.: Diffuse brain swelling after head injury: more often malignant in adults than children. J. Neurosurg. 1994; 80: 675-680.

LEVY D.I., REKATE H.L., CHERNY W.B. şi colab.: Controlled lumbar drainage in pediatric head injury. J. Neurosurg. 1995; 83: 453-460.

LIU G.T., URION D.K.: Cerebral edema in acute hepatic failure. Pediatr. Neurol. 1993; 9: 224-226.

MEILĂ P., MILEA S.T.: Tratat de pediatrie. Vol. VI. Edit. Medicală, Bucureşti, 1988, p. 192-198.

MUSTAFA G.: Compendium de pediatrie. Edit. Sitech, Craiova, 1996, p. 306-309.

OECHSNER M., PFEIFFER G., TIMMERMANN K. şi colab.: Acute reversibile encephalopathy with brain edema and serial seizures in pseudohypoparathyroidism. Nervenartz 1996; 67: 875-879.

PATEL M.D., CHENG A.G., CALLEN P.W.: Lateral ventricular effacement as an isolated sonographic finding in premature infants: prevalance and significance. Am. J. Roentgenol. 1995; 165: 155-159.

POPESCU V., CREŢU VIORICA: Hipertensiunea intracraniană acută. Pediatria 1996; 45(2): 163-184.

RICCABONA M., HAIM-KUTTING M., MOURER V. şi colab.: An asphyctic newborn infant with sonographically dilated ventricles. Klin. Pediatr. 1993; 205:52-55.

ROZGA J., PODESTA L., LE PAGE E., HOFFMAN A. şi colab.: Control of cerebral oedema by total hepatectomy

and extracorporeal liver support in fulminant hepatic failure. Lancet 1993; 342:898-899.
RUSNAC C.: Sindroame în pediatrie. Edit. Medicală, 1992, p. 292-324.

TUMORI INTRACRANIENE LA COPIL (TIC)

Alexandru Vladimir Ciurea

Prin *proces expansiv intracranian* se înţelege orice proces înlocuitor de spaţiu, dezvoltat în cutia craniană, indiferent de natura sa: tumori, colecţii sanguine (hematoame), malformaţii arteriovenoase, procese inflamatorii expansive (abcese, empieme, tuberculoame, gome), parazitoze, pseudotumori. Mai mult de jumătate din numărul proceselor expansive intracraniene sunt tumori. Tumorile intracraniene primare derivă din ţesutul nervos propriu-zis, meninge, resturi embrionare, rădăcinile nervilor cranieni şi hipofiză. Metastazele cerebrale sunt tumori intracraniene secundare.

Pseudotumorile cerebrale includ toate cazurile care prezintă o simptomatologie de tumoră cerebrală, inclusiv fenomene de hipertensiune intracraniană, produse în afara unui proces expansiv intracranian. Etiopatogenia lor este dată de diverse afecţiuni cerebrale sau extracerebrale (infecţii, intoxicaţii, tulburări metabolice) sau intră în complexul diferitelor boli ale altor sisteme sau organe (insuficienţa cardiorespiratorie, endocrinopatii etc.).

Vor fi dezbătute pe larg tumorile intracraniene la copil cu toate particularităţile clinice anatomopatologice, diagnostice şi terapeutice. Menţionăm că tumorile intracraniene primare la copil au fost studiate şi aprofundate existând numeroase publicaţii în această direcţie (Ingraham şi Matson, 1954; Rougerie, 1965; Matson, 1969; Koos şi Miller, 1971; Arseni şi colab., 1980; Cohen şi Duffner, 1984; Raimondi, 1987 etc.).

Epidemiologie. *Incidenţă.* Tumorile intracraniene (TIC) pentru toate vârstele, în raport cu celelalte afecţiuni tumorale ale organismului, sunt apreciate la 8% după datele obţinute necroptic (Teddy, 1989). Din toate TIC, metastazele cerebrale reprezintă 25%, procent în continuă creştere în ultimii ani (Teddy, 1989).

În datele de epidemiologie publicate în Japonia, TIC pentru toate vârstele reprezintă peste 9,47 la 100 000 locuitori pe an (Kuratsu şi Ushio, 1996), în timp ce în Europa ele reprezintă 8,5 la 100 000 locuitori (Lovaste şi colab., 1986).

Incidenţa TIC la copil este apreciată la 1,8-3,1 cazuri la 100 000 copii (Martina-Messing, 1993) sau 2-5 cazuri la 100 000 copii (Battistella şi colab., 1990). Extrem de important este că la copii tumorile sistemului nervos reprezintă a doua cauză de malignitate după leucemie (Koos şi Miller, 1971; Heideman, 1993). Datele actuale din literatură relevă că TIC reprezintă 40-50% din toate tumorile solide ale copilului (Battistella şi colab., 1990).

Odată cu introducerea de rutină a CT-scan şi ulterior a MRI, diagnosticarea TIC se efectuează mult mai rapid şi cu multă acurateţe referitor la specificitatea histopatologică. În aceste condiţii incidenţa TIC a crescut în mod impresionant în ultimii 15 ani la toate vârstele. Datele statistice din ultimele două decade arată că incidenţa TIC la copii creşte cu 1% anual. Această creştere constantă este destul de greu explicabilă numai prin ameliorarea diagnosticului prin metodele neuroimagistice actuale (Martina-Messing, 1993).

Localizare. Aproximativ 2/3 din tumorile intracraniene la adult sunt supratentoriale, iar 1/3 subtentoriale. La copil predomină tumorile subtentoriale, în general acestea constituie 60% din toate TIC. Dintre tumorile supratentoriale de emisferă cerebrală, cel mai des întâlnite sunt cele frontale, apoi cele temporale şi cele parietale; urmează cele intraventriculare şi de nuclei bazali. Ca o caracteristică de localizare sunt constatate la copil tumorile cu afectarea structurilor liniei mediane: chiasmă şi hipotalamus, ventricul III, arie pineală, ventricul IV, vermis şi trunchi cerebral.

În ultima decadă se constată o creştere a incidenţei tumorilor supratentoriale la copii comparativ cu perioadele anterioare (Gilles şi colab., 1995). După datele Clinicii de Neurochirurgie Bucureşti, pe cele 431 TIC se constată predominanţa tumorilor subtentoriale, cu 235 cazuri (54,53%) (Ciurea şi colab., 1996).

Vârstă. Este de menţionat că TIC pot apărea la orice vârstă. TIC pot fi congenitale, simptomatologia respectivă apărând la naştere sau imediat după naştere. La copii, tumorile subtentoriale sunt mai frecvente sub vârsta de 10 ani (aproximativ jumătate din tumorile de fosă posterioară sunt meduloblastoame). La adulţi astrocitoamele şi oligodendroglioamele de emisferă cerebrală apar mai frecvent între 20 şi 30 ani, iar după 40 ani se întâlnesc mai ales astroci-

ame maligne, metastaze şi meningioame (tabelul 7.II).

TABELUL 17.II

NCIDENŢA ÎN PROCENTE A DIFERITELOR TIPURI HISTOLOGICE DE TUMORI INTRACRANIENE CORELATE CU VÂRSTA DE DIAGNOSTICARE (Teddy, 1989)

Tip tumoră	*Incidenţă absolută %*	*Vârsta cu afectare maximă (ani)*
Astrocitoame şi glioblastoame (adulţi)	38	40-60
Astrocitoame (copii)	50 (din TIC la copii)	12,3
Oligodendroglioame	3	30-60
Ependimoame	3	6-12
Neurinoame	8	40-70
Meningioame	18,5	40-60
Hemangioblastoame	9	10-20
Meduloblastoame	3	5-15
Craniofaringioame	2	5-15
Adenoame pituitare	10	adult
Metastatice	4 (la autopsie 25)	50-70
Diverse	1,5	

Se constată o anumită dependenţă între localizarea tumorilor, vârsta bolnavilor, structura celulară şi caracterul creşterii. Astrocitoamele trunchiului cerebral se întâlnesc la copii şi au o creştere infiltrativă. Astrocitoamele cerebeloase care apar la copii şi adolescenţi sunt tumori mici, relativ benigne şi aproape întotdeauna sunt chistice, cu o creştere predominant compresivă, cu o infiltrare foarte redusă în ţesutul înconjurător. Astrocitoamele de emisferă cerebrală se întâlnesc la adult, structura lor celulară este atipică, deseori malignă, creşterea este expansivă, infiltrativă, difuză, rareori chistică.

Tumorile supratentoriale predomină la vârsta 0-3 ani, fapt relatat în toate statisticile (Heideman, 1993). După datele Clinicii de Neurochirurgie Bucureşti, pe cele 431 TIC, se constată afectarea preponderentă a copilului peste 7 ani (tabelul 17.III) (Ciurea şi colab., 1996).

Datele prezentate mai sus diferă de cele din literatură, întrucât investigaţia neuroimagistică la 0-3 ani este limitată. După unele serii actuale, TIC la copil diagnosticate în primii trei ani de viaţă reprezintă aproximativ 13% din cazuri (Martina-Messing, 1993).

Sex. Tumorile intracraniene sunt de două ori mai frecvente la sexul masculin. La sexul masculin apar mai frecvent meduloblastoame, astrocitoame supra- şi subtentoriale, pinealoame, iar la sexul feminin menin-

TABELUL 17.III

DISTRIBUŢIA TUMORILOR INTRACRANIENE LA COPIL PE GRUPE DE VÂRSTĂ (431 cazuri) (Ciurea şi colab., 1996)

Grupa de vârstă	*Nr. cazuri*	*Procent*
0-1 an	3 cazuri	0,7
1-3 ani	50 cazuri	11,6
4-6 ani	111 cazuri	25,7
7-10 ani	125 cazuri	29
11-16 ani	142 cazuri	33
TOTAL	431 cazuri	100

gioame şi tumori hipofizare. După datele Clinicii de Neurochirurgie Bucureşti, pe cele 431 TIC, se constată preponderenţa sexului masculin: 249 cazuri (57,77%) (Ciurea şi colab., 1996).

Histopatologie. În toate statisticile se relevă preponderenţa glioamelor de diferite tipuri. Clasic se admite la adulţi că peste 40% din numărul tumorilor intracraniene îl reprezintă glioamele, urmând apoi, în ordinea frecvenţei, meningioamele (15%), metastazele (15%), neurinoamele (7,5%) (Zülch, 1979). Datele publicate de Teddy (1989) sunt aproximativ egale cu cele rezultate din studiile histopatologice de mai sus, cu excepţia hemangioblastoamelor, care în seriile publicate reprezintă 2-2,5% (Zülch, 1979). La copii, după datele Clinicii de Neurochirurgie Bucureşti, pe cele 431 TIC se constată predominanţa tumorilor gliale (tabelul 17.IV) (Ciurea şi colab., 1996).

TABELUL 17.IV

DISTRIBUŢIA TUMORILOR INTRACRANIENE LA COPIL ÎN FUNCŢIE DE TIPUL HISTOPATOLOGIC (Ciurea şi colab., 1996)

Nr.	*Histopatologie (grad de malignitate)*	*Nr. cazuri*	*Procent*
1.	tumori astrocitare:		
	astrocitom (I, II, III)	133	30,86
	glioblastom (IV)	11	2,55
2.	tumori embrionare:		
	meduloblastom (IV)	80	18,56
	ganglioneuroblastom (IV)	2	0,5
3.	tumori ependimare:		
	ependimom (I, II, III)	48	11,13
4.	tumori selare:		
	adenom hipofizar	3	0,70
	carcinom hipofizar	1	0,20
	craniofaringiom	25	5,80

TABELUL 17.IV (continuare)

5.	tumori meningiene:		
	meningoteliale-meningiom (I, II, III)	18	4,18
	norimeningoteliale-hemangiopericitom	1	0,20
	lipom corp calos	1	0,20
	sarcom meninge	3	0,70
	origine incertă-hemangioblastom	6	1,40
6.	hemangiom (cavernom)	16	3,71
7.	tumori plex coroid:		
	papilom I	9	2,10
	carcinom (III, IV)	2	0,50
8.	tumori celule germinale:		
	teratom	8	1,85
	carcinom embrionar	1	0,20
9.	tumori chistice:		
	tumoră epidermoidă	3	0,70
	chist dermoid	4	0,90
10.	oligodendroglioame	4	0,90
11.	oligoastrocitoame	4	0,90
12.	tumori neurogliale:		
	ganglioglom II	1	0,20
	t. disembrioplazică	3	0,70
13.	tumori de nervi cranieni:		
	gliom nerv optic	16	3,71
	neurinom de acustic	1	0,20
14.	tumori pineale:		
	pinealom	1	0,20
15.	alte tumori	2	0,5
16.	tumori cu histologie neprecizată	24	5,6
	TOTAL	431	100

Condiţiile de apariţie şi dezvoltare a tumorilor intracraniene. Din datele oncologiei moderne rezultă că procesul malign apare pe acele ţesuturi care au suferit în prealabil anumite modificări patologice: inflamatorii, proliferative, distrofice, iritative, traumatice. Caracteristic pentru aceste leziuni prealabile este faptul că ele nu au tendinţa să regreseze; ele constituie „leziunile precanceroase".

Leziunile precanceroase se pot transforma într-un anumit procent în tumori intracraniene, datorită intervenţiei unor factori de ordin general sau local, exogeni sau endogeni, care fac să se modifice radical tipul de metabolism al ţesuturilor respective, modificând structura lor biochimică şi celulară, inducându-le caracteristici metabolice şi structurale tumorale. Aceşti factori exogeni sau endogeni care intervin într-un anumit procent, provocând schimbarea calitativă a leziunilor precanceroase în cancer, sunt denumiţi „factori cancerigeni". Observaţiile clinice arată însă că în numeroase cazuri aceste două condiţii (leziunile precanceroase şi factorii cancerigeni) nu sunt suficiente pentru manifestarea clinică a tumorilor intracraniene. Acestea pot rămâne mult timp latente („sleeping tumors") şi numai o a treia categorie de factori („factori declanşatori") produce apariţia fazei clinice cu întreaga simptomatologie caracteristică. De multe ori la copil aceste „sleeping tumors" sunt descoperite cu totul întâmplător printr-un CT-scan efectuat cu ocazia unei contuzii cerebrale.

Leziunile precanceroase cerebrale. Există un număr considerabil de afecţiuni cerebrale, diferite ca natură care pot constitui leziunile precanceroase.

1. Leziuni precanceroase de natură embrionară. Aici intră grupări de celule embrionare care – datorită unor tulburări de ontogeneză – apar în mod anormal în anumite regiuni ale sistemului nervos şi dau naştere la tumori disembrioplazice (exemplu: formaţiunile embrionare conjunctivovasculare, din care se pot dezvolta angioreticuloamele). De remarcat că TIC la nivelul fosei posterioare la copil apar mult mai frecvent după sarcini distocice sau în cazul unor avorturi anterioare repetate. Ultima situaţie este menţionată mai ales la ependimoame (Martina-Messing, 1993).

2. Proliferări gliale de natură displazică: gliomatoza (Willis, 1948), microgliomatoza, scleroza tuberoasă ş.a. Relaţia dintre proliferările gliale displazice şi TIC este recunoscută în literatură. De asemenea este menţionată în întreaga literatură riscul mare al pacienţilor cu facomatoză în dezvoltarea ulterioară a unui TIC (Martina-Messing, 1993) (vezi subcapitolul „Facomatoze").

3. Procese inflamatorii meningoencefalitice. Printre acestea distingem:

a) meningoencefalitele cronice circumscrise şi

b) meningoencefalitele acute difuze (cu diferiţi agenţi infecţioşi, virusuri). Pentru această ipoteză pledează unele caracteristici morfologice ale astrocitoamelor, ca proliferarea vasculohistiocitară, infiltraţiile limfoplasmocitare, prezenţa elementelor gigante, a proceselor de necroză intensă primitivă (nelegate de leziunile vasculare). Se cunoaşte asocierea dintre apariţia de tumori cerebrale la copii (meduloblastoame) după vaccinarea anti-polio sau după rubeolă (Martina-Messing, 1993).

4. Leziuni traumatice. Rolul traumatismelor craniocerebrale în geneza unor TIC este mult discutat. Acestea pot fi la originea unor leziuni precanceroase cerebrale:

a) Cicatricea meningocerebrală traumatică poate constitui punctul de plecare, prin degenerarea proliferării gliomezodermale tipice de reparaţie în proliferare atipică glială sau mezenchimală. Pentru a se stabili legătura între traumatism şi TIC este necesară o integritate cerebrală anterioară, identitatea absolută între locul aplicării traumatismului şi localizarea tumorală.

b) Proliferarea glială posttraumatică se poate produce atât în jurul leziunilor traumatice primitive, cât şi la distanţă. Originea acestor proliferări gliale este hipoxia regiunilor respective, prin tulburările vasomotorii posttraumatice. Aceste fenomene de apariţie a TIC postcontuzii cerebrale anterioare au loc numai după un timp îndelungat de la producerea traumatismului craniocerebral, deci, practic, nu pot fi întâlnite la copii.

5. Radiaţii şi substanţe chimice. Au un rol deosebit în declanşarea leziunilor precanceroase, prin modificările metabolice produse mai ales la ţesutul nervos şi glial embrionar. Se apreciază că riscul de dezvoltare a unei TIC la copil este de 8,4 ori mai mare la cei care au primit o doză de iradiere pentru diferite afecţiuni (exemplu, leucemie) (Ron şi colab., 1988). Alte date statistice relevă un procent de 5% risc de TIC la copii după expunerea la radiaţii (Martina-Messing, 1993).

Referitor la radiaţiile nucleare, s-a constatat creşterea reală statistic a TIC la copiii expuşi acestora (Smeyanovich şi Shanko, 1995). Acestea reprezintă un important factor de declanşare a TIC şi a altor leziuni maligne la copil.

6. Rolul tabagismului în apariţia TIC la copil. S-a constatat pe bază strict statistică că nu există o legătură între apariţia de TIC la copil şi fumatul în perioada sarcinii.

Factorii declanşatori ai transformării leziunilor precanceroase în tumori intracraniene. Aceşti factori multipli, independenţi sau grupaţi intervin în dezvoltarea TIC, având un rol important în modificarea metabolismului neuronal şi glial, care devin extrem de active. Aceştia sunt:

1. Modificările fiziologice hormonale (tulburările endocrine) constituie unul din factorii cancerigeni frecvent întâlniţi în TIC.

2. Modificările alimentaţiei: alimentaţia chimizată poate de multe ori constitui un factor declanşator în modificarea metabolismului celular general.

3. Traumatismele craniocerebrale pot constitui factori declanşatori ai tumorilor intracraniene, probabil prin acţiunea directă pe care o au asupra structurilor neuronale şi gliale deja modificate.

4. Procesele infecţioase generale ale organismului pot favoriza frecvent apariţia TIC.

5. Afecţiunile intercurente, intoxicaţii, insolaţii, tulburări digestive, administrarea unor vaccinuri etc. pot declanşa apariţia de TIC.

Clasificarea histopatologică a tumorilor intracraniene. Clasificarea definitivă a TIC nu s-a reuşit perfect, deoarece originea acestora, factorii de dezvoltare datorită factorilor locali şi generali nu se cunosc încă suficient. Persistă ideea că TIC îşi au originea în derivatele neuroectodermice imperfecte, sunt deci de origine embrionară şi le-a fost dat termenul de „blastoame". Mult timp a predominat clasificarea lui Bailey şi Cushing (1926), care prin personalitatea lor au influenţat clasificările ulterioare.

Clasificarea lui Bailey şi Cushing (1926) a ţinut cont de criteriile embriologice, făcând o asemănare între elementele neoplazice şi diferitele etape de dezvoltare ale ţesutului nervos. Aceşti autori grupează tumorile intracraniene în 15 grupe perfect delimitate: meduloblastom, neuroepiteliom, spongioblastom multiform, pinealom, spongioblastom unipolar, astroblastom, astrocitom, ganglioneurom, ependimom, oligodendrogliom, meduloepiteliom, pinealoblastom, ependimoblastom, neuroblastom şi papilom coroidian.

Scopul clasificării a fost ca structura microscopică a glioamelor să poată da indicaţiile cele mai bune asupra originii, evoluţiei, prognosticului şi tratamentului acestor tumori. Clasificarea arată că unele tumori tinere, ca meduloblastomul (MBL), meduloepiteliomul şi neuroepiteliomul, sunt de origine embrionară.

Clasificarea lui Bailey şi Cushing (1926) ne orientează şi în privinţa tratamentului. Radioterapia este cu atât mai eficace cu cât tumorile au celule mai tinere. Astfel, după această clasificare, MBL sunt cele mai sensibile la radioterapie. Mai puţin sensibile la radioterapie sunt ependimoamele şi pinealoamele, ele fiind tumori mai evoluate; radioterapia are un efect slab, temporar asupra astroblastoamelor şi astrocitoamelor protoplasmatice; nu are efect asupra oligodendroglioamelor şi astrocitoamelor fibrilare, care sunt tumori adulte. Menţionăm că la adult se constată o lipsă de eficacitate a radioterapiei în glioblastomul multiform (GM), care nu este datorată sensibilităţii tumorii faţă de efectul radiant, ci mo-

dificărilor vasculare care determină hemoragii intra- şi peritumorale.

Dintre aceste multiple clasificări menţionăm valoarea celei prezentate de Kernohan şi colab. (1949), care pentru prima dată introduc în neurooncologie sistemul de standardizare în 4 stadii de malignitate (de la benign la malign). Clasificările lui Zülch (1979) şi Rubinstein (1982) cuprind toate procesele expansive intracraniene şi au stat la baza clasificărilor internaţionale făcute de UICC (Uniunea Internaţională împotriva Cancerului).

Datele acumulate în domeniul neurooncologiei de către neuropatologi au realizat o clasificare recentă a tumorilor intracraniene, admisă de către OMS (Kleihües şi colab., 1993). Kleihües şi colab. împart tumorile sistemului nervos, histopatologic în zece grupe independente, cu toate subdiviziunile recunoscute actualmente (tabelul 17.V).

Avantajul acestei clasificări reiese din aprofundarea majoră a tuturor elementelor neuropatologice ale TIC, cu defalcarea în subdiviziuni multiple. Autorii reuşesc să cuprindă noile tumori identificate în ultimii ani (xantoastrocitomul pleomorfic, neurocitomul central etc.).

De asemenea, Kleihües şi colab. (1993) realizează clasificarea OMS a tumorilor sistemului nervos în funcţie de gradul de malignitate, clasificare extrem de *eficientă în prognosticul* acestor afecţiuni (tabelul 17.VI).

Morfopatologia TIC cu particularităţile la copil. Vom contura caracteristicile principalelor variante histopatologice ale tumorilor cerebrale constatate la copil.

• ***Astrocitoamele.*** Sunt tumori dezvoltate din seria glială şi anume din astrocite. Sunt tumori de origine neuroectodermală, derivate din nevroglia astrocitară, care, în funcţie de gradul de malignitate, sunt grupate în patru categorii (Kernohan şi Sayre, 1952). Incidenţa astrocitoamelor este apreciată la copii la aproximativ 40% din toate TIC (Jellinger, 1986).

Astrocitoamele de gradele I şi II. Acestea sunt de fapt astrocitoamele benigne, care după localizare pot fi:

– subtentoriale, frecvente la copil, predominante în emisferele cerebeloase, fiind deseori chistice (cu tumoră murală mică care se pretează la ablaţia totală), mai rar în vermis, de unde invadează secundar ventriculul IV; ele pot avea sediul primitiv şi în ventriculul IV (fără tendinţă la formare de chist);

TABELUL 17.V

TIPIZAREA HISTOLOGICĂ A TUMORILOR SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

1. TUMORI ALE ŢESUTULUI NEUROEPITELIAL
   - 1.1. Tumori astrocitice (ex. astrocitom)
   - 1.2. Tumori oligodendrogliale (ex. oligodendrogliom)
   - 1.3. Tumori ependimare
   - 1.4. Glioame mixte (ex. oligoastrocitom)
   - 1.5. Tumorile plexurilor coroide (ex. papilom, carcinom al plexurilor coroide)
   - 1.6. Tumori neuroepiteliale de origine nesigură (nedeterminată) (ex. spongioblastom polar)
   - 1.7. Tumori neuronale şi mixte (neuronogliale) (ex. gangliocitom, ganglioglom desmoplazic infantil)
   - 1.8. Tumori ale parenchimului pineal (ex. pineocitom, pineoblastom)
   - 1.9. Tumori embrionare (în care sunt grupate: meduloepiteliomul, neuroblastomul, ependimoblastomul, medulloblastomul)
2. TUMORI ALE NERVILOR CRANIENI ŞI SPINALI
   - 2.1. Schwannom (neurilemom, neurinom) – celular, plexiform, melanotic
   - 2.2. Neurofibrom - circumscris (solitar), plexiform
   - 2.3. Tumori maligne ale tecii nervului periferic (MPNST – malignant peripheral nerve sheath tumour, sarcom neurogen, neurofibrom anaplazic, „schwannom malign")
3. TUMORI ALE MENINGELOR
   - 3.1. Tumori ale celulelor meningoteliale (ex. meningiom)
   - 3.2. Tumori mezenchimale nemeningoteliale (care cuprind: tumori benigne: tumori osteocartilaginoase, lipom, histiocitom fibros; tumori maligne: hemangiopericitom, condrosarcom, histiocitom malign fibros, rabdomiosarcom, sarcomatoză meningiană)
   - 3.3. Leziuni melanocitice primare: melanoză difuză, melanocitom, melanom malign
   - 3.4. Tumori cu histogeneză nesigură (nedeterminată): hemangioblastom (hemangioblastom capilar)
4. LIMFOAME ŞI TUMORI ALE ŢESUTULUI HEMATOPOIETIC (limfoame maligne, plasmocitom, sarcom granulocitic)
5. TUMORI ALE CELULELOR GERMINALE
   Din această grupă fac parte tumori extrem de importante la copil: germinom, carcinom embrionar, tumoră a sacului vitelin (tumoră a sinusului endodermal), coriocarcinom, teratom, tumori mixte ale celulelor germinale
6. LEZIUNI CHISTICE ŞI LEZIUNI ASEMĂNĂTOARE TUMORILOR
   Acest grup de leziuni chistice, în general benigne, este extrem de heterogen, cuprinzând: chist al pungii Rathke, chist epidermoid, chist dermoid, chist coloid al ventriculului III, hamartom hipotalamic neuronal
7. TUMORI ALE REGIUNII SELARE (care cuprind: adenom pituitar, carcinom pituitar, craniofaringiom)
8. EXTENSII LOCALE ALE UNOR TUMORI REGIONALE (paragangliom, cordom, condrom, condrosarcom, carcinom)
9. TUMORI METASTATICE
10. TUMORI NECLASIFICATE

TABELUL 17.VI

CLASIFICAREA OMS A TUMORILOR SISTEMULUI NERVOS CENTRAL ÎN FUNCŢIE DE GRADUL DE MALIGNITATE (Kleihües şi colab.: OMS, 1993)

Grupul tumoral	*Tipul tumoral*	*Gradul*			
		I	*II*	*III*	*IV*
Tumori astrocitice	Cu celule gigante subependimare	*			
	Pilocitic	*			
	Cu grad scăzut de malignitate		*		
	Xantoastrocitom pleomorfic		*	*	
	Anaplazic			*	
	Glioblastom				*
Oligodendroglioame	Cu grad scăzut de malignitate			*	
	Anaplazic				*
Oligoastrocitoame	Cu grad scăzut de malignitate			*	
	Anaplazic				*
Tumori ependimare	Subependimom	*			
	Mixopapilar		*		
	Cu grad scăzut de malignitate			*	
	Anaplazic				*
Tumori ale plexurilor coroide	Papilom	*			
	Carcinom				*
Tumori neuronale/ gliale	Gangliocitom		*		
	Gangliogliom			*	
	Gangliogliom desmoplazic infantil		*		
	Tumora disembrioplazică neuroepitelială		*		
	Neurocitom central		*		
Tumori pineale	Pineocitom			*	
	Pineocitom/pineoblastom			*	*
	Pineoblastom				*
Tumori embrionare	Meduloblastom				*
	Alte tumori neuroectodermale primitive (PNET - primitive neuroectodermal tumor)				*
	Meduloepiteliom				*
	Neuroblastom				*
	Ependimoblastom				*
Tumori ale nervilor cranieni	Schwannom (neurinom)		*		
	Tumora malignă a tecii nervului periferic			*	*
Tumori ale meningelor	Meningiom		*		
	Meningiom atipic			*	
	Meningiom papilar			*	*
	Hemangiopericitom			*	*
	Meningiom anaplazic				*

– supratentoriale, frecvente la adult, în emisferele cerebrale, putând ocupă orice lob, dar, cu precădere, în ordine, lobul frontal, temporal, parietal.

După ablaţia totală a astrocitoamelor nu se produce recidivă. Nu disemineză pe cale lichidiană. Astrocitoamele supratentoriale au o tendinţă de malignizare.

Particularităţile astrocitoamelor de gradele I/II. Astrocitoamele grad I sunt tumori benigne histologic, având foarte frecvent sediul într-o emisferă cerebeloasă, cu formă chistică. Numai sediul primitiv în ventriculul IV nu are tendinţă la formare de chist. Formele supratentoriale, rare la copii, prezintă o tendinţă mai mare de formare de chist decât la adult şi de aceea sunt mai benigne ca la adult. După ablaţia totală a astrocitoamelor nu se produce recidivă. Nu disemineză pe cale lichidiană. Astrocitoamele supratentoriale de gradul II au o tendinţă de malignizare şi se pot chiar transforma în astrocitoame maligne.

Astrocitomul de gradul III. Sunt tumori de origine neuroectodermală, cu o incidenţă relativ crescută în ultima decadă. Astfel, în unele serii, astrocitoamele de gradul III domină din toate astrocitoamele – 39,4% (Ciurea şi colab., 1993). Au o celularitate mai bogată, cu aspect tipic dat de prezenţa unui număr mai mare de mitoze care fac dovada unei creşteri rapide – şi de asemenea radială – a celulelor de-a lungul numeroaselor vase sanguine uniforme. Tumora prezintă o reţea densă de vase sanguine cu pereţii vasculari îngroşaţi; nu se găsesc necroze. Pot prezenta degenerări cu chisturi mici. Aceste astrocitoame, caracterizate prin modificări anaplazice cu creşterea importantă a mitozelor, pleomorfism, modificări nucleare, dar fără necroze (anaplazice şi xantoastrocitomul pleomorfic), sunt cuprinse în gradul III după OMS (Kleihües şi colab., 1993).

Particularităţile astrocitomelor de gradul III. Acestea sunt astrocitoame cu o celularitate mai bogată. Aspectul lor tipic este dat de prezenţa unui mare număr de mitoze care fac dovada unei creşteri rapide – şi de asemenea radiară – a celulelor de-a lungul numeroaselor vase sanguine uniforme. Tumora prezintă o reţea densă de vase sanguine cu pereţii vasculari îngroşaţi; nu se găsesc necroze. Pot prezenta degenerări cu chisturi mici. Aceste astrocitoame se întâlnesc supratentorial la copii, cu tendinţă evidentă spre malignizare.

Astrocitomul de gradul IV (GM). Sunt tumori de origine neuroectodermală, frecvente la adulţi (la nivelul emisferelor cerebrale), extrem de maligne. În seria Clinicii de neurochirurgie din Bucureşti ele reprezintă 2,5% din TIC la copii (27 din 1094) (Arseni şi colab., 1980). În seria Clinicii de neurochirurgie din Viena ele reprezintă 4,6% din TIC la copil (Koos şi Miller, 1971). După datele publicate de Jellinger (1986) GM la copil reprezintă 4,4% iar mai recent aproximativ 10% (Campbell şi colab., 1996). Peste 80% din astrocitoamele maligne (gradul IV) ale copilului au sediul în emisferele cerebrale, restul fiind situate în trunchiul cerebral şi nucleii bazali. Aceste astrocitoame predomină la sexul masculin.

S-a constatat că astrocitoamele maligne prezintă o diseminare leptomeningiană locală accentuată de intervenţia neurochirurgicală (Arita şi colab., 1994).

Particularităţile astrocitomului de grad IV (GM). Sunt tumori de origine neuroectodermală, foarte maligne, predominante la adult, cu afectarea sexului masculin. La copii aceste astrocitoame sunt cu precădere tumori de emisferă cerebrală spre deosebire de adulţi, unde sunt tumori predominant de linie mediană. Histopatologic hemoragiile şi necrozele intratumorale la copii sunt mai rare decât la adulţi. Deosebirile structurale ale astrocitoamelor maligne la copii atestă un caracter mai puţin malign ca la adult.

• ***Oligodendroglioamele.*** Sunt tumori de origine neuroectodermală derivate din oligodendroglie, rare la copii (aproximativ 1% după Jellinger, 1986). Tumora predomină la adulţi (30-50 ani), de sex masculin. Sediul lor este aproape exclusiv supratentorial în emisferele cerebrale. În primele decade de viaţă, tumora afectează nucleii bazali şi mai ales talamusul, invadând pereţii ventriculului III. Tumora poate prezenta calcificări vizibile la radiografie. Sunt tumori cu evoluţie lentă (10-15 ani), cu aspect histologic benign, dar cu posibile diseminări spinale. După clasificarea actuală a OMS, oligodendroglioamele sunt tumori în general benigne, fiind cuprinse în gradul II şi, când au modificări anaplazice, corespund gradului III histopatologic (Kleihües şi colab., 1993).

Sunt tumori mai rare la copii decât la adulţi; sediul lor de predilecţie este în emisferele cerebrale, dar la copii manifestă o tendinţă de localizare în talamus. Caracteristica acestor tumori este prezenţa frecventă a calcificărilor intratumorale, fără însă a fi patognomonic. Pot prezenta diseminări mai ales spinale, deşi tumora extirpată poate avea aspect histologic benign. Sunt tumori cu evoluţie lentă.

Particularităţile oligodendroglioamelor:

– Sunt tumori rare la copii.

– Sediul lor de predilecţie este în emisferele cerebrale.

– Caracteristica acestor tumori este prezenţa frecventă a calcificărilor intratumorale, fără însă a fi un semn patognomonic.

– Sunt tumori cu evoluţie lentă şi aspect histologic benign.

• ***Ependimoamele.*** Ependimoamele sunt tumori de origine neuroectodermală provenite din celule adulte ependimare, din ependimul ventricular. Ependimoamele sunt constatate frecvent la copil, constituind aproximativ 10% din totalitatea TIC la copil (Kun şi colab., 1988).

Localizările supratentoriale, mai frecvente la sugari şi copii mici, prezintă dezvoltări paraventriculare, în substanţa albă a emisferelor cerebrale ajungând subcortical, mai rar perforând cortexul. Sediul de predilecţie al acestor ependimoame intracerebrale este regiunea de confine temporoparietooccipitală. Celulele ependimare din pereţii ventriculari, în cursul dezvoltării embrionare, nu păstrează o poziţie fixă, ci migrează izolat sau în grupuri în formaţiunile nervoase vecine, astfel explicându-se prezenţa ependimomului în substanţa albă a creierului (Arseni şi Niculescu, 1957).

Localizarea de predilecţie a ependimomului este însă în ventriculul IV. Inserându-se în majoritatea cazurilor pe planşeul ventriculului IV, ablaţia totală este numai rareori posibilă (Dohrmann şi colab., 1976). Din această cauză, tentativa de ablaţie totală dă cea mai mare mortalitate operatorie în tumorile de fosă craniană posterioară. Ependimoamele benigne din punct de vedere histologic devin maligne prin localizarea lor în ventriculul IV, în timp ce ependimoamele supratentoriale, deşi cu localizarea mai benignă (emisferă cerebrală sau ventricul lateral), sunt mai maligne histologic, având o tendinţă la malignizare şi recidivă chiar şi după ablaţie totală (Ernestus şi colab., 1996).

Tipul celular este cel mai frecvent, fiind întâlnit pur sau sub forma tipului mixt în 75% din ependimoame. Tipul mixopapilar are un prognostic mai

bun decât tipurile celular şi epitelioid. Tendinţa de malignizare a ependimoamelor este redusă pentru ependimoamele subtentoriale şi relativ pronunţată pentru ependimoamele supratentoriale. Ca şi pentru alte tumori, Kernohan şi Fletcher (1937) gradează ependimoamele de la I la IV, în funcţie de criterii histologice (anaplazie) şi clinice (supravieţuire). Tipul IV este mai rar întâlnit la ependimoame, tipurile I şi II sunt frecvente. După datele actuale ale OMS, ependimoamele sunt cuprinse în trei grade de malignitate: gradul I (subependimom şi ependimoame mixopapilare) – sigur benigne, gradul II (ependimoamele celulare, papilare, cu celule clare) şi gradul III (anaplazice) (Kleihües şi colab., 1993).

Particularităţile ependimoamelor la copil:

– Ependimoamele sunt tumori mult mai frecvente la copil decât la adult, a căror localizare de predilecţie este în fosa cerebrală posterioară şi anume în ventriculul IV.

– Localizarea supratentorială este apanajul în special al vârstelor mici la copil.

– Tendinţa de malignizare este aproape exclusiv a formelor supratentoriale.

– Ele pot disemina prin LCS, ceea ce necesită efectuarea de radioterapie pe tot axul cerebrospinal.

• ***Tumori ale plexurilor coroide.*** Cuprind: papilomul şi carcinomul coroidian.

Papilomul de plex coroid. Este o tumoră benignă, relativ rară, care apare în primele două decade de viaţă cu preponderenţă la sexul masculin. Această tumoră este situată în ventriculii cerebrali, supra- şi subtentorial. În ventriculul lateral, incidenţa papiloamelor este maximă (76%), urmată de ventriculul IV (16%) şi apoi ventriculul III (8%) (Koos şi Miller, 1971). Macroscopic, tumora are aspect conopidiform, de culoare roşiatică, cu chisturi hemoragice, inserându-se în plexul coroidian, mai ales la nivelul răspântiei ventriculare; nu aderă de peretele ventricular; această tumoră este hipersecretantă de LCS şi poate disemina pe calea LCS. Microscopic, tumora are o structură asemănătoare plexului coroid, cu aspect de papilom, constând în axe conjunctivovasculare, pe care sunt aşezate straturi de celule de tipul celulelor epiteliului coroidian adult, dar care conţin numeroase mitocondrii şi sunt lipsite de cili. După toate clasificările, această tumoră este încadrată în tipul de tumori benigne.

Carcinomul de plex coroid. Este o tumoră malignă, foarte rară, dispusă în ventriculii cerebrali, predominant supratentorial. Macroscopic, tumora are aspect hemoragic, cu tendinţă la invadarea ţesutului cerebral adiacent. Microscopic, tumora are un aspect de carcinom papilar, în care apar celule de dimensiuni variate, chiar gigante, cu multiple mitoze şi metaplazie malpighiană; nucleii au importante atipii; celulele îşi pierd diferenţierea papilară. Aceste tumori sunt încadrate în grupul tumorilor anaplazice, cu gradul de malignitate III, după clasificarea OMS (Kleihües şi colab., 1993).

• ***Tumori neuronale şi neurogliale.*** Aceste tumori sunt dezvoltate din elemente adulte ale seriei neuronale, fiind încadrate sub denumirea de gangliogliom (Masson, 1956). Ulterior, grupul acestor tumori s-a extins, cuprinzând tumori dezvoltate din elemente neuronale şi din cele neurogliale, astfel că actualmente constituie un capitol independent în clasificarea internaţională a OMS (Kleihües şi colab., 1993). Întrucât ele nu reprezintă un element major în patologia TIC la copil, fiind tumori relativ rare, nu vom insista decât asupra unor particularităţi histopatologice. Macroscopic, tumorile sunt de obicei bine delimitate, rotunde, dure, situate în plin parenchim nervos, cu aspect general benign; pe secţiune apar relativ cenuşiu-albicioase, cu puncte brune, frecvent chistice sau posibil zone de necroză hemoragică. Uneori tumora are un nodul inserat pe peretele unui chist, compresiv asupra encefalului. Microscopic se constată celule mari, nervoase sau neurogliale în diferite stadii de anaplazie; aspectul nucleilor celulari delimitează benignitatea acestor TIC. La aceasta se adaugă şi caracteristile de diferenţiere relativ perfecte.

Ganglioglioamele. Sunt încadrate în grupa tumorilor cu malignitate redusă, gradele I, II (Kleihües şi colab., 1993). Predominanţa conjunctivă imprimă un caracter de benignitate majoră (gangliogliomul desmoplazic). Există şi tumori din această grupă cu agresivitate şi malignitate crescută, încadrate în grupa neuroblastoamelor, caracterizate prin elemente neuronale tinere, nediferenţiate.

Aceste tumori au o evoluţie perfect superpozabilă cu astrocitoamele chistice (gradele I, II) neprezentând particularităţi clinice şi chiar diagnostice deosebite. Diagnosticul de gangliogliom constituie deseori o surpriză la examenul histopatologic (Smith şi colab., 1992).

• ***Tumori pineale.*** Tumorile proprii ale regiunii pineale sunt împărţite actualmente în două grupe mari: pineoblastoame şi pineocitoame.

Pineoblastoamele. Se dezvoltă la copii şi adolescenţi. Macroscopic au următoarele caractere: tumori infiltrative, cu invadarea parenchimului nervos învecinat, absenţa capsulei, aspect cenuşiu-închis. Microscopic: prezenţa de densitate celulară, cu activitate mitotică marcată, cu mare polimorfism şi numeroase monstruozităţi nucleare şi citoplasmice. Uneori aspectul microscopic se aseamănă cu cel al meduloblastoamelor, inclusiv dispunerea celulară în rozete (Homer Wright rosette). Pineoblastoamele au o malignizare rapidă locală şi posibilităţi de diseminare prin LCS; ele corespund gradului IV de malignitate (Kleihües şi colab., 1993).

Pineocitoamele. Sunt tumori întâlnite mai ales la adult. Macroscopic au următoarele caractere: sunt bine delimitate, posedă o capsulă de formă rotund-ovală, cu suprafaţa netedă, gri-cenuşii. Microscopic: capsula este formată din fibre colagene, cu multiple travee conjunctive şi vase sanguine care traversează parenchimul celular, care se aseamănă cu cele ale celulei fundamentale a parenchimului pineal adult; celulele tumorale nu invadează niciodată parenchimul nervos; ele au o evoluţie lentă, compresând structurile cerebrale şi care corespund gradului II de malignitate (Kleihües şi colab., 1993).

Există şi forma intermediară, de pineocitom/pineoblastom, cu caracter de malignitate de gradul III.

• ***Tumori embrionare.*** În ultimii ani multiplele studii de histogeneză au delimitat un grup important de tumori, cu caractere certe embrionare şi care au fost cuprinse în termenul de tumori primitive neuroectodermale (Primitive Neuro Ectodermal Tumors – PNET). Aceste tumori au drept caracter comun o posibilă transformare malignă a structurilor celulare ale SNC de la diferite nivele, tumora prezentând caractere ale celulei „suşe" embrionare (Kadota şi colab., 1989). În aceste condiţii ele se dezvoltă la copii şi adolescenţi. Ele sunt cuprinse în gradul IV (Kleihües şi colab., 1993). În grupul acestora sunt descrise:

– meduloepiteliomul, tumoră extrem de rară, malignă, de origine embrionară, care histologic se aseamănă cu epiteliul primitiv medular;

– neuroblastomul, tumoră relativ rară, extrem de malignă, compusă structural din neuroblaşti sau celule neuronale parţial diferenţiate;

– ependimoblastomul, tumoră extrem de rară, malignă, de origine embrionară, care histologic se compune din celule nediferenţiate, asemănătoare din ependimul embrionar;

– meduloblastomul, care trebuie prezentat separat, datorită incidenţei şi importanţei clinicoterapeutice şi prognostice.

Meduloblastomul (MBL). Se dezvoltă din incluziuni embrionare rămase la nivelul acoperişului ventriculului IV (volumul medular posterior), care constituie neuroepiteliul primar – format din meduloblaşti. Aceştia sunt înrudiţi embrionar cu celulele stratului granular extern cerebelos. Stratul de meduloblaşti dispare în jurul vârstei de 1 an, lăsând doar cuiburi celulare (aşa se explică posibilitatea dezvoltării MBL în emisfera cerebeloasă).

Caracteristica tumorii şi factorul care îi conferă de fapt malignitatea extremă constă în tendinţa de metastazare atât la nivelul sistemului nervos central, cât şi în afara lui. MBL ocupă de fapt locul întâi dintre glioame în privinţa metastazărilor, fiind urmat de ependimom şi pinealom (Choux şi Lena, 1982). După unii autori, această tendinţă s-ar datora lipsei de stromă. Şi în această privinţă MBL se comportă foarte diferit: unele cresc ca o masă tumorală unică şi metastazează târziu, altele invadează de la început multiple structuri nervoase local şi la distanţă. Mecanismul metastazării este: a) pe cale lichidiană (mai corectă ar fi denumirea de diseminare decât de metastază), majoritatea metastazelor fiind situate spinal, sau b) prin invadarea leptomeningiană din aproape în aproape. Frecvente sunt şi diseminările supratentoriale. Foarte rar sunt citate metastazări extranevraxiale, mai ales osoase (în oasele bazinului, în genunchi, craniu, coloana vertebrală, coaste), plămân, ganglioni limfatici, ficat.

• ***Tumori ale celulelor germinale.*** Aceste tumori sunt încadrate într-un grup separat în clasificarea oficială a OMS (Kleihües şi colab., 1993). Ele sunt cunoscute şi sub denumirea de germinom, se dezvoltă în regiunea pineală sau supraselară, afectând în principal structurile mediale ale SNC, în a doua decadă de viaţă, fiind preponderente la sexul masculin (Edwards şi colab., 1988). Denumirea de germinom s-a făcut prin identificarea histopatologică cu seminoamele testiculare. Histopatologic se constată o compoziţie uniformă de celule germinale primitive, cu nuclei veziculari, largi şi cu citoplasmă bogată în glicogen. De asemenea, limfocitele şi infiltratele granulomatoase sunt prezente în masa tumorală. Aceste tumori sunt imunoreactive la fosfataza alcalină placentară.

Tot în grupul tumorilor cu celule germinale sunt cuprinse actualmente şi teratoamele. Pentru respectarea datelor clasice vom prezenta teratoamele în cadrul grupului de tumori disembrioplazice.

Tablou clinic. Simptomatologia tumorilor intracraniene depinde de vârstă, de localizarea tumorii şi de natura acesteia. Simptomele pot fi divizate în două mari grupe:

- simptome datorate creşterii presiunii intracraniene;
- simptome datorate localizării leziunii cerebrale, fie prin tumoră, fie prin edemul cerebral asociat.

Tendinţa de localizare în apropierea şi chiar pe linia mediană a unor TIC la copii duce la apariţia frecventă şi precoce a obstrucţiei căilor de circulaţie a LCS. Aceasta face ca simptomele iniţiale în majoritatea tumorilor intracraniene la copii să fie mai degrabă semne datorate fenomenelor de HIC decât altor tulburări neurologice de focar (Matson, 1969).

Simptome datorate creşterii presiunii intracraniene. Acestea constau în fenomenele sindromului de HIC, adică cefalee, vărsături, edem papilar. Menţionăm anumite particularităţi legate de vârstă. Aceste fenomene clinice au fost descrise anterior la capitolul „Sindromul de HIC".

a) Cefaleea la copilul 0-3 ani poate fi exprimată prin plâns, agitaţie şi irascibilitate; la copiii mari, adolescenţi, adulţi, cefaleea este semnul cel mai frecvent în TIC. Cefaleea poate fi singură manifestare clinică a sindromului de HIC, pentru care fapt este interpretată deseori greşit drept parazitoză intestinală, tulburare de refracţie, afecţiuni somatice, migrene, otomastoidite, sinuzite. Caracteristice cefaleei sunt cedarea sau ameliorarea ei după vărsături şi apariţia vărsăturilor când cefaleea atinge maximum de intensitate. Uneori cefaleea apare când pacientul trece în ortostatism şi se poate remite în poziţie genupectorală sau la flectarea capului. Acest tip de cefalee apare în tumorile de fosă craniană posterioară, în tumorile intraventriculare şi în craniofaringioame. Cefaleea poate apărea în crize care durează câteva minute. Cefaleea poate să se agraveze brusc, asociindu-se cu vărsături şi cu modificarea stării de conştienţă datorită creşterii bruşte a volumului tumoral prin hemoragie intratumorală, edem peritumoral sau datorită unei puncţii lombare (manevră interzisă în HIC). În această eventualitate s-a produs o angajare de lob temporal – dacă tumora era situată supratentorial – sau o angajare a amigdalelor cerebeloase – dacă tumora era subtentorială.

b) Vărsăturile survin în 70-80% din cazuri, indiferent de localizarea şi tipul tumorii. Vărsăturile se pot asocia cu dureri abdominale şi astfel să simuleze o afecţiune abdominală, ca apendicita, verminoza intestinală etc. Prin deshidratarea pe care o produc, vărsăturile pot duce la o ameliorare temporară a sindromului de HIC. Vărsăturile, când constituie semnul de debut clinic al tumorilor intracraniene, au valoare localizatorie, şi anume denotă o suferinţă a planşeului ventriculului IV (posibil meduloblastom). La copilul mic pot fi unica manifestare subiectivă a HIC. Greţurile pot însoţi vărsăturile dar acestea sunt constatate în 20% din cazuri.

c) Edemul papilar, ca manifestare a HIC, este rar constatat la vârstele extreme. La copii este destul de frecvent cu toate mijloacele actuale precoce de diagnostic. Pacienţii cu edem papilar pot prezenta tulburări de vedere, de la obnubilări ale vederii (specifice HIC), cu acuitate vizuală bună până la o diminuare a acuităţii vizuale, corespunzând unui edem papilar de gradul III spre IV. Aceasta denotă o urgenţă extremă, putând conduce la pierderea vederii prin atrofie optică secundară ireversibilă, chiar atunci când cauza sindromului de HIC a fost îndepărtată.

Simptome datorate localizării leziunii cerebrale. Acestea sunt constituite din multitudinea de semne neurologice (iritative şi/sau deficitare), care realizează întreg sindromul clinic al leziunii cerebrale; diferă ca intensitate în funcţie de vârstă. Este necesar să acordăm atenţie celor mai discrete semne neurologice. La copii acestea sunt fruste, de cele mai multe ori apar tardiv, tabloul clinic fiind dominat de la debut şi până la internare (perioada de stare) de HIC. La adulţi sindromul neurologic de localizare a leziunii este mult mai pregnant.

Dintre *sindroamele neurologice iritative*, menţionăm: crize convulsive focale sau generalizate care necesită o examinare atentă.

- crizele focale (parţiale) repetitive, rezistente la tratament, au o valoare diagnostică majoră asupra leziunii supratentoriale controlaterale (mai ales cele senzitivo-motorii); crizele temporale (parţiale) sunt revelatoare pentru leziunile lobului temporal; crizele adversive sau oculocefalogire sunt constatate în leziunile frontale premotorii; crizele parţiale cu generalizare secundară trebuie de asemenea investigate neurochirurgical; crizele parţiale urmate de deficit motor

posterităţi sunt extrem de concludente pentru o leziune neurochirurgicală (Arseni şi colab., 1976);

• crizele convulsive generalizate impun de asemenea o investigare primară neurochirurgicală, mai ales în situaţiile: debut tardiv, rezistenţă la tratament, modificarea aspectului clinic;

• crizele convulsive parţiale sau generalizate sunt mai rar întâlnite la copilul preşcolar în debutul tumorilor cerebrale, deoarece la această vârstă predomină cele localizate în fosa craniană posterioară.

Dintre *sindroamele neurologice deficitare* (lezionale) menţionăm:

• sindromul motor – orice deficit motor (pareză sau plegie), mai ales cu evoluţie lent progresivă, trebuie examinat şi investigat cu multă atenţie, relevând o leziune cerebrală certă; de obicei deficitul motor este de tip mono- sau hemiparetic, mai rar apar parapareze (leziunile lobului paracentral, bilateral);

• semnul Babinski unilateral este extrem de valoros, relevând afectarea emisferei cerebrale opuse;

• semnul Babinski bilateral denotă o angajare de amigdale cerebeloase şi indică urgenţa neurochirurgicală;

• sindromul senzitiv (dificil de examinat la copil): tulburările de sensibilitate obiectivă de tip deficitar trebuie analizate atât pentru sensibilitatea superficială, termică, tactilă, dureroasă, cât şi pentru cea profundă. Deficitele de sensibilitate relevă întotdeauna o leziune cerebrală de tip parietal;

• tulburările de vorbire se întâlnesc în leziunile emisferei dominante, fiind de tip motor (leziunile lobului frontal – afazia Broca) sau de tip senzitiv (leziunile parietotemporale – afazia Wernicke);

• tulburările de praxie constituie un element important în leziunile parietale, fiind întâlnite atât în cele ale emisferei dominante (constructivă) sau nedominante (de îmbrăcare);

• tulburările de gnozie sunt revelatoare pentru leziunile specifice diferiţilor lobi cerebrali (vizuală – lobul occipital, tactilă – lobul parietal etc.);

• modificările de câmp vizual sunt revelatoare pentru leziuni la nivelul lobilor temporal (cvadranopsie superioară), parietal (cvadranopsie inferioară) şi occipital (hemianopsie homonimă);

• tulburările de orientare în spaţiu sunt revelatoare pentru lobul frontal, dar şi în corelaţia sa cu lobul parietal şi occipital;

• paraliziile de nervi cranieni sunt întâlnite frecvent: perechea VI este afectată în sindromul de HIC, producându-se strabism convergent; nistagmusul apare în tumori de fosă craniană posterioară; deficitele nervilor oculomotori şi ultimele perechi de nervi cranieni sunt caracteristice pentru tumorile de trunchi cerebral;

• tulburările trofice sunt de asemenea constatate în leziunile supratentoriale: corp calos şi parietale;

• tulburările vegetative sunt constatate în leziunile temporale şi frontoorbitale;

• tulburările extrapiramidale de tip hipertonie, rigiditate, hipochinezie se constată în leziunile nucleilor bazali;

• ataxia de trunchi denotă o interesare a vermisului şi a lobului nodulofloculară;

• tulburările de coordonare ale membrelor, revelatoare pentru afectarea emisferelor cerebeloase;

• semnele de iritaţie meningiană relevă fie o posibilă malformaţie vasculară ruptă, fie o tumoră în fosa craniană posterioară, cu fenomene de angajare;

• redoarea cefei, pareza de nerv motor ocular comun (midriază şi ptoză palpebrală ipsilaterală), discretă hemipareză controlaterală apărute în cursul HIC pledează pentru o tumoră supratentorială complicată cu hernia uncusului temporal, care indică o urgenţă neurochirurgicală. Fenomenele neurologice devin extrem de grave când se realizează compresia trunchiului cerebral, în incizura tentoriului de partea opusă, apărând hemipareza ipsilaterală, desigur cu modificarea stării de conştienţă;

• tulburările endocrine (sindrom adipozogenital, pubertate precoce, diabet insipid, acromegalie, sindrom Cushing, frecvente la copil) trebuie de asemenea investigate neurochirurgical;

• tulburările psihice: scăderea randamentului şcolar, regresul psihomotor, tulburările de memorie, atenţie, calcul, starea de irascibilitate, agitaţie sau starea de apatie, indiferenţă faţă de propria persoană şi mediul înconjurător, tulburările de afectivitate, modificările de caracter, dispariţia simţului critic şi mai ales autocritic, gatismul pot deschide tabloul clinic al unei tumori intracraniene;

• afectarea stării de conştienţă (obnubilare, confuzie, dezorientare temporo-spaţială, somnolenţă, comă) este întâlnită predominant în tumorile profunde cu afectarea nucleilor bazali sau în orice fel de tumori, când acestea dezvoltă conurile de presiune asupra structurilor liniei mediane.

Investigaţii paraclinice:

1. *Examenul oftalmoscopic* poate decela modificări de FO de la simpla ştergere a marginilor papilare (edem papilar stadiu I) până la atrofie optică poststază (stadiul IV) sau atrofie optică primitivă. Uneori este dificil de deosebit atrofia optică primitivă de cea secundară (fig. 17.68).

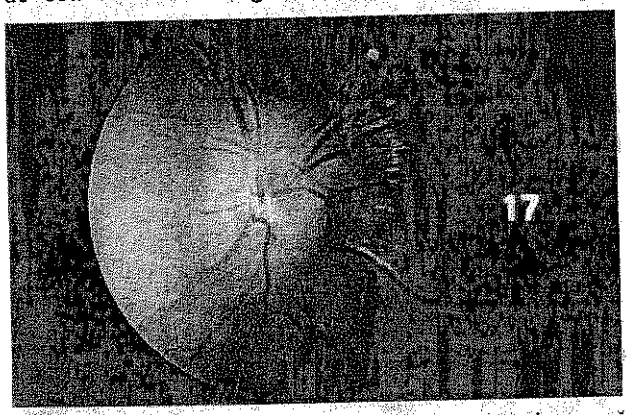


Fig. 17.68 – Aspectul fundului de ochi într-un caz de tumoră cerebrală. Se constată edemul papilar accentuat stadiul I.

2. *EEG* are valoare în tumorile supratentoriale putând releva focar de unde lente tip delta, asimetrie de emisferă, modificări bioelectrice difuze. EEG este un examen util în TIC întrucât indică lateralizarea emisferei lezate şi chiar focarul de suferinţă cerebrală. În tumorile de fosă craniană posterioară, EEG relevă doar modificări bioelectrice difuze bilaterale.

3. *Echografia transfontanelară (ECHO)* este o metodă de explorare neurochirurgicală complet nenocivă, stabilind doar existenţa unui proces expansiv intracranian pe baza explorării cu ultrasunete a deplasării liniei mediane a encefalului (la sugar).

4. *Radiografia craniană simplă* are valoare informaţională mai ales la copii, relevând: HIC (fig. 17.69), dehiscenţa suturilor, accentuarea impresiunilor digitate; modificări ale şeii turceşti (lărgirea, porozitatea şeii turceşti cu erodarea apofizelor clinoide). La sugar, semnele de HIC obişnuite pot fi întârziate datorită capacităţii craniului de a se extinde prin desfacerea suturilor. Lărgirea perimetrului cranian şi accelerarea ritmului de creştere a craniului la sugar pot fi primele manifestări ale procesului neoformativ intracranian la care se va adăuga regresul psihomotor. Radiografia craniană simplă poate releva unele elemente mai deosebite: modificări osoase (chist hidatic) prin acţiunea directă a procesului expansiv, calcificări intratumorale (craniofaringiom, oligodendrogliom), calcificări intraventriculare (papilom de plex coroid) etc.

5. *Pneumoencefalografia (PEG)* şi *ventriculografia* sunt metode invazive, periculoase şi total contraindicate în TIC.

6. *Scintigrafia cerebrală* cu radioizotopul ^{99}Technetium (^{99}Tc) a constituit un progres remarcabil în investigarea TIC. Cu toată valoarea informaţională furnizată în TIC hipervascularizate (meningioame, metastaze), această investigaţie a fost depăşită de metodele moderne de tip CT-scan, MRI, bogat informaţionale.

7. *Angiografia cerebrală* efectuată prin metodele cu substracţie digitală furnizează date informaţionale deosebite. Acest examen paraclinic îşi menţine valoarea pe de o parte prin relevarea pediculilor vasculari ai TIC, iar pe de altă parte prin posibilităţile de embolizare intratumorală.

8. *CT-scan* a constituit progresul major în acurateţea diagnostică din TIC. Practic, a început o eră nouă a imagisticii craniocerebrale, odată cu introducerea de rutină a CT-scan. Avantajele majore ale acestei investigaţii se datorează minimei invazivităţi, multiplelor date informaţionale asupra tuturor structurilor craniocerebrale, posibilităţilor de urmărire în dinamică. Prin aplicarea CT-scan se pot stabili exact

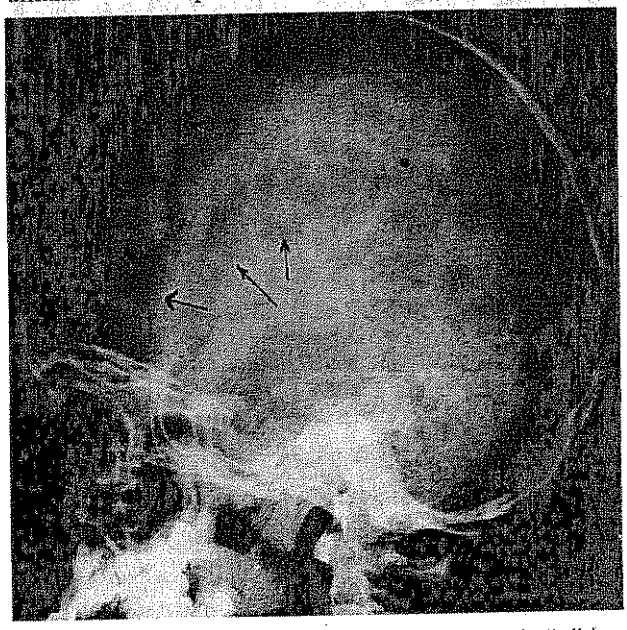


Fig. 17.69 – Radiografie craniană simplă – se evidenţiază disjuncţia suturilor craniene şi impresiuni digitate (imagine laterală).

sediul, forma, extinderea, numărul şi chiar natura proceselor expansive şi modificările asociate ale sistemului ventricular (fig. 17.70, 17.71, 17.72). CT-scan nativ şi cu contrast şi mai ales cu reconstrucţie rămâne investigaţia majoră actuală în patologia tumorală a copilului.

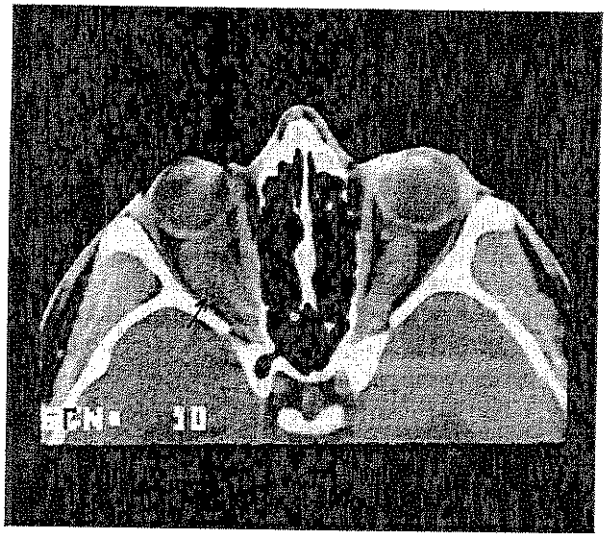


Fig. 17.70 – CT-scan: gliom de nerv optic de partea dreaptă: se constată nervul optic mult îngroşat.

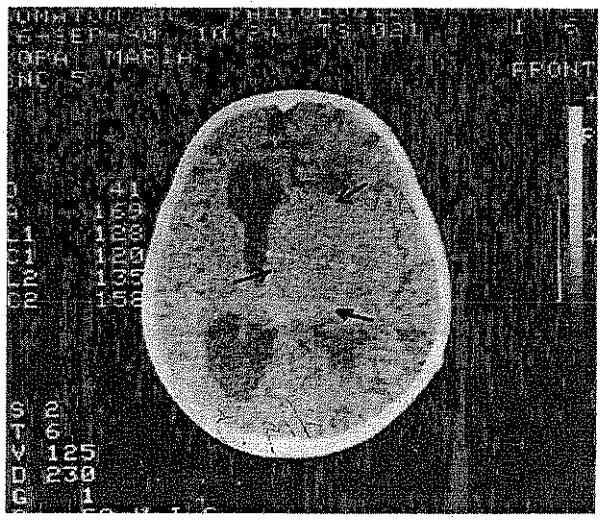


Fig. 17.71 – Tumoră gigantă dispusă la nivelul ventriculului III şi ventriculului lateral dreapta.

9. *Rezonanţa magnetică nucleară* (MRI, RMN) constituie un alt element de progres în diagnosticul

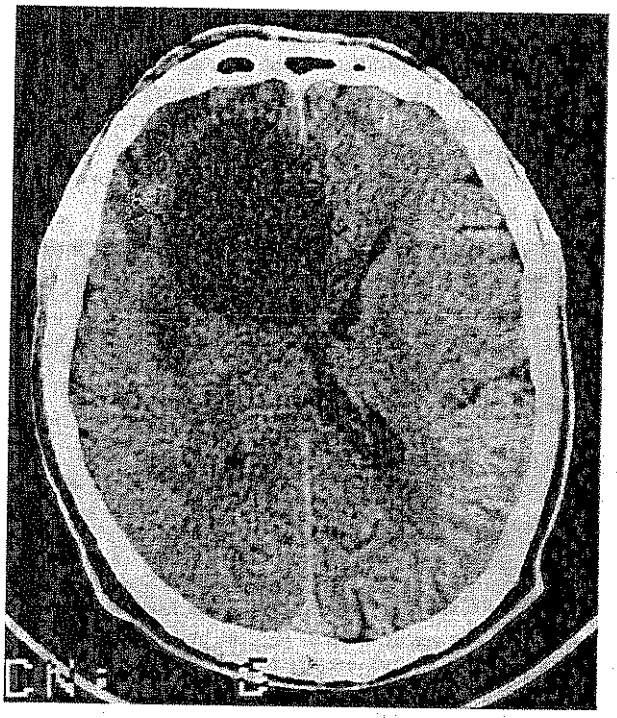


Fig. 17.72 – CT-scan: tumoră chistică frontală dreaptă.

TIC, mai ales în procesele expansive situate în regiunea formaţiunilor liniei mediane şi a fosei craniene posterioare (fig. 17.73). Această investigaţie vine în completarea CT-scan, furnizând împreună date informaţionale extrem de complexe asupra tuturor structurilor şi leziunilor din SNC.

10. *Tomografia prin emisie de pozitroni (PET)* reprezintă o metodă de importanţă majoră în diagnosticarea recidivelor tumorale.

Evoluţie şi prognostic. *Evoluţie.* TIC debutează şi evoluează de obicei lent progresiv prin acumularea treptată de semne neurologice, revelatoare pentru o localizare cerebrală, pe un fond clinic de HIC. Debutul brusc al TIC se poate petrece doar în hemoragiile intratumorale sau prin apariţia unor chisturi intratumorale, frecvente la copil. Toleranţa mare a sistemului nervos în dezvoltarea TIC, mai ales la copil, face ca sindromul neurologic de focar să fie minim. În faza de stare sindromul neurologic este complet. Nediagnosticarea TIC în faza de stare va duce la temporizarea tratamentului chirurgical. Evoluţia în continuare a TIC va conduce la decompensarea treptată a formaţiunilor SNC, deficitul neurologic accentuându-se ireversibil (plegie, afazie, ceci-

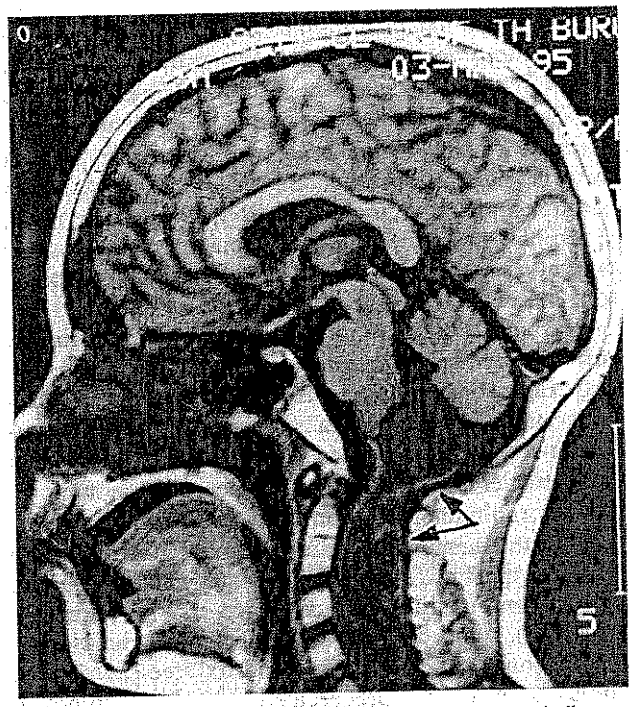


Fig. 17.73 – MRI: tumoră craniospinală cu dispunere bulbocervicală (secţiune sagitală).

tate, surditate etc.), cu modificarea stării de conştienţă, de la somnolenţă (afectarea nucleilor bazali) la comă (afectarea trunchiului cerebral). Există situaţii de TIC cu evoluţie rapidă (exemplu, gradul IV malignitate), spre decompensare a sindromului de HIC prin malignitatea tumorală.

Prognostic. Prognosticul este influenţat de structura histopatologică a TIC. Dat fiind că majoritatea TIC sunt tumori neuroectodermale (peste 60%), dintre acestea, unele au o malignitate crescută (MBL) sau sunt extrem de infiltrative (gliom de trunchi cerebral, hipotalamus), prognosticul într-o mare parte din TIC este destul de sumbru (Schiffer şi colab., 1989). La aceasta se adaugă accesibilitatea operatorie dificilă pentru tumorile de linie mediană.

Un prognostic mai bun îl au tumorile emisferelor cerebrale şi cerebeloase, datorită structurii lor histologice, de obicei benignă (astrocitom pilocitic, oligodendrogliom benign), şi a unei mai bune accesibilităţi operatorii. Mult mai optimiste ca natură histopatologică sunt tumorile dezvoltate de la nivelul meningelui (meningioamele), în mare majoritate benigne.

Un grup important de tumori au structură histopatologică benignă, dar situaţia lor anatomică este profundă, mediană, astfel că intervenţia neurochirurgicală se efectuează cu mari riscuri (exemplu, craniofaringioame). De asemenea trebuie luate în consideraţie multiplele sechele neurologice şi psihice la copii cu tumori cerebrale operate (Packer şi colab., 1983). Menţionăm capacitatea extrem de crescută a copiilor de a recupera aceste sechele astfel încât kinetoterapia şi logopedia îşi găsesc o justificare majoră în perioada postoperatorie a TIC la copii.

Tratament. Tratamentul TIC este complex, multimodal, pentru a se realiza cura totală a acestor leziuni grave. Întrucât tumorile sunt procese ce determină micşorarea spaţiului intracranian, ele periclitează viaţa bolnavului nu numai prin natura lor histopatologică, dar prin însăşi prezenţa lor în cavitatea craniană. De aceea, în principiu, tratamentul tumorilor intracraniene este în principal cel chirurgical. Sediul tumorilor intracraniene contribuie şi el foarte mult la felul intervenţiei operatorii. Ablaţia totală a tumorii este condiţionată tocmai de localizarea tumorii. Restul tratamentelor aplicate în TIC sunt fie adjuvante, fie princeps, în acest ultim caz în mod special la tumorile de linie mediană (exemplu, tumorile de trunchi cerebral tratate prin radiochirurgie).

1. *Tratamentul chirurgical:* intervenţia chirurgicală trebuie să pornească de la anumite principii: ablaţia totală fără lezarea structurilor vasculonervoase adiacente, cu refacerea căilor de circulaţie LCS. Datele actuale ale neurochirurgiei moderne relevă o mortalitate strict intraoperatorie sub 3% (De Tribolet, 1993). Metoda chirurgicală extensivă de tip lobectomie se poate aplica în glioamele cerebrale frontale, temporale şi occipitale la adulţi şi este total contraindicată la copii. Valoarea exerezei totale este majoră în toate TIC, fiind corelată cu un important procentaj de creşterea supravieţuirii sau absenţa oricărei recidive (Cohen şi Duffner, 1984).

Nu întotdeauna principiul ablaţiei totale a tumorii se poate realiza, din cauza dificultăţilor tehnice operatorii, situaţie în care se urmăreşte ablaţia parţială cu prelungirea sau salvarea vieţii.

Uneori atitudinea chirurgicală trebuie să se limiteze la intervenţii paliative care să rezolve doar HIC (exemplu, drenaj LCS), urmând ca radioterapia să fie utilizată pentru oprirea evoluţiei tumorale (exem-

plu, tumori de nuclei bazali). Tratamentul chirurgical trebuie asociat cu corticoterapie de tip dexametazonă, mai ales în glioamele maligne, pentru efectele antiedematoase peritumorale.

Biopsia stereotaxică este extrem de larg utilizată în ultimul deceniu pentru stabilirea tipului histologic de TIC, fiind urmată de exereza chirurgicală prin craniotomie sau radioterapie. Această metodă a beneficiat evident de avantajul ghidării prin CT-scan sau MRI (Lunsford, 1988). De altfel, aceasta este metoda modernă de abordare a TIC: efectuarea biopsiei stereotaxice urmată de exereză sau radioterapie.

2. *Radioterapia* are efect major în tumorile radiosensibile, ca meduloblastoame, ependimoame. Tipurile de radioterapie efectuate actualmente sunt:

- radioterapia hipervoltată, care se aplică în toate glioamele cerebrale cu excepţia astrocitomului pilocitic (gradul I). Dezavantajul acestei metode constă în modificările cerebrale de demielinizare şi în alterările circulaţiei cerebrale, ceea ce duce în final la radionecroză;
- radioterapia interstiţială (brachicurieterapia) este elementul terapeutic major în glioamele cerebrale, mai ales profunde, cu afectarea structurilor mediane sau în ariile critice;
- radiochirurgia prin „gamma knife" are efect major în tumorile profunde, dar numai cu volum mic (exemplu, de trunchi cerebral).

Radioterapia cu multiplele ei avantaje este contraindicată la vârsta 0-3 ani şi trebuie efectuată cu multă atenţie la copilul preşcolar datorită fenomenelor de iradiere cerebrală generală pe care le produce, alături de posibile radionecroze locale.

Efectele secundare ale radioterapiei pot fi grupate în (Iannetti şi colab., 1992):

- imediate (prima săptămână): cefalee, vărsături, febră, anorexie;
- întârziate (4-6 luni): ataxie, disartrie, somnolenţă, neuropatii craniene, iar pe MRI apar zone de hipodensitate tranzitorii în substanţă albă;
- tardive (de la 6 luni la 2-4 ani): radionecroză (tulburări intelectuale, disabilităţi diferite, crize comiţiale), disfuncţie hipotalamohipofizară (insuficienţa hormonului de creştere) şi posibila apariţie a unei tumori secundare (meningiom, astrocitom, sarcom).

3. *Chimioterapia* citostatică are valoare în TIC (gradele III-IV) după efectuarea tratamentului chirurgical şi radioterapic, pentru prevenirea recidivelor şi diseminarea LCS. Actualmente se efectuează polichimioterapia în mai multe cure terapeutice, combinate cu corticoterapia, după realizarea radioterapiei hipervoltate (Eyre şi colab., 1993). Datele complexe din literatură relevă că un număr important de TIC la copil (39%) răspund la chimioterapie, care a îmbunătăţit prognosticul. Se constată că valoarea chimioterapiei este majoră în PNET şi MBL (Kühl, 1988). De asemenea chimioterapia este recunoscută cu valoare majoră în germinoame şi astrocitoame anaplazice (Cohen şi Duffner, 1984).

Răspunsul la chimioterapie în TIC este limitat structural de bariera hematoencefalică. Medicaţia chimioterapică cu lipidosolubilitate şi cu moleculă proteică mică poate penetra această barieră, concentrându-se în SNC. Această medicaţie este limitată în pătrunderea în aria centrală, necrotică a tumorii. Oricum, chimioterapia constituie un element important în tratamentul tumorilor maligne şi în recidivele tumorale, putând fi aplicată chiar sub vârsta de 3 ani. Dintre combinaţiile chimioterapice uzitate (exemplu în MBL), sunt cele cu opt substanţe administrate într-o singură zi (vincristină, hidroxiuree, prednison, lomustin, cisplatin, procarbazină, citozin-arabinozid, ciclofosfamidă). Aceste combinaţii cu opt substanţe au un efect statistic dovedit superior altor combinaţii chimioterapice, dar cu toxicitate extrem de crescută. Folosirea excesivă a chimioterapiei a ridicat posibilitatea de reducere a radioterapiei pe SNC în tumorile maligne, element puţin benefic pentru posibilitatea recidivelor tumorale sau diseminărilor LCS.

Menţionăm că actualmente chimioterapia se foloseşte în perioada imediat postoperatorie, deci preradioterapie.

Liniile viitoare de strategie în chimioterapie includ administrarea intraarterială, intratumorală sau doze mari de chimioterapie cu transplant de măduvă osoasă (Vats, 1996).

4. *Corticoterapia:* rolul major al corticoterapiei, de tip dexametazonă, în tratamentul tumorilor cerebrale, este dovedit prin reducerea metabolismului cerebral al glucozei (Fulham şi colab., 1995).

Radioterapia şi chimioterapia citostatică vor fi dezbătute într-un capitol separat, relevându-se avantajele şi dezavantajele acestor metode în TIC.

Întreg tratamentul multimodal în TIC trebuie urmărit continuu clinic (examen neurologic) şi paraclinic: CT-scan, MRI repetate, asociat cu examen hematologic şi biologic general. Vindecarea sigură a unei TIC este apreciată actualmente numai după 10 ani de urmărire.

Recidivele tumorilor intracraniene. De la început trebuie să diferenţiem recidivele de recreşterile tumorale în cazul ablaţiilor subtotale. În cazul TIC benigne (exemplu: meningiom, craniofaringiom) se recomandă intervenţia neurochirurgicală cu ablaţie completă. Recidiva unei tumori benigne depistată pe baza examenului neurologic sau investigaţiilor paraclinice (CT-scan, MRI repetate) impune obligatoriu reintervenţia chirurgicală. În meningioamele atipice sau maligne aceasta va fi urmată de radioterapie hipervoltată.

În cazul TIC cu grad scăzut de malignitate (gradul II, exemplu: astrocitoame) se recomandă ablaţia totală neurochirurgicală cu sau fără aplicarea radioterapiei în funcţie de aspectul histopatologic. Datele actuale au relevat frecventa recidivă a astrocitoamelor de gradul II cu transformarea lor malignă, ceea ce impune actualmente şi în aceste cazuri radioterapia hipervoltată (Leibel şi Sheline, 1987) sau biopsie stereotaxică urmată de radioterapie (Lunsford şi colab., 1995).

În cazul TIC maligne (gradul IV, exemplu: meduloblastom), se recomandă radioterapie hipervoltată şi chimioterapie. De la început trebuie diferenţiate recidivele reale tumorale de recreşterea tumorii ablate subtotal. Acest lucru se poate realiza pe baza investigaţiilor paraclinice (CT-scan, MRI repetate) care evidenţiază reapariţia tumorală înaintea apariţiei semnelor neurologice. Investigaţia PET arată evident recidiva tumorală, diferenţiind-o de eventuala radionecroză. De asemenea trebuie făcută diferenţierea dintre recidiva tumorală şi radionecroză. Aceasta se face pe baza PET, care arată o creştere a metabolismului glucozei în tumorile recidivate faţă de hipometabolismul din radionecroză (DiChiro şi colab., 1987). Reintervenţia în glioamele maligne depinde de foarte mulţi factori: structura histopatologică, vârsta pacientului (sub 3 ani), starea clinică dată de scorul Karnofsky.

Metastazarea tumorilor intracraniene. Tumorile cerebrale propriu-zise nu dau metastaze (Arseni şi Carp, 1978). Tumorile cerebrale propriu-zise, glioamele, pot realiza, după operaţie, o invadare regională prin contiguitate. Meduloblastomul, astrocitomul malign, oligodendrogliomul, meningiomul sarcomatos pot invada masele musculare şi ganglionii limfatici adiacenţi. Acestea reprezintă diseminări regionale prin contiguitate.

Diseminările tumorilor cerebrale se realizează pe calea lichidului cerebrospinal. Unele tumori cerebrale, ca meduloblastomul, ependimomul, pinealomul, astrocitomul malign, oligodendrogliomul se pot însămânţa spontan pe cale lichidiană prin fragmente de tumoră detaşate după traumatisme craniocerebrale sau după operaţii pentru ablaţia tumorii. Celulele neoplazice deplasate pe calea LCS se însămânţează frecvent chiar în sensul invers circulaţiei LCS. Din cauza modificărilor hidrodinamice ale circulaţiei LCS, datorită prezenţei tumorii, la care se adaugă eforturile fizice obişnuite (chiar mişcările respiratorii) sau cele de tipul intervenţiei chirurgicale sau administrarea de substanţe hipertonice, rezultă o circulaţie a LCS în sens invers, din spaţiile Virchow-Robin spre vase, ceea ce determină o migrare a celulelor tumorale în LCS în sens contrar circulaţiei obişnuite.

Tumori intracraniene cu incidenţă crescută la copil

Craniofaringiomul (CRF)

Încadrare generală. Craniofaringiomul ia naştere din celulele epiteliale (incluziunile epiteliale embrionare ale pungii lui Rathke) situate pe faţa anterioară a tijei hipofizare (pars tuberalis) şi deasupra porţiunii adenomatoase a hipofizei (pars distalis); deci are localizare extraselară. Rareori se dezvoltă şi intraselar, dacă asemenea resturi embrionare sunt incluse în loja hipofizară. De asemenea, CRF se mai poate dezvolta şi în osul sfenoid, dacă resturi embrionare din stomadeum sunt incluse în interiorul acestui os. Din topografia tumorii rezultă repercusiunile pe care aceasta le are asupra regiunii hipotalamohipofizare (fig. 17.74).

CRF este considerat o tumoră disembrioplazică, cu dezvoltare în regiunea selară (Erdheim, 1904). Denumirea de CRF aparţine lui Cushing (1932).

Morfogeneză. Este disputată între teoria embrionară (Erdheim, 1904) şi teoria metaplazică a originii CRF, susţinută de Carmichael (1931). Potrivit acestei teorii, tumora ar lua naştere din celulele diferenţiate ale adenohipofizei, pentru că structura neoformaţiei ar fi dominată de formaţiuni „paramalpighiene".

Incidenţă. CRF reprezintă 9% din toate tumorile intracraniene la copii (Matson, 1969) şi 2,8% din toate TIC pentru toate vârstele (Zülch, 1979). După datele seriei noastre, CRF reprezintă 4,7% din totalitatea TIC, 11,7% din totalitatea tumorilor supratentoriale şi 63% din totalitatea tumorilor de regiune selară la copii (Ciurea şi colab., 1992).

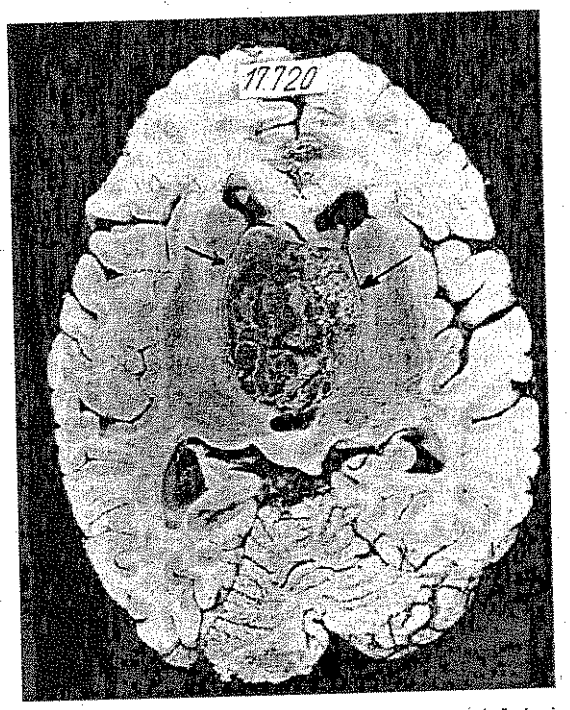


Fig. 17.74 – Piesă anatomică într-un caz de craniofaringiom (secţiune orizontală).

Morfopatologie. *Macroscopic:* volumul formaţiunii este de la dimensiunile unui bob de mazăre la cele ale unui măr sau ale unei portocale; în genere atinge mărimea unei nuci. Tumora este bine delimitată de o capsulă albă, groasă şi tare, chiar calcificată, care uneori este subţire şi fragilă. În interior, tumora este formată dintr-o porţiune compactă, solidă, moale sau dură, de culoare albă-roz, adesea calcificată. Trei sferturi din volumul tumorii este alcătuit de un chist ce conţine un lichid brun-verzui („ulei de motorină"), având cristale de colesterină şi celule scuamoase (fig. 17.75).

Histologic, CRF nu este unitar. Se menţionează că tumora are două structuri, după cum derivă din tija pituitară sau din punga lui Rathke. Când derivă din tija pituitară, tumora este formată din cordoane epiteliale, cu calcificări abundente. Când derivă din celulele adulte care tapetează punga lui Rathke, tumora este chistică; prin compresiunea lichidului din chist, celulele cilindrice care tapetează pereţii se pot aplatiza. De altfel, în ultimii ani se efectuează o distincţie perfectă clinicopatologică între cele două forme ale CRF: adamantinoamele clasice constatate la

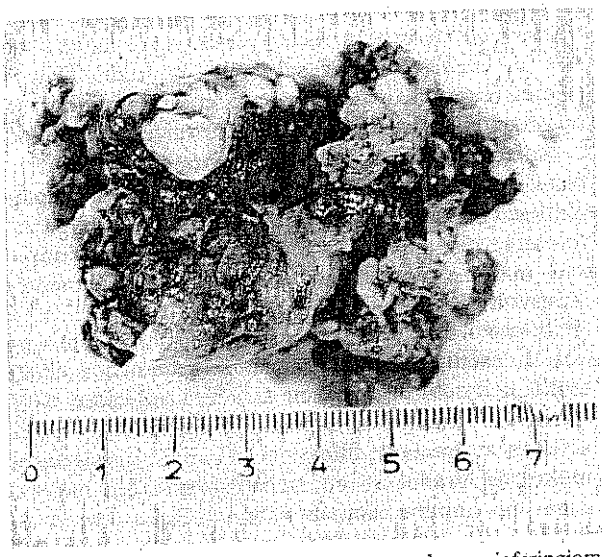


Fig. 17.75 – Piesă anatomică într-un caz de craniofaringiom operat.

copii şi craniofaringioamele papilare constatate la adulţi (Croty şi colab., 1995) (fig. 17.76).

Tablou clinic. *Debutul* bolii este lent-progresiv, întotdeauna monosimptomatic, treptat adăugându-se alte simptome. Timpul scurs de la apariţia primului simptom până la internare este între câteva luni şi mai mulţi ani. Semnele de debut frecvente sunt cefaleea, tulburările de vedere, oprirea în creştere, diabetul insipid.

Perioada de stare constă în:

1. Sindromul de HIC, complet (70% cazuri).
2. Sindromul de localizare implică multiple tulburări, întrucât tumora se dezvoltă în regiunea selară.

- Tulburările oftalmologice (prin compresiune asupra nervilor optici, bandeletelor sau chiasmei): tulburarea acuităţii vizuale, până la atrofie optică, modificări de câmp vizual (hemianopsie bitemporală, cvadranopsie inferioară bitemporală); staza papilară bilaterală. Tulburările oftalmologice sunt lent-progresive.
- Tulburările endocrine (datorate compresiunii regiunii hipotalamohipofizare): hipofuncţia antehipofizei (tulburări staturoponderale), posthipofizei (diabet insipid) şi hipotalamusului (modificări tensionale, scăderea metabolismului bazal, anemie, crize de epilepsie vegetativă) (fig. 17.77).
- Semnele focale neurologice: prin volumul său, CRF poate determina semne neurologice de împrumut

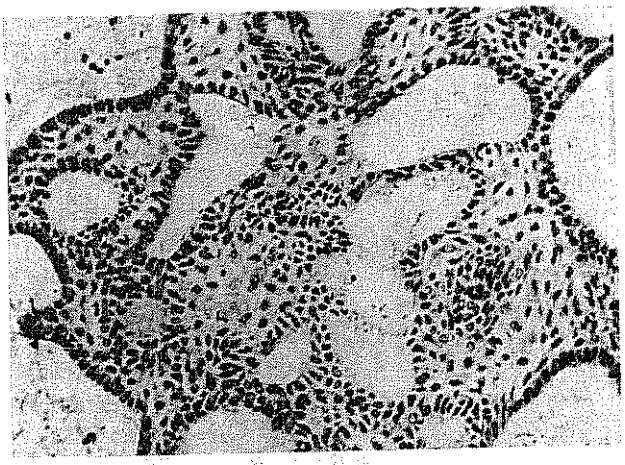


Fig. 17.76 – Craniofaringiom – imagine microscopică: se constată structura microchistică a tumorii, alcătuită din foliculi mărginiţi de epiteliu format din adamantoblaşti (200 ×).

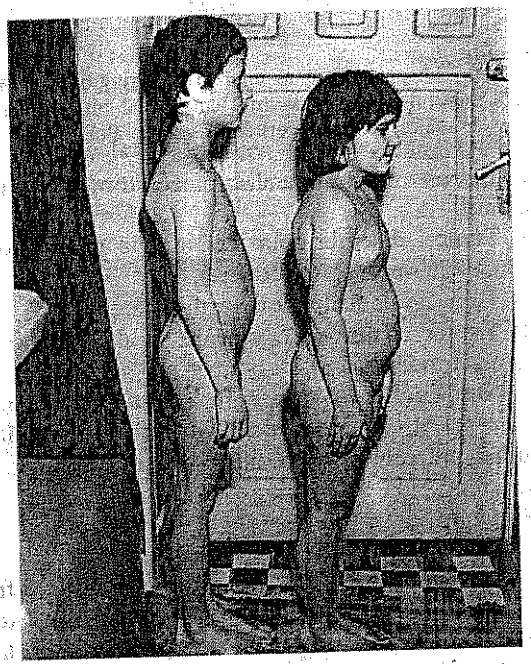


Fig. 17.77 – Aspect clinic într-un caz de craniofaringiom (pacientă hipostaturală cu uşoară obezitate) în comparaţie cu un copil normal de aceeaşi vârstă.

(sindrom piramidal frust, hemipareză, sindrom senzitiv cu asterognozie şi hemihipoestezie).

• Epilepsia se poate manifesta fie sub forma crizelor generalizate (compresiunea formaţiunilor centrencefalice), fie sub forma crizelor temporale, fie sub formă de epilepsie vegetativă (cefalee violentă, ameţeală, tahicardie, epigastralgii, pierderea stării de conştienţă).

• Tulburările psihice sunt frecvente, constând în adinamie, apatie, scăderea capacităţii intelectuale, a memoriei şi atenţiei.

Diagnostic diferenţial. Se efectuează cu toate afecţiunile selare care pot produce tulburări oftalmologice şi endocrine complexe.

Investigaţii paraclinice. Valoarea radiografiei (tomografiei) de şa turcească rămâne importantă ca un prim screening informaţional. Se relevă modificări selare şi calcificări supraselare, intraselare, intra- şi supraselare şi chiar în lobul temporal. CT-scan simplu, cu contrast şi reconstrucţie şi MRI constituie investigaţiile principale în CRF, relevând volumul tumoral şi formaţiunile nervoase şi vasculare adiacente tumorii (fig. 17.78).

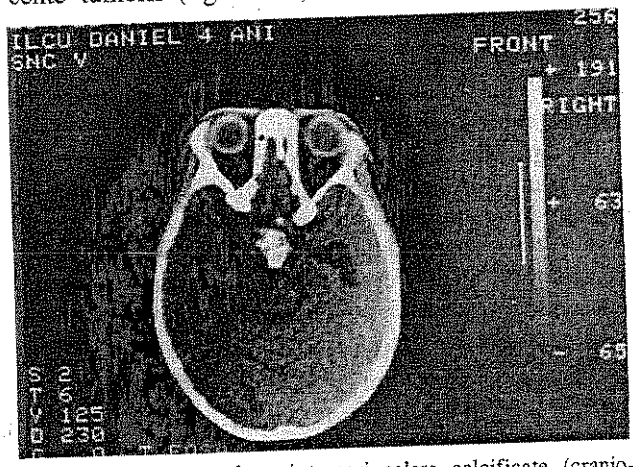


Fig. 17.78 – Aspectul unei tumori selare calcificate (craniofaringiom).

Evoluţie. CRF evoluează lent progresiv, producând marcate tulburări vizuale, până la atrofie optică, iar prin comprimarea formaţiunilor adiacente determină leziuni ireversibile.

Tratament. CRF este o tumoră perfect încapsulată, pe linia mediană, în regiunea selară, care se pretează la exereză microchirurgicală totală. Abordul acestei tumori se poate efectua prin diferite metode (bifrontal, pterional, transcalos, transventricular, transsfenoidal), în funcţie de extinderea tumorală (fig. 17.79). Exereza chirurgicală se poate realiza chiar în două etape, întrucât celelalte tratamente adjuvante nu au dat rezultatele scontate (radioterapie hipervoltată, introducere de izotopi radioactivi în chistul tumoral). Introducerea de bleomicină în chistul tumoral

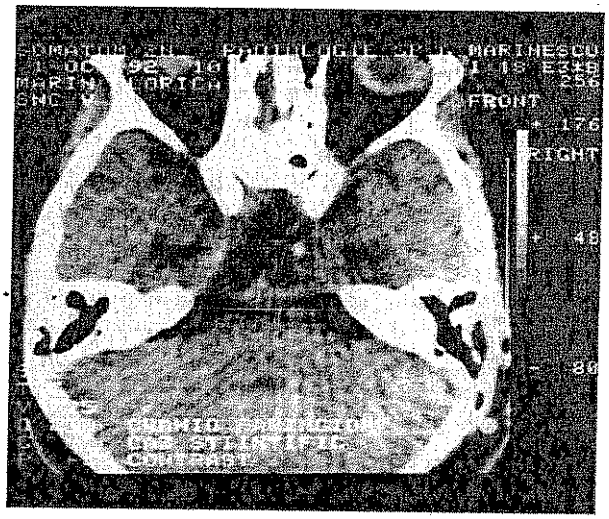


Fig. 17.79 – CT-scan: regiune selară – aspect postoperator.

duce la ratatinarea acestuia, cu posibila extirpare tumorală mult mai facilă.

Prognostic. CRF depinde de multipli factori (vârstă, volum tumoral, momentul diagnosticării, situaţia şi extinderea tumorală etc.). Tratamentul actual urmăreşte atât prognosticul vital, care s-a îmbunătăţit considerabil în CRF, cât şi cel funcţional (ameliorarea rapidă a vederii cu corectarea treptată a tulburărilor endocrine) (fig. 17.80).

Tumorile regiunii pineale

Incidenţă. Este de 0,6-1,2% din toate TIC, dar cu pondere crescută în Japonia, 4-8% (Bruce şi Stein, 1990). De altfel, statisticile se referă la compararea incidenţei germinoamelor din vestul Europei şi America de Nord, cu datele publicate în Japonia, unde aceste tumori sunt frecvente (Sano, 1976; Hoffman şi colab., 1991). Tumorile pineale, în sensul larg al cuvântului, formează un grup relativ mare, în care sunt cuprinse atât tumorile glandei propriu-zise, cât şi alte tumori ce se dezvoltă în aceeaşi regiune (parapineale, a căror structură histopatologică diferă de cea a epifizei, ele provenind de fapt din formaţiunile anatomice învecinate). Aceste tumori predomină la sexul masculin în primele două decade de viaţă.

Morfopatologie. Există următoarele tipuri de tumori pineale:

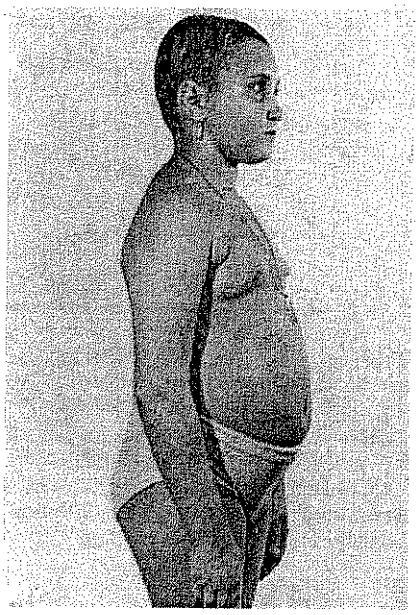


Fig. 17.80 – Aspect clinic al unui craniofaringiom operat: se constată aspectul endocrin, abordul chirurgical bifrontal şi drenajul ventriculoperitoneal preoperator.

a) Tumori proprii pinealei: pineocitomul şi pineoblastomul.

b) Tumori disembrioplazice, în aria pineală (epidermoide, dermoide, teratoame).

c) Tumori ale celulelor germinale.

d) Tumori pineale de origine glială (astrocitoame, ependimoame);

Tablou clinic. *Debutul* bolii a fost în toate cazurile lent progresiv, constând în cefalee, vărsături, tulburări de echilibru şi afectarea nervilor oculomotori.

Perioada de stare:

1. Sindromul de HIC:

• Sindromul de HIC complet a fost constatat frecvent în simptomatologia tumorilor pineale. Acest fapt se datoreşte dezvoltării directe tumorale şi obstrucţiei circulaţiei LCS la nivelul apeductului Sylvius.

2. Sindromul neurologic de localizare.

• Tulburările de motilitate sunt constatate rar actualmente.

• Tulburările cerebeloase: neocerebeloase (asinergie, tremurături intenţionale, dismetrie etc.) şi arhicerebeloase sunt frecvente şi constau în tulburări de echilibru, ataxie, latero- şi retropulsiuni.

• Afectarea nervilor cranieni este caracteristică pentru diagnosticarea tumorilor pineale: paraliziile

nervilor oculomotori (sindromul Parinaud, pareza de abducens, posibil semn Argyll-Robertson), nistagmus, hipoacuzie.

• Crize comiţiale: domină cele generalizate, în perioada tardivă a afecţiunii.

• Tulburările endocrine constau în diabet insipid, pubertate precoce.

• Tulburările psihice sunt menţionate ca perioade alternative de depresie cu agitaţie, pe un fond general de confuzie mintală, sau somnolenţă, fenomene legate de creşterea presiunii intracraniene, cu comprimarea formaţiunilor din trunchiul cerebral. Aceste fenomene sunt rar întâlnite actualmente.

Diagnostic diferenţial. Se efectuează cu toate procesele expansive de la nivelul ventriculului III şi cu cele dezvoltate în formaţiunile nervoase ale liniei mediane.

Investigaţii paraclinice. CT-scan, mai ales cu reconstrucţie şi MRI relevă atât existenţa, volumul şi raporturile procesului tumoral cu formaţiunile adiacente, nervoase şi vasculare, cât şi obstrucţia căilor lichidiene, compresia trunchiului cerebral cu dezvoltarea hidrocefaliei obstructive (fig. 17.81). De asemenea, pe baza CT-scan se poate suspecta natura histopatologică.

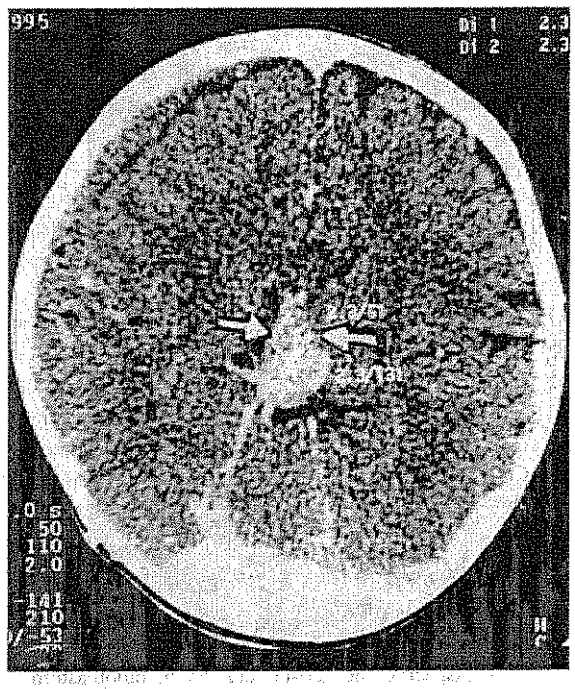


Fig. 17.81 – CT-scan: tumoră hiperdensă în aria pineală.

Evoluţie. Fără a atinge dimensiuni deosebite, tumorile din regiunea pineală, prin dezvoltarea fenomenelor de obstrucţie a căilor lichidiene, produc un sindrom de HIC acut, cu suferinţa structurilor nervoase din trunchiul cerebral. În aceste condiţii, rezolvarea terapeutică este necesară cât mai rapid.

Tratament. Abordarea chirurgicală a ariei pineale este perfect realizabilă, prin mai multe metode, supra- sau subtentoriale, sau combinate, cu secţiunea tentoriului, în funcţie de dezvoltarea tumorală. Radioterapia hipervoltată externă completează tratamentul chirurgical în cazul tumorilor cu potenţial de malignizare.

Prognostic. Depinde de multipli factori, ca vârsta şi starea generală a pacientului, diagnosticarea corectă şi precoce a procesului tumoral, aplicarea tratamentului chirurgical adecvat, dar mai ales de natura histopatologică a tumorii.

Meduloblastomul (MBL)

Incidenţă. MBL reprezintă la copii cea mai frecventă tumoră de fosă posterioară. Faţă de totalul tumorilor cerebrale pentru toate vârstele, MBL reprezintă 3,3% după Cushing (1937). MBL capătă proporţie statistică în comparaţie cu tumorile de fosă posterioară: 31% după Cushing (1937), statistica înglobând copii şi adulţi. În seriile de tumori intracraniene la copii, MBL reprezintă 38%, după Zülch (1940), şi 21,6%, după Arseni şi colab. (1980). Datele actuale relevă incidenţa totală a MBL: 4-8% din TIC pentru toate vârstele şi de 20-30% din TIC la copil (Choux şi Lena, 1982; Friedmann şi colab., 1991).

Meduloblastomul se dezvoltă din incluziuni embrionare rămase la nivelul acoperişului ventriculului IV (velumul medular posterior), care constituie neuroepiteliul primar – format din meduloblaşti. Aceştia sunt înrudiţi embrionar cu celulele stratului granular extern cerebelos. Stratul de meduloblaşti dispare în jurul vârstei de 1 an, lăsând doar cuiburi celulare (aşa se explică posibilitatea dezvoltării MBL în emisfera cerebeloasă). Este dificil de explicat apariţia MBL la adulţi.

Morfopatologie (vezi histopatologia tumorilor cerebrale).

MBL este dispus la nivelul vermisului, cu ocuparea ventriculului IV, realizând rapida protruzie în cis-

terna magna, cu înglobarea arterei cerebeloase postero-inferioare (fig. 17.82).

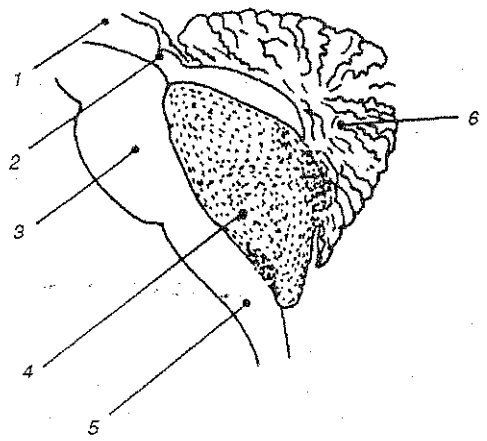


Fig. 17.82 – Meduloblastom – prezentare schematică. 1, ventriculul III; 2, apeductul; 3, protuberanța; 4, tumora-meduloblastom; 5, bulbul rahidian; 6, cerebelul.

Caracteristica tumorii este malignitatea extremă, ce constă în tendință de infiltrare a structurilor adiacente și de metastazare atât la nivelul SNC, cât și în afara lui. MBL ocupă de fapt locul întâi dintre glioame în privința metastazărilor, fiind urmat de ependimom și pinealom. După unii autori, această tendință s-ar datora lipsei de stromă și, în această privință, MBL se comportă foarte diferit: unele cresc ca o masă tumorală unică și metastazează târziu, altele invadează de la început multiple structuri nervoase, local și la distanță.

Etiopatogenie. *Vârstă:* pentru MBL tipic (cel median), vârsta de elecție este între 5 și 10 ani. Există cazuri de diagnosticare a MBL în perioada 0-1 an, fapt ce arată că dezvoltarea tumorii începe cu siguranță intrauterin și probabil factorii ereditari joacă un rol în geneza meduloblastomului. În această direcție, publicarea unor cazuri de meduloblastoame familiale (Griepentrog și Pauly, 1957; Belamaric și Chau, 1969) pare a aduce dovezi suplimentare. *Sexul* afectat preponderent este cel masculin, în proporție de 2:1.

Tablou clinic. Triada vărsături, cefalee și ataxie schițează elementele principale ale tabloului clinic. *Debutul* este de multe ori insidios, cel mai frecvent cu vărsături.

Vărsăturile sunt în jet, neînsoțite de greață, mai frecvente matinal. Frecvența mare a vărsăturilor se poate explica prin: sindromul de HIC și iritarea directă de către tumoră a planșeului ventriculului IV. Uneori, prezența unor dureri abdominale concomitente orientează diagnosticul spre o apendicită sau o verminoză intestinală.

Există însă debuturi atipice: vertij sau tulburări de echilibru. În ceea ce privește intervalul de la debut la internare, acesta este în medie actualmente de 4-6 săptămâni.

În *perioada de stare* tabloul neurologic este dominat de sindromul de HIC, cu vărsături de tip central, cefalee (mai puțin intensă la copil, din cauza acomodării cutiei craniene la hipertensiune), edem papilar. Vărsăturile repetate duc la o slăbire marcată, subliniată de autorii clasici ca fiind o caracteristică a afecțiunii.

Sindromul de HIC aduce după el un cortegiu de simptome, pe care le induce direct: mărirea cutiei craniene, zgomot de oală spartă la percuție, ambele consecință a hidrocefaliei obstructive; redoarea cefei, uneori cu atitudini speciale ale capului (laterocolis, atitudinea de ceremonial); menționăm și hiperextensia capului în crize de „cerebellar fits" (fig. 17.83); tulburări de vedere (diplopie prin pareza perechii a VI-a, ambliopie pasageră datorată edemului papilar sau chiar permanentă dacă s-a instalat atrofia

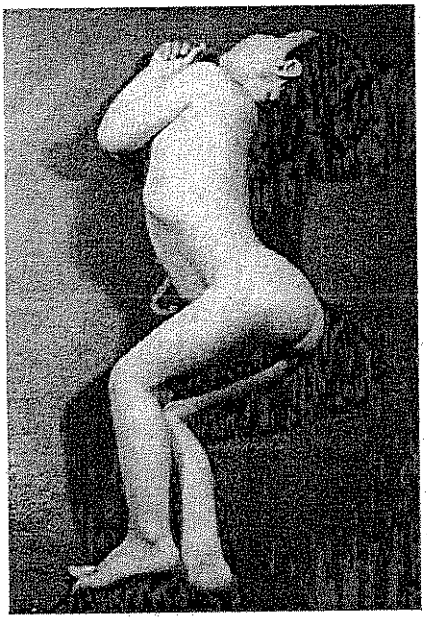


Fig. 17.83 – Aspect clinic într-un caz de meduloblastom cu crize tonice de tip cerebellar fits.

optică); tulburări psihice de tip apatie, lipsă de atenţie, bradipsihie, sindrom acusticovestibular (vertij, nistagmus, acufene, hipoacuzie), care este provocat mai mult de hipertensiunea intracraniană decât prin compresiune directă tumorală.

Pe al doilea plan vin tulburările de statică. MBL median dezvoltat în vermis infiltrează şi distruge în primul rând lobul floculonodular, exteriorizându-se clinic printr-un sindrom arhicerebelos. Sindromul arhicerebelos devine manifest mai ales în timpul mersului, deoarece membrele inferioare şi trunchiul sunt mai afectate decât membrele superioare. Hipotonia cerebeloasă atrage după sine şi o diminuare până la abolire a reflexelor miotatice. Nistagmusul este frecvent. Neocerebelul şi căile sale aferente şi eferente rămân de obicei intacte, semnele de lateralitate cerebeloasă (dismetrie, adiadocochinezie) fiind minime.

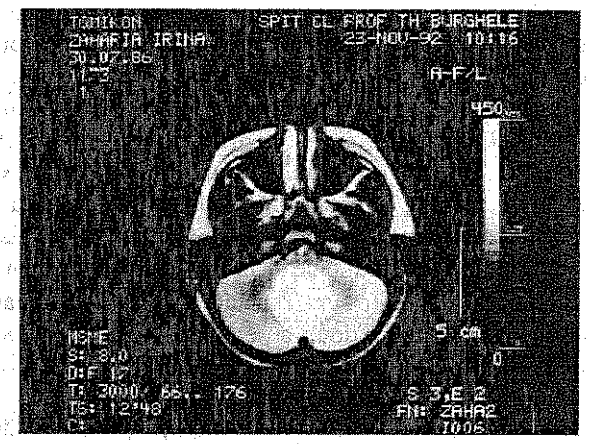
Diagnostic diferenţial. Este de multe ori dificil, făcându-se atât cu procesele patologice netumorale (meningită TBC, parazitoze, encefalite, hidrocefalii congenitale evolutive), cât şi cu alte tumori de fosă posterioară (astrocitom, ependimom, papilom, hemangioblastom).

Diagnosticul pozitiv este precizat prin CT-scan.

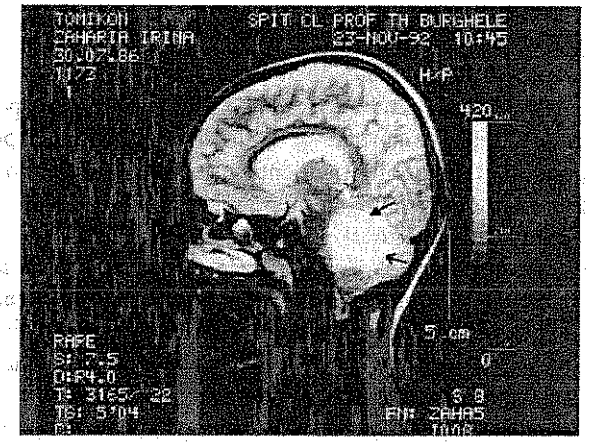
Investigaţii paraclinice. Dintre aceste investigaţii menţionăm valoarea CT-scan şi mai ales a MRI, care relevă mai multe aspecte tumorale: aspectul neuniform, cu porţiuni hiper-hipodense, care acoperă întreg ventriculul IV şi vermisul, aspectul total uniform hipodens, aspectul de masă hiperdensă (fig. 17.84 A şi B). De asemenea se poate constata dispunerea tumorii spre valeccula, spre apeduct şi spre unghiul pontocerebelos bilateral. CT-scan arată hidrocefalia triventriculară supratentorială prin obstrucţia apeductală.

Tratament. Este complex: chirurgical, radioterapie şi chimioterapie.

Tratamentul chirurgical. Constă în ablaţia tumorii, pe cât posibil totală (microscopic). Mortalitatea perioperatorie directă a scăzut la 3-5%. Metoda Cone (trepanaţie deasupra locului presupusei tumori şi puncţie biopsică, apoi radioterapie, dacă diagnosticul anatomopatologic este MBL) este criticabilă din foarte multe puncte de vedere. Nu întotdeauna se poate cădea exact pe tumoră; materialul biopsic nu permite executarea mai multor lame pe secţiuni diferite ale tumorii, ca în cazul intervenţiei chirurgicale; nu se poate obţine eliberarea căilor de scurgere a lichidului cefalorahidian. De fapt, acesta devine unul



A



B

Fig. 17.84 – MRI într-un caz de meduloblastom ce ocupă în totalitate ventriculul IV şi infiltrează trunchiul cerebral. A: Imagine antero-posterioară. B: Secţiune sagitală.

din scopurile principale ale intervenţiei chirurgicale. Există posibilitatea însămânţării lichidului cefalorahidian cu celule tumorale, dar aceasta este neînsemnată. Ablaţia propriu-zisă a MBL poate fi precedată de un drenaj ventriculoperitoneal, pentru scăderea presiunii intracraniene, mai ales la copilul mic, în sindromul de HIC major, cu hidrocefalie obstructivă impresionantă, sau la copiii cu stare de denutriţie.

Radioterapia. Ceea ce caracterizează meduloblastomul din punct de vedere terapeutic este extrema sa radiosensibilitate. Capacitatea de diseminare a tumorii a impus ca radioterapia să se efectueze pe fosa posterioară, pe ambele emisfere cerebrale, pe întreaga coloană vertebrală.

Chimioterapia. Actualmente se efectuează polichimioterapie în mai multe cure terapeutice. Datorită complexităţii, aceasta va fi prezentată într-un capitol separat. Schema completă de chimioterapie constă din două elemente complet diferite: schema de atac (natulan, ciclofosfamidă, adriamicină, metotrexat, cisplatin, citosar – efectuată două luni) şi schema de întreţinere terapeutică (vincristin, CCNU, prednison – o săptămână). Ambele scheme, cu trei săptămâni de pauză între ele, sunt repetate de patru ori (patru cure) după primele două cure şi la sfârşitul tratamentului se face control complet hematologic, hepatic şi renal. Chimioterapia are indicaţie majoră în rezecţiile MBL subtotale, în recurenţe şi diseminări.

Ependimomul

Incidenţă. Este o tumoră dezvoltată din ependimul ventricular sau al canalului ependimar, preponderent la copil. Incidenţa este de 10% din toate tumorile de fosă posterioară ale copilului (Koos şi Miller, 1971). Sediul de predilecţie al acestor tumori este fosa posterioară. În primele trei decade de viaţă, frecvenţa ependimoamelor de fosă posterioară este mult mai mare decât cea a celor supratentoriale; apoi, cele două tipuri tind să se egalizeze, rămânând totuşi o oarecare predominanţă a ependimoamelor de fosă posterioară. Problema relaţiei ependimoamelor cu elementele anatomice ale ventriculului este foarte importantă, de ea depinzând în mare măsură prognosticul operator. Cel mai frecvent, legătura este de simplă compresiune. Există frecvent o posibilă infiltraţie a planşeului ventricular. În aceste cazuri, cu toate că tumora apare enucleabilă, manipulările fine sub microscop, în apropierea peretelui ventricular, pot declanşa mari tulburări vegetative, care se termină deseori prin deces. Din această cauză ependimoamele, tumori relativ benigne din punct de vedere histologic, au prognostic grav prin localizare.

Morfopatologie. Ependimoamele sunt tumori de obicei dure, voluminoase, umplând ventriculul IV, de coloraţie cenuşie sau roşcată, cu aspect granulos. Frecvent pot trimite câte o prelungire fie în recesul lateral, fie caudal, exteriorizându-se între amigdalele cerebeloase. Prelungirea cisternală este caracteristică ependimoamelor.

Tablou clinic. Nu are nimic specific, fiind cel al tumorilor de ventricul IV (sindrom de HIC, sindrom vestibular, sindrom arhicerebelos, tulburări ale nervilor cranieni). Diferenţele dintre frecvenţa debutului cu sindrom de HIC şi a celui cu sindrom vestibular, care ar deosebi meduloblastoamele de ependimoame, sunt nesemnificative statistic. Ceea ce pare să deosebească clinic ependimoamele de meduloblastoame este atingerea diferită a nervilor cranieni (V şi VIII în cazul ependimoamelor, VI şi VII în cazul meduloblastoamelor), deci o predominanţă a simptomatologiei laterale faţă de cea mediană la ependimoame. De asemenea, semnele de atingere bulbară (tulburări respiratorii şi ale deglutiţiei) sunt mai frecvente la ependimoame decât la meduloblastoame. Ependimoamele nu dau decât excepţional un sindrom de unghi pontocerebelos.

Investigaţii paraclinice. CT-scan este investigaţia majoră, cu substanţă de contrast, marcând în mod evident limitele tumorale, perfect situate în ventriculul IV, cu aspect hiperdens, predominant compresiv (fig. 17.85). De asemenea CT-scan relevă hidrocefalia supratentorială. Ependimoamele pot include zone calcificate, evidenţiate pe CT-scan. În sfârşit, trebuie amintită posibilitatea unei simptomatologii de tumoră craniospinală, cazuri în care CT-scan evidenţiază dispunerea tumorii din ventriculul IV spre regiunea craniospinală.

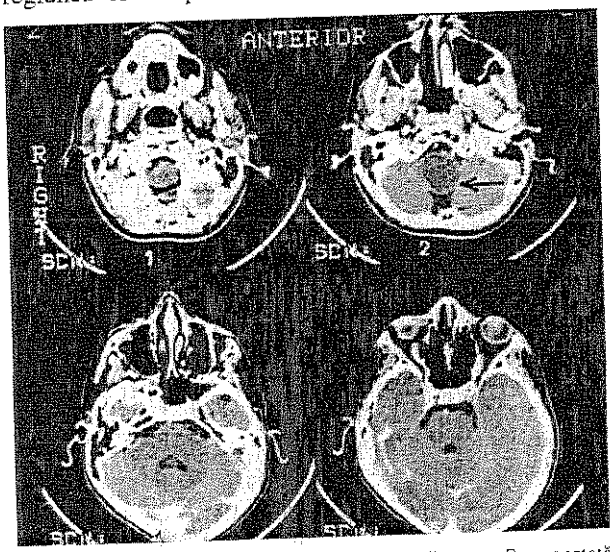


Fig. 17.85 – CT-scan într-un caz de ependimom. Se constată zona hiperdensă delimitată la nivelul ventriculului IV.

Tratament. Constă în extirparea totală sub microscop a ependimomului. Drenajul LCS ventriculoperitoneal se efectuează numai în situaţii de hidrocefalie obstructivă marcată. În cazul exerezei parţiale, se recomandă radioterapie supravoltată.

O problemă incomplet elucidată şi cu serioase implicaţii asupra prognosticului este cea a metastazării spinale a ependimoamelor. Localizările supratentoriale cu grad de malignitate mai mare metastazează mai frecvent decât cele subtentoriale. Ependimoamele sunt situate, în ordinea frecvenţei metastazelor, pe locul al treilea printre glioame, după meduloblastoame şi glioblastoame. Metastazarea se poate face prin lichidul cefalorahidian.

Astrocitomul de emisferă cerebeloasă

Reprezintă o tumoră importantă în patologia fosei craniene posterioare, mai ales la copil.

Incidenţă. Astrocitomul de emisferă cerebeloasă constituie aproximativ 30% din astrocitoamele intracraniene (Arseni şi colab., 1973). După datele actuale, această tumoră reprezintă 20% din toate TIC la copil (Fuchs şi McLone, 1995). Astrocitomul subtentorial predomină la copil (invers decât cel supratentorial, care este o tumoră a adultului).

Morfopatologie. Penfield (1931) clasifica astrocitoamele după criterii de ordin biologic, care corespund mai bine cerinţelor de ordin histopatologic. El împarte astrocitoamele în trei grupe: astrocitom piloid, astrocitom gemistocitic şi astrocitom difuz. În fosa posterioară nu se găsesc decât astrocitoame piloide. Acest fapt are o mare importanţă prognostică, date fiind benignitatea tipurilor fibros şi respectiv piloid, tendinţa la formare de chist şi vindecarea în caz de extirpare totală. În consecinţă, astrocitoamele cerebeloase au un prognostic mult mai bun decât cele supratentoriale.

Tablou clinic. Este al unui sindrom de HIC cu evoluţie lentă, puţin zgomotoasă, aşa încât mulţi dintre bolnavi au remarcat întâi scăderea acuităţii vizuale. Vărsăturile, ataxia şi cefaleea sunt mult mai puţin intense decât la meduloblastom. Alte caractere diferenţiale sunt intensitatea şi frecvenţa semnelor cerebeloase: unilaterale (sindrom neocerebelos). Semnele vestibulare (Romberg, vertij) sunt rare, datorită frecventei integrităţi a planşeului ventriculului IV. Reflexele sunt vii, ca în orice hidrocefalie obstructivă. Nervii cranieni sunt foarte puţin atinşi. Majoritatea autorilor subliniază frecvenţa hidrocefaliei în astrocitoame, probabil prin durata lungă a evoluţiei. Localizarea astrocitomului pe planşeul ventriculului IV, din fericire rară, schimbă tabloul clinic şi diferenţierea de alte tumori intraventriculare este imposibilă.

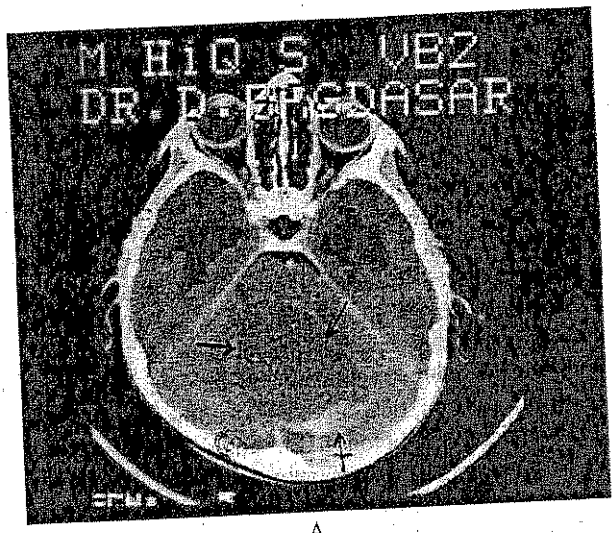
Diagnostic diferenţial. Se efectuează cu toate tumorile de emisferă cerebeloasă, caracteristice fiind evoluţia lentă şi apariţia preponderentă la copil.

Investigaţii paraclinice. CT-scan relevă întotdeauna o zonă chistică hipodensă, compresivă, situată în emisfera cerebeloasă, cu angajarea amigdalelor cerebeloase, şi cu o porţiune hiperdensă murală, iodocaptantă. MRI furnizează multiple date informaţionale referitoare la aspectul chistic al tumorii cerebeloase, deplasarea formaţiunilor din fosa posterioară, hidrocefalia supratentorială (Fuchs şi McLone, 1995).

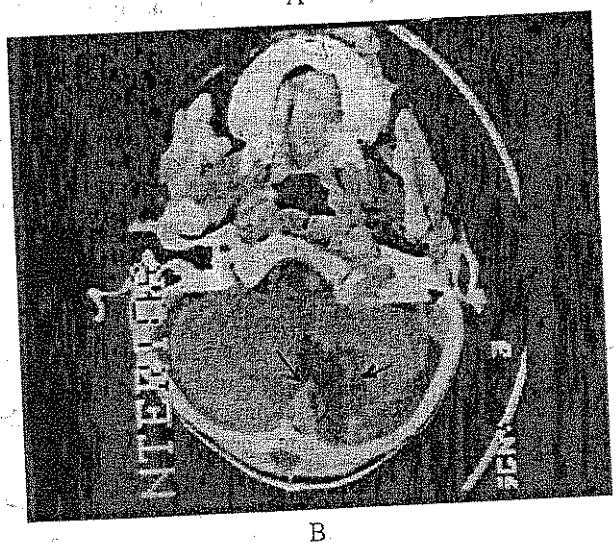
Tratament. *Tratamentul chirurgical* este singura sancţiune terapeutică, eventual precedat de un drenaj LCS ventriculoperitoneal (fig. 17.86 A şi B). Exereza tumorală se efectuează sub microscop, după evacuarea chistului. Trebuie extirpat şi peretele chistului, care constant poate fi infiltrat tumoral. Singurele astrocitoame de fosă constant dure, fără chist, sunt cele de ventricul IV, a căror exereză trebuie efectuată cu multă atenţie sub microscop.

Radioterapia nu are nici un fel de indicaţie în aceste astrocitoame benigne, gradul I, în care s-a realizat exereza totală. În cazul exerezei subtotale, astrocitoamele de gradul I trebuie urmărite pe baza MRI, întrucât există posibilitatea de recurenţă (Mamelak şi colab., 1994).

Prognostic. Prognosticul foarte bun al astrocitoamelor cerebeloase se datoreşte structurii histologice. De altfel, Cushing (1931) a remarcat prognosticul favorabil al acestor astrocitoame, chiar în rezecţii parţiale. Recidivele şi îndeosebi pericolul transformării spre malignitate sunt apanajul astrocitoamelor supratentoriale. Există şi situaţii rare de recidive în cazul acestor tumori, când nu s-a putut realiza ablaţia totală. De asemenea, în aceste cazuri se recomandă la copii reintervenţia microneurochirurgicală, cu exereza completă (Abdollahzadeh şi colab., 1994).



A



B

Fig. 17.86 – CT-scan: astrocitom de vermis şi emisferă cerebeloasă stângă. A: Aspect preoperator. B: Aspect postoperator – ablaţie totală.

Gliomul de trunchi cerebral

Carmen Ciofu

Gliomul de trunchi cerebral (gliomul pontin) are o situaţie particulară în cadrul TIC: vârsta cea mai obişnuită de debut este 6-8 ani; această tumoră reprezintă 10-15% din TIC primitive ale copilului şi 28% dintre glioamele întâlnite la vârsta pediatrică. Din punct de vedere histologic este de obicei un astrocitom cu grade diferite de malignitate.

Particularitatea tumorii ţine de tabloul clinic şi atitudinea terapeutică, care este diferită faţă de restul TIC prezentate anterior. Din punct de vedere clinic, deşi este vorba de un proces tumoral, lipsesc fenomenele de HIC sau acestea apar tardiv şi numai dacă se produce ocluzia apeductului Sylvius.

Diagnosticul este suspectat pe semne clinice, care asociază instalarea lentă a multiplelor paralizii de nervi cranieni (perechile a VI-a şi a VII-a cel mai frecvent) cu sindrom piramidal (hiperreflectivitate şi semn Babinski) şi sindrom cerebelos (ataxie). Asocierea acestor semne este aproape patognomonică pentru gliomul pontin, dar diagnosticul se precizează prin CT cerebrală sau MRI, care evidenţiază o creştere de volum a punţii şi eventual deplasarea posterioară a apeductului Sylvius şi a ventriculului IV. Tumora are caracter infiltrativ, dar este de mici dimensiuni.

Tratament: *nu beneficiază de tratament chirurgical.* Se încearcă tratament multimodal asociind corticoterapie, radioterapie, şi chimioterapie, tratament care a modificat puţin evoluţia naturală a tumorii.

Durata medie de supravieţuire este de 11 luni de la punerea diagnosticului şi supravieţuirile peste 2 ani nu depăşesc 22-29% din cazuri.

Prognosticul este foarte rezervat.

Particularităţile tumorilor intracraniene la copil

Vladimir Alexandru Ciurea

Vom prezenta în cele ce urmează particularităţile tumorilor intracraniene la copil. Datorită particularităţilor anatomofiziologice ale copilului în creştere, TIC constituie un capitol aparte al neurooncologiei cerebrale. Ele se manifestă prin particularităţi anatomoclinice şi morfopatologice care le deosebesc de tumorile intracraniene ale adultului. De asemenea, trebuie acordat un capitol separat tumorilor intracraniene care afectează grupa de vârstă 0-3 ani.

Particularităţi clinice ale tumorilor intracraniene la copil

TIC la copii prezintă o serie de particularităţi clinice faţă de adult. Acestea sunt:

1. Perioada lungă de dezvoltare a tumorilor fără simptome clinice manifeste. Copilul se prezintă deseori în secţia de neurochirurgie cu un istoric de scurtă durată, în timp ce examenele paraclinice, ca de exemplu radiografia craniului sau modificările oftalmoscopice ale fundului de ochi, atestă o evoluţie mai lungă. Făcându-se o analiză amănunţită a datelor anamnestice, se poate constata uneori că unele fenomene patologice din activitatea sistemului nervos au apărut cu mult timp înainte, dar că acestea s-au manifestat prin perturbări minore ale stării obişnuite a copilului, cărora mama nu le acordă importanţă (de exemplu, copilul cade mai des în timpul jocului, doarme mai mult, este mai iritabil etc.). Această lungă perioadă latentă a TIC la copii se explică prin capacitatea mare de compensare a organismului, prin posibilităţile de distensie a craniului şi prin condiţiile speciale ale circulaţiei LCS (Rougerie, 1965).

2. Bruscheţea apariţiei simptomelor de hipertensiune intracraniană sau de focar. Simptomele clinice, fie sub formă de hipertensiune intracraniană (HIC) mai ales, fie sub formă de semne de focar, pot apărea la copiii cu tumori cerebrale în mod brusc, în legătură cu diferite infecţii intercurente sau traumatisme craniocerebrale minore. Acestea au un rol declanşator al simptomatologiei afecţiunii cerebrale, care până atunci fusese compensată şi care se decompensează datorită afecţiunii intercurente.

3. Preponderenţa sindromului de HIC în debutul şi perioada de stare a TIC la copil. Sindromul de HIC este impresionant, cu cefalee şi vărsături ce domină total tabloul clinic. Fenomenele neurologice de focar de multe ori nu sunt sesizate de medicul practician datorită imposibilităţii de mobilizare a copilului, care acuză cefalee intensă şi vărsături în jet la cea mai mică deplasare sau modificare a poziţiei craniului.

4. Lipsa claritătii acuzelor bolnavului, care este cu atât mai accentuată cu cât copilul este mai mic. Uneori părinţii apreciază că pacientul a devenit „rău", neascultător, irascibil sau, la vârsta de şcolar, că a devenit mai leneş, având rezultate mai slabe la învăţătură.

5. Frecvenţa mare a manifestărilor viscerale, mai ales digestive, în cadrul simptomatologiei tumorilor cerebrale la copii. Din această cauză pacienţii ajung deseori să fie incorect trataţi pentru helmintiază, apendicită etc. Aceste manifestări digestive sunt de cele mai multe ori expresia suferinţei planşeului ventriculului IV.

6. Debutul TIC prin stare subfebrilă sau febrilă la copii (mai ales craniofaringiomul şi meduloblastomul), care apare brusc şi poate persista mai mult timp. La MBL acest fenomen se explică prin afectarea planşeului ventriculului IV, iar la CRF se explică prin fisurarea chistului tumoral (Patrik şi colab., 1974).

7. Dominanţa tulburărilor cerebeloase (statică, mers, echilibru, coordonare) la copii nu numai în cazurile de tumori ale cerebelului, dar şi în tumori supratentoriale, ca de altfel şi în alte afecţiuni, de exemplu traumatisme craniocerebrale, mai ales la copiii mici.

8. Fenomenele meningiene, însoţite uneori de vărsături şi pleocitoză, chiar neutrofilă, se întâlnesc mult mai frecvent la copiii cu tumori intracraniene (Arseni şi colab., 1978). În toată literatura de specialitate se relevă aspectul meningitelor aseptice produse spontan, prin fisurarea chistului CRF (Patrick şi colab., 1974).

9. Dezvoltarea unei hidrocefalii secundare obstructive are loc când localizarea procesului patologic se face în fosa craniană posterioară sau afectează căile lichidiene (exemplu, tumorile de linie mediană de tip pinealom, craniofaringiom, chist coloid de ventricul III). Deseori copilul prezintă un aspect de macrocefalie. Unele hidrocefalii la copiii mici şi sugari sunt datorate TIC, mai ales cele care apar la câteva luni după naştere. De aici şi necesitatea de a investiga toţi copiii cu hidrocefalie, existând posibilitatea diagnosticării unui TIC drept cauză primară în producerea hidrocefaliei.

10. Dezvoltarea unei hidrocefalii primare prin hipersecreţie de LCS (mai ales în papiloamele de plex coroid, de ventricul lateral, de ventricul III, când tumora însăşi secretă LCS).

11. Agravarea bruscă a evoluţiei clinice a TIC la copii. Peste 30% din copiii cu tumori intracraniene au fost internaţi în stări care necesitau o intervenţie chirurgicală rapidă, uneori chiar imediată. Posibilităţile de temporizare s-au realizat numai prin metodele de drenaj LCS extern sau intern (peritoneal). În aceste condiţii supoziţia diagnostică de TIC la copil impune rapiditatea efectuării investigaţiilor paraclinice moderne şi transferul într-un serviciu de specialitate.

12. Evoluţia clinică ondulantă în TIC la copii, cu perioade frecvente de agravări şi remisiuni. O astfel

evoluţie preoperatorie scoate în relief particularile proceselor biologice ale tumorii sau ale creierucopilului. Ameliorarea clinică se datorează desıratării encefalului prin vărsături, reducerii sindroılui de HIC prin lărgirea suturilor sau retrocedării emului cerebral la soluţii macromoleculare (mani- 20%).

ırticularităţi anatomopatologice ale tumorilor intracraniene la copii

Tumorile intracraniene la copii diferă de tumorile ıtracraniene ale adultului prin două aspecte: localiarea şi tipul lor histologic.

1. Localizarea tumorilor intracraniene la copii.

a) Preponderenţa dezvoltării TIC la copii la nivelul liniei mediane a encefalului, atât supra- cât şi subtentorial, cu ventricul III, ventricul IV, vermis, trunchi cerebral, hipotalamus, chiasmă optică, epifiză. Aceasta reiese şi din seria publicată anterior, în care din totalul de 1 094 tumori intracraniene 733 (67%) au fost de linie mediană, şi anume 284 situate supratentorial şi 449 subtentorial (Arseni şi colab., 1980). Această tendinţă de localizare în apropierea şi chiar la nivelul liniei mediane conduce la lipsă a semnelor de lateralizare şi deseori la absenţa semnelor de localizare neurologică. Asistăm, în schimb, la apariţia frecventă şi precoce a obstrucţiei căilor de circulaţie LCS. De aici reiese că simptomele iniţiale în majoritatea tumorilor intracraniene la copii sunt mai degrabă semne datorate fenomenelor de HIC, decât altor tulburări neurologice (Matson, 1969).

b) Preponderenţa localizării subtentoriale, adică predilecţia lor de a se dezvolta în fosa craniană posterioară, invers decât la adult, unde din totalul tumorilor intracraniene 70-75% sunt localizate supratentorial (Packer şi colab., 1989). În seria de 1 094 tumori intracraniene, 602 (55%) au avut sediul în fosa craniană posterioară (subtentorial) şi 492 (45%) supratentorial (Arseni şi colab., 1980). Aceste date concordă cu cele relatate în literatură, aşa cum consemnează diferitele statistici: Ingraham şi Matson (1954) – 60% cu sediu subtentorial. Ultimele serii mari de TIC la copii arată însă o nivelare a acestor diferenţe pe cifra globală de TIC la copii. Astfel, Matson (1969) constată 55% subtentoriale din 750 tumori la copii, iar Koos şi Miller (1971) chiar 50% din 700 tumori la copii. Defalcat însă pe grupe de vârstă reiese şi la aceşti autori că 60% din tumorile copiilor până la vârsta de 10 ani sunt subtentoriale, dar, trecând în a doua decadă de vârstă, proporţia tumorilor supratentoriale începe să crească la 55%-60%, după 16 ani incidenţa TIC apropiindu-se de situaţia înregistrată la adult, unde tumorile subtentoriale reprezintă doar 25% din totalul TIC.

2. Particularităţile histologice ale TIC la copii. Studiul histologic al TIC la copii arată diferenţe apreciabile faţă de adult. Acestea constau în:

a) Preponderenţa tumorilor neuroectodermale, care reprezintă 70%-80% faţă de 40%-45% la adult (Matson, 1969). Aceasta se datorează frecvenţei mari a tumorilor cerebeloase de linie mediană şi ventricul IV, mai ales meduloblastoame, neobişnuite la adult, faţă de incidenţa mare a glioblastoamelor la adult, care sunt relativ rare la copii. În seria publicată, 842 (77%) din 1 094 tumori intracraniene la copii au fost tumori neuroectodermale (Arseni şi colab., 1980). Cushing (1937) a găsit 70% tumori neuroectodermale din 154 TIC la copii, Cuneo şi Rand (1952) 70% din 83 tumori, Matson (1969) 78% din 750 tumori, Koos şi Miller (1971) 68,4% din 700 tumori.

b) Raritatea meningioamelor, neurinoamelor acustice şi adenoamelor hipofizare la copii. Taptas (1961), pe 1 740 tumori cerebrale la copii, culese din literatură, arată că numai 1% sunt meningioame, pe când la adult proporţia lor atinge 20%. Trebuie să subliniem că meningioamele la copii sunt mai puţin benigne decât la adulţi, având o tendinţă mai mare la malignizare. Ele apar deseori la copii în cadrul bolii Recklinghausen. În seria publicată au fost 24 meningioame (Arseni şi colab., 1980). Neurinoamele acustice primitive apar numai excepţional la copii. De obicei fac parte din tabloul bolii Recklinghausen (neurofibromatoză) şi sunt bilaterale. Adenoamele hipofizare sunt tumori relativ frecvente la adult, dar rare la copii. În seria publicată pe 1 094 cazuri de TIC la copil s-au constatat 4 neurinoame de nerv acustic şi 6 adenoame hipofizare.

c) Frecvenţa craniofaringiomului ca o tumoră specifică pubertăţii. Craniofaringioamele sunt tumori care se găsesc şi la adult şi la copii, dar sunt mai frecvente mai ales la vârsta pubertăţii. În ceea ce priveşte frecvenţa lor la copii, statisticile relevă un procent cuprins între 8,2% (Koos şi Miller, 1971) şi 8,8% (Arseni şi colab., 1978).

Particularităţile tumorilor intracraniene la sugar şi copilul mic (0-3 ani)

Există multiple raportări în literatură despre tumorile sugarului şi copilului mic (Raimondi şi Tomita, 1983; Rashind şi Bregel, 1984). Numărul acestor date statistice a crescut în ultimele două decade, cu ocazia efectuării CT-scan de rutină la această vârstă (Oi şi colab., 1990; Balestrini şi colab., 1994; Tewari şi colab., 1994). Incidenţa TIC la această vârstă relevă o proporţie de 15-20% din toate tumorile copilului (Cohen şi Duffner, 1984). Principalele particularităţi ale tumorilor ce afectează grupa de vârstă 0-3 ani sunt:

1. Hipertensiunea intracraniană (HIC) produsă de evoluţia TIC la 0-3 ani se manifestă ca o hidrocefalie evolutivă. În cazul în care HIC este prezentă de la naştere, aspectul hidrocefaliei nu diferă clinic de o hidrocefalie congenitală primară. Dacă hidrocefalia apare după naştere, este însoţită şi de o stagnare sau de regres psihomotor, cu marcată iritabilitate (Tewari şi colab., 1994).

2. Hidrocefalia fiind pe primul plan maschează semnele de localizare neurologică şi domină tabloul clinic (Matson, 1953).

3. Epilepsia generalizată sau focalizată constituie deseori primul semn în debutul unei TIC la grupa de vârstă 0-1 an (Arseni şi colab., 1976).

4. Diagnosticul de TIC la 0-3 ani nu poate fi pus decât cu ajutorul investigaţiei neuroimagistice (în principal CT-scan).

5. Spre deosebire de alte grupe de vârstă, la sugar există o preponderenţă a tumorilor supratentoriale, faţă de cele subtentoriale; la copilul mic această preponderenţă este mai puţin relevantă.

6. Predomină tumorile de emisferă cerebrală şi de ventricul lateral. În general aceste tumori sunt difuze, cu ocuparea a doi lobi.

7. După natura histopatologică domină papiloamele de plex coroid, astrocitoamele, ependimoamele şi MBL.

8. Aceste tumori sunt considerate congenitale la sugar. Din grupa acestora, în ordine descrescândă, se constată papiloamele de plex coroid, ependimoamele, astrocitoamele şi chiar meningioamele (Abbott şi Namiki, 1968; Matson, 1953; Taptas, 1961).

9. Terapeutic, exereza completă chirurgicală este principalul element, eventual urmat de chimioterapie. Radioterapia este complet contraindicată la grupa de vârstă 0-3 ani, întrucât produce marcate sechele neuropsihice (Duffner şi Cohen, 1986). În aceste condiţii numai chimioterapia poate fi asociată exerezei chirurgicale. Dintre multiplele scheme terapeutice cunoscute menţionăm schema MOPP (nitrogen-mustard, vincristină, prednison, procarbazin), extrem de eficientă la grupa de vârstă 0-1 an în tumorile cu malignitate crescută (Vats, 1996).

Concluzii. TIC la copil reprezintă un capitol important al patologiei oncopediatrice atât prin ponderea acestor cazuri, cât şi prin gravitatea şi afectarea SNC. În ultimele două decade, odată cu dezvoltarea neuroimagisticii moderne (CT-scan, MRI), aceste afecţiuni au putut fi diagnosticate mult mai frecvent şi în perioadele de accesibilitate terapeutică chirurgicală.

Incidenţa TIC la copil este în continuă creştere, pe de o parte datorită multiplilor factori ce influenţează dezvoltarea sistemului nervos încă din perioada de gestaţie, iar, pe de altă parte, datorită mijloacelor de explorare complexă şi completă a SNC. Toate datele statistice relevă o creştere a TIC la copil corelată cu accidentele nucleare repetate, care au o influenţă majoră asupra dezvoltării ţesutului neuroectodermal. De altfel, expunerea la radiaţii a produs o creştere statistic semnificativă a tumorilor şi a malformaţiilor SNC.

Dificultăţile şi multiplele greşeli de diagnostic, în principal temporizarea gravă a acestor afecţiuni, se datorează în primul rând particularităţilor de dezvoltare a procesului tumoral intracranian la copil. La acestea se adaugă insuficienta cunoaştere şi aprofundare a afecţiunilor tumorale cerebrale ale copilului. În epoca modernă, multiplele acuze cerebrale ale copilului necesită imediat o investigare neuroimagistică (în principal CT-scan), pentru lămurirea rapidă a diagnosticului. Insistăm asupra pericolului evident al puncţiei lombare, care în aceste situaţii poate agrava tabloul clinic. Practic, singura investigaţie rapidă şi complet neinvazivă pentru diagnosticarea TIC la copil rămâne CT-scan nativ, cu contrast şi cu reconstrucţie.

Capitolul de faţă doreşte să aprofundeze tocmai aceste aspecte ale patologiei neurochirurgicale a copilului, aspecte care, nediagnosticate, evoluează rapid spre sechele neurologice grave, iremediabile (exemplu, cecitate) sau chiar modificarea stării de conştienţă până la comă. Intervenţia neurochirurgicală este total ineficientă în cazul TIC mari, cu compresia sau distrucţia structurilor neuronale vitale.

Tratamentul complex, multimodal în TIC la copil îşi găseşte eficienţa reală în toate cazurile diagnosticate în perioada incipientă sau de stare. Triada terapeutică (microneurochirurgie, radioterapie supravoltată şi chimioterapie) reprezintă elementul esenţial în rezolvarea acestor cazuri dificile care afectează perioada copilăriei. Nu se poate efectua radioterapie şi chimioterapie fără un diagnostic histopatologic competent. De asemenea, eficienţa acestor două metode este majoră în momentul unei decompresii sau exereze cât mai complete a procesului tumoral intracranian. Menţionăm că actualmente speranţa de supravieţuire în TIC la copil (peste 10 ani), chiar în unele afecţiuni cu malignitate crescută (exemplu, MBL) este reală, fiind corelată direct cu diagnosticul precoce şi eficacitatea terapeutică.

Bibliografie

ABDOLLAHZADEH M., HOFFMAN H.J., BLAZER S.I., BECKER L.E., HUMPHREYS R.P., DRAKE J.M., RUTKA, J.T.: Benign cerebellar astrocytoma in childhood: experience at the Hospital for Sick Children 1980-1992. Child's Nerv. Syst. 1994; 10:380-383.

ABBOTT M., NAMIKI H.: Congenital ependymoma. Case report. J. Neurosurg. 1968; 28:162-166.

ARITA N., TANEDA M., HAYAKAWA T.: Leptomeningeal Dissemination of Malignant Gliomas. Incidence, Diagnosis and Outcome. Acta. Neurochir. (Wien) 1994; 126: 84-92.

ARSENI C., CARP N.: Anatomia patologică a tumorilor sistemului nervos. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1978.

ARSENI C., CONSTANTINESCU AL.I., MARETSIS M., STANCIU M., VOINESCU I.: Procesele expansive intracraniene. Vol. I. Edit. Academiei, Bucureşti, 1973.

ARSENI C., HORVATH LENKE, CIUREA A.V.: Epilepsia, simptom revelator in tumorile cerebrale la copil. Pediatria 1976; 25:161-167.

ARSENI C., HORVATH LENKE, CIUREA V.: Debut meningitic în tumorile cerebrale la copil. Pediatria 1978; 27:189-192.

ARSENI C., HORVATH LENKE, CIUREA A.V.: Patologie neurochirurgicală infantilă. Edit. Acad. RSR, 1980.

BAILEY P., CUSHING H.: A classification of the tumors of the glioma group on a histogenic basis with a correlated study of prognosis. Lippincott, Philadelphia, 1926.

BALESTRINI M.R., MICHELI R., GIORDANO L., LASIO G., GIOMBINI S.: Brain tumors with symptomatic onset in the first two years of life. Child's Nerv. Syst. 1994; 10:104-111.

BATTISTELLA P.A., RUFFILLI R., VIERO F., BENDAGLI B., CONDINI A.: Brain tumors; classification and clinical aspects. Paediatr. Med. Chir. 1990; 12: 39-9.

BELAMARIC J., CHAU A.S.: Medulloblastoma in newborn sisters. Report of two cases. J. Neurosurg. 1969; 30:76, 81.

BRUCE J.N., STEIN B.M.: Pineal tumors. In Rosenblum M.L. (ed.): The role of surgery in brain tumour management. Neurosurg. Clin. North Am. W.B. Saunders Co. 1990; 1(1): 123-138.

CAMPBELL J.W., POLLAK I.F., MARTINEZ A.J., SCHULTZ B.: High grade astrocytomas in children: radiologically complete resection is associated with an excellent long term prognosis. Neurosurgery 1996; 38:258-264.

CARMICHAEL H.T.: Squamous epithelial rests in the hypophisis cererbi. Arch. Neurol. Psychiatr. 1931; 26:966-975.

CHIRO DI G., OLDFIELD E., WRIGHT D.C., et al.: Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors. Pet and neuropathological studies. AJNR 1987; 8: 1083-1091.

CHOUX M., LENA G.: Le médulobiastome. Neurochirurgie 1982; 28:11-229.

CIUREA A.V., VOINESCU D., NUTEANU L., ZAMFIR C.: Craniopharyngiomas – a study of 58 cases. Rom. Neurosurg. 1992; 2:173-81.

CIUREA A.V., LUPSA A., NUTEANU L.: Neurosurgical management of low and high grade hemispheric cerebral astrocytomas in children (104 cases). Rom. Neurosurg. 1993; 1: 83-91.

CIUREA A.V., OGREZEANU IRINA, CARP N., LISIEVICI M.: Actualităţi în patologia tumorală craniocerebrală la copii. Conferinţa de Oncopediatrie, Bucureşti, iunie 1996.

COHEN M.E., DUFFNER P.K.: Brain tumors in children: principles of diagnosis and treatment. Raven Press, New York, 1984, p. 349-352.

CROTY T., SCHEITHAUER B., YOUNG W., DAVIS D., SHAW E., MILLER G., BURGER P.: Papillary craniopharyngioma: a clinicopathological study of 48 cases. J. Neurosurg. 1995; 83:4206-214.

CUNEO H. M., RAND W. C.: Brain tumors of childhood. Thomas, Springfield, 1952.

CUSHING H.: Experience with the cerebellar astrocytoma. A critical review of 76 cases. Surg. Gynecol. Obstet. 1931; 52:129-204.

CUSHING H.: Intracranial tumors. Notes upon a series of two thousand verified cases with surgical-mortality percentages pertaining thereto. Thomas, Springfield, 1932.

CUSHING H.: Tumeurs intracraniennes. Masson, Paris, 1937.

DOHRMANN G.J., FARWELL J.R., FLANNERY J.T.: Ependymomas and ependymoblastomas in children. J. Neurosurg. 1976; 45:273-283.

DUFFNER P.K., COHEN M.E.: Treatment of brain tumors in babies and very young children. Pediatr. Neurosci. 1986; 12:304-310.

EDWARDS M.S., HUDGINS R.J., WILSON C.B., LEVIN V.A., WARA W.M.: Pineal Region Tumors in Children. J. Neurosurg. 1988; 68:689-97.

ERDHEIM J.: Uber hypophysengangsyesehwulste und Hirncholesteatome. Sitzungsb. Akad. Wsch. 1904; 113: 537-726.

ERNESTUS R.I., SCHRODER R., STUTZER H., KLUG N.: Prognostic relevance of localization and grading in intracranial ependymomas of childhood. Child's Nerv. Syst. 1996; 12:522-527.

EYRE H.J., CROWLEY J.J., TOWNSEND J.J. et al.: A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Group study. J. Neurosurg. 1993; 78: 909-914.

FRIEDMAN H.S., OAKES W.J., BIGNER S.H., WIKSTRAND C.J., BINGER D.D.: Meduloblastoma: tumor biological and clinical perspectives. J. Neurooncol. 1991; 11:1-15.

FUCHS H.E., McLONE D.G.: Diagnosis and management of astrocytomas occuring in the posterior fossa. Neurosurg. Quarterly 1995; 5:168-178.

FULHAM M.J., BRUNETTI A., ALOJ L., RAMAN R., DWYER A.J., DI CHIRO G.: Decreased cerebral glucose metabolism in patients with brain tumors: an effect of corticosteroids. J. Neurosurg. 1995; 83:664-675.

GILLES F.H., SOBEL E.L., TAVARE C.J., LEVITON A., HEDLEY-WHITE E.T.: Age related changes in diagnosis, histological features and survival in children with brain tumors: 1930-1979. Neurosurgery 1995; 37:1056-1068.

GRIEPENTROG F., PAULY H.: Intra- und extrakranielle fruhmanifeste Medulloblastome bei erbgleichen Zwillingen. Zbl. Neurochir. 1957; 17:129.

HEIDEMANN R.L.: Tumors of the central nervous system. In Pizzo, P.A., Poplack, D.G. (eds.): Principles and Practice of Pediatric Oncology. J.P. Lippincott Publishers Philadelphia, P.A., 1993, p. 633-681.

HOFFMAN H.J., OTSUBO H., HENDRIK B., HUMPHREYS R.P., DRAKE J.M., BECKER L.E., GREENBERG M., JENKIN D.: Intracranial germ-cell tumors in children. J. Neurosurg. 1991; 74:545-551.

IANNETTI P., LUCIANO B., CHESSA L.: Regarding some aspects of the positive and negative effects of ionizing and medical treatment of pediatric brain tumors. Child's Nerv. Syst. 1992; 8: 371-375.

INGRAHAM F.D., MATSON D.D.: Neurosurgery of infancy and chilhood. Ch. C. Thomas, Springfield, 1954.

JELLINGER K.: Therapy of malignant brain tumours. Springer Publishers, Viena, 1986.

KADOTA R.P., ALLEN J.B., HARTMAN G.A., SPRUCE W.E.: Brain tumours in children. J. Pediatr. 1989; 114: 511-9.

KERNOHAN J.W., FLETCHER E.M.: The ependymomas, a study of 109 cases. Proc. Assoc. Reas. Nerv. Men. Dis. 1937; 16:182.

KERNOHAN J.W., MABON R.F., SVIEN H.J., ADSON A.W.: A simplified classification of gliomas. Proc. Staff. Meet Mayo Clin. 1949; 24: 71-75.

KERNOHAN J.W., SAYRE G.P.: Tumors of the central nervous system. Atlas of tumor pathology. A.F.I.P., Washington, 1952, p. 10:35.

KLEIHÜES P., BURGER P.C., SCHEITHAUER B.W.: The new WHO classification of brain tumours. Brain Pathol. 1993; 3:255-268.

KOOS W.T., MILLER M.H.: Intracranial tumors of infants and children. George Thieme Verlag, Stuttgart, 1971.

KÜHL J.: Chemotherapie bei Hirntumoren im Kindesalter, Literatürberschit und Pilotprotokoll. Klin. Pediatr. 1988; 200: 214-220.

KUN L.E., KOVNAR E.H., SANFORD R.A.: Ependimomas in children. Pediatr. Neurosci. 1988; 14: 57-63.

KURASATU JUN-ICHI, USHIO YUKITAKA: Epidemiological study of primary intracranial tumors: a regional survey in Kumamoto Prefecture in southern part of Japan. J. Neurosurg. 1996; 84: 946-950.

LEIBEL S., SHELINE G.: Radiation therapy for neoplasms of the brain. J. Neurosurg. 1987; 66: 1-22.

LOVASTE M.G., FERRARI G., ROSSI G.: Epidemiology of primary intracranial neoplasms. Experiment in the Provence of Trento (Italy). Neuroepidemiology 1986; 5: 220-232.

LUNSFORD L.D.: Diagnosis and treatment of mass lesions using the Leksell stereotactic system. In Lunsford L.D. (ed.): Modern stereotactic neurosurgery. Martinus Nijhoff Publishing, Boston, 1988, p. 145-168.

LUNSFORD L.D., SOMAZA S., KONDZIOLKA D., FLICKINGER J.C.: Survival after stereotactic biopsy and irradiation of cerebral nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma. J. Neurosurg. 1995; 82: 523-529.

MAMELAK A., PRADOS M., OBANA W., COGEN P., EDWARDS M.: Treatment options for multicentric juvenile pilocytic astrocitoma. J. Neurosurg. 1994; 81: 24-30.

MASSON P.: Tumeurs humaines, ed. a 2-a. Maloine, Paris, 1956, p. 1214.

MATSON D.D.: Hydrocephalus in a premature infant caused by papilloma of the choroid plexus. With report of surgical treatment. J. Neurosurg. 1953; 10:416-421.

MATSON D.D.: Neurosurgery of Infancy and Childhood. Ch. C. Thomas, Springfield, 1969.

MESSING MARTINA A.: Paediatric Tumours. Neurosurgery EANS Course 1993, L34-L40.

OI S., MATSUMOTO S., CHOI JU, KANG J.K., WONG T., WANG C., CHAN T.S.T.: Brain tumors diagnosed in the first year of life in five Far-Eastern countries. Statistical analysis of 307 cases. Child's Nerv. Syst. 1990; 6:79-86.

PACKER R.J., ATKINS T., LITMAN P.A. et al.: Neurologic and neuropsychologic sequelae in survivors of childhood brain tumors. Proc. Int. Soc. Pediatr. Oncol. 1983; 15:71.

PACKER R.J., SCHUT L., SUTTON L.N., BRUCE D.A.: Brain tumors of the posterior cranial fossa in infants and children. Vol. V. In Youmans: Neurological surgery. Saunders, 1989, p. 3017-3040.

PATRIK B.S., SMITH R.R., BAILEY T.O.: Aseptic meningitis due to spontaneous rupture of craniopharingioma (case report). J. Neurosurg. 1974; 41:387-390.

PENFIELD W.: A paper on the classification of brain tumors and its practical application. Br. Med. J. 1931; 2:337.

RAIMONDI A.J.: Pediatric neurosurgery. Springer, Heidelberg, 1987.

RAIMONDI A.J., TOMITA T.: Brain tumors during the first year of life. Child's Brain 1983; 10:193-207.

RASHIND R., BREGEL F.: Brain tumors in early infancy - Probably congenital in origin. J. Pediatr. 1984; 65:727-732.

ROUGERIE J.: Tumeurs intra-craniennes de l'enfant. Rev. Prat. 1965; 15:1245-1256.

RON E., MODAN B., BOICE J.D. Jr, et al: Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. New Engl. J. Med. 1988; 319: 1033-9.

RUBINSTEIN L.J.: Tumours of the central nervous system. Atlas of tumour pathology. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1982.

SANO K.: Pinealoma in children. Childs Brain 1976; 2:67-72.
SCHIFFER D., GIORDANA M.T., VIGLIANI M.C.: Brain tumors of childhood: nosological and diagnostic problems. Child's Nerv. Syst. 1989; 5:220-230.
SMEYANOVICH A., SHANKO Y.: Brain tumors in children in pre-and post- period of Chernobil accident. 10th European Congress of Neurosurgery, Berlin, 1995.
SMITH N.M., CARLI M.M., HANIEH A., CLARK B., BOURNE A.J., BYARD R.W.: Gangliogliomas in childhood. Child's Nerv. Syst. 1992; 8:258-263.
TAPTAS J.N.: Intracranial meningioma in a four month old infant, simulating subdural hematoma. J. Neurosurg. Exp. Neurol. 1961; 18:120-124.
TEDDY P.J.: Intracranial tumors. In Weatherall D.J., Ledingham J.G.G., Warrell D.A.: Oxford textbook of medicine. Vol. II. Oxford Medical Publications, 1989.
TEWARI M.K., SHARMA B.S., MAHAJAN R.K., KHOSLA V.K., MATHURIYA S.N., PATHAK A., KAK V.K.: Supratentorial tumors in infants. Child's Nerv. Syst. 1994; 10:172-176.
TRIBOLET DE N.: Surgery of gliomas. European Course in Neurosurgery. Course IV, IV Cycle, Bruges, Sept. 1993.
VATS T.S.: Adjuvant chemotherapy in pediatric brain tumors. Chalanges and Opportunities in Pediatric Oncology, Budapest. New York Academy of Science Meeting, 1996.
ZÜLCH, K.J.: Histologic typing of tumours of the central nervous system. WHO, Geneva, 1979.

HEMIPLEGIA ACUTĂ

Dimitrie Dragomir, Doina Pleşca

În hemiplegia acută deficitul motor apare într-un interval de câteva ore. Cele mai frecvente cauze ale hemiplegiei acute sunt cauzele vasculare şi epilepsia.

• **Accidentele vasculare cerebrale la copil.** Incidenţa anuală a accidentelor vasculare cerebrale la copil este de 2,5:100 000 (Fenichel G.M., 1995). Accidentele vasculare cerebrale pot surveni la copii prezentând diferite condiţii predispozante, cum ar fi malformaţii cardiace congenitale, sicklemie etc. Acestea se pot produce şi în absenţa unor factori de risc. În tabelul 17.VII sunt prezentate cauzele accidentelor vasculare cerebrale şi ale hemiplegiei acute la copil.

La un copil anterior sănătos, instalarea bruscă a unei simptomatologii neurologice impune efectuarea de urgenţă a unei CT (tomografie computerizată) craniene. Un infarct cerebral se vizualizează pe CT ca o zonă hipodensă, mai bine evidenţiabilă cu substanţă de contrast. Un infarct cerebral nu poate fi vizualizat pe CT în primele 24 ore după producerea unui accident vascular. Infarctul cerebral este adeseori superficial, interesând atât substanţa albă, cât şi pe cea cenuşie şi este localizat de obicei în teritoriul de distribuţie a unei singure artere cerebrale. Infarctele multiple apar ca urmare a unor embolii sau în vasculite.

TABELUL 17.VII

CAUZELE ACCIDENTELOR VASCULARE CEREBRALE ŞI HEMIPLEGIEI ACUTE LA COPII (după Fenichel G.M., 1995)

Malformaţii arteriovenoase	**Sindrom hemolitic-uremic**
Cancer	**Homocistinurie**
1. Coagulare intravasculară diseminată	**Condiţii de hipercoagulabilitate**
2. Tromboze induse medicamentos	1. Tromboză arterială
3. Neuroblastom metastazat	2. Tromboză venoasă
Afecţiuni ce interesează artera carotidă	**Vasculopatii**
1. Infecţii în regiunea cervicală	1. Vasculite
2. Displazie fibromusculară	2. Boala Kawasaki
3. Traumatisme	3. Lupusul eritematos sistemic
Toxicomanie (uzul de cocaină)	4. Boala Takayasu
Cardiopatii	**Boli ale metabolismului lipoproteinelor**
1. Congenitale	**Encefalopatia mitocondrială cu acidoză lactică şi accidente vasculare cerebrale (MELAS)**
2. Reumatismale	**Infarctul cerebral idiopatic**
3. Prolaps de valvă mitrală	**Boala moyamoya**
4. Mixom atrial	**Sicklemia**

Hemoragia intracerebrală este identificată pe tomografia fără substanţă de contrast ca o zonă hiperdensă, adesea înconjurată de edem şi putând produce efect de masă cu deplasarea structurilor mediane.

Investigaţiile utile în stabilirea etiologiei unui accident vascular cerebral la copil sunt prezentate în tabelul 17.VIII.

• **Hemiplegia alternantă.** Este o entitate rară, puţin cunoscută. Aicardi afirma posibila legătură între hemiplegia alternantă şi migrenă, epilepsie sau coreoatetoza familială.

Debutul afecţiunii se produce de obicei înaintea vârstei de 18 luni (1 an 6 luni). Dezvoltarea psihomotorie este normală până în momentul apariţiei manifestărilor clinice, traduse prin episoade recurente de rigiditate a trunchiului, dischinezie a membrelor (manifestări extrapiramidale), hemiplegie sau manifestări din partea sistemului nervos autonom, sau

TABELUL 17.VIII

INVESTIGAŢII UTILE ÎN STABILIREA ETIOLOGIEI UNUI ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL LA COPIL (după Fenichel G.M., 1995)

Investigaţii	*Diagnostic*
Sânge	
Hemogramă completă, VSH, hemoculturi, anticorpi anti-ADN, profil lipidic, lactacidemia	Endocardită bacteriană Hiperlipidemie Leucemie Lupus eritematos MELAS (Miopatie mitocondrială, Encefalopatie, Lactacidemie, *Stroke* = Accident vascular cerebral) Policitemie Sicklemie
Urină	
Uz de cocaină Reacţie la nitroprusid Examen sumar de urină	Uz de cocaină Homocistinurie Nefrită Nefroză
Explorare cardiacă	
Ecbocardiografie Electrocardiografie	Mixom atrial Endocardită bacteriană Maladie congenitală de cord Prolaps de valvă mitrală Reumatism articular acut (leziune valvulară)
Explorarea sistemului nervos	
CT craniană Arteriografie cerebrală Rezonanţă magnetică	Anevrism cerebral rupt Tromboză arterială Malformaţie arteriovenoasă cerebrală Hipoplazie fibromusculară Boala moyamoya Vasculită

combinaţii ale celor trei categorii de simptome, la care se pot asocia nistagmus, sau alte tulburări ale motilităţii oculare. Astfel de episoade durează de la câteva minute la câteva ore, devin mai frecvente în timp. Retardul dezvoltării psihomotorii se constată la toţi pacienţii. Unii dintre ei prezintă ataxie sau coreoatetoză.

Diagnosticul se pune pe criterii clinice. Electroencefalografia, arteriografia cerebrală, tomografia computerizată, rezonanţa magnetică oferă relaţii normale.

Boala nu beneficiază de tratament specific.

• **Malformaţiile arteriovenoase cerebrale.** Malformaţiile supratentoriale pot fi cauze de hemiplegie acută sau cronică. Forma acută este de obicei secundară unei hemoragii intraparenchimatoase. Manifestările clinice majore în cazul producerii unei hemoragii cu interesarea unei singure emisfere sunt: pierderea stării de conştienţă, convulsii şi hemiplegie. Hematoamele mari produc efect de masă şi hipertensiune intracraniană.

• **Tumorile cerebrale.** Hemiplegia acută secundară tumorilor cerebrale se datorează hemoragiilor apărute în interiorul sau în jurul masei tumorale. Când tumora este mascată de hemoragie poate să nu fie vizualizată pe CT, situaţie în care este indicată efectuarea MRI.

• **Cancerul.** Accidentele vasculare cerebrale apar la 4% din copiii cu cancer; dintre acestea, două treimi apar în cancerele limforeticulare, iar restul în tumorile solide (Packer R.J. şi colab., 1985). Accidentele vasculare în cancere se pot datora trombilor vasculari formaţi în procesul de coagulare intravasculară diseminată. De exemplu, în leucemie, acestea pot surveni la debut sau în timpul terapiei. Neuroblastomul poate metastaza în sinusul sagital, determinând alterarea stării de conştienţă, convulsii, hemiplegie alternantă şi hipertensiune intracraniană (Fenichel G.M., 1995).

• **Tulburările circulaţiei arterei carotide şi a arterelor cerebrale:**

Infecţiile cervicale. Un proces inflamator în regiunea cervicală (infecţie amigdaliană sau dentară) poate fi responsabil de producerea arteritei carotidiene cu ocluzia secundară uni- sau bilaterală a arterei carotide interne.

Infarctul cerebral unilateral poate apărea în boala zgârieturii de pisică şi pneumonia cu Mycoplasma. În ambele entităţi adenopatia submandibulară este asociată cu arterita arterei carotide adiacente.

Displazia fibromusculară. Este o boală idiopatică în care se produc leziuni segmentare, nonateromatoase ale arterei carotide interne. Cel mai des afectată este porţiunea cervicală a arterei carotide. Apare cel mai frecvent la femei peste 50 ani, dar a fost raportată şi la copii. Clinic se caracterizează prin „atacuri" ischemice tranzitorii. Diagnosticul se stabileşte cu ajutorul arteriografiei.

Tratamentul constă din angioplastie transluminală cu balonaş sau din endarterectomie carotidiană. Prognosticul pe termen lung la copii nu este cunoscut.

Traumatismele arterei carotide. Tromboza şi disecarea arterei carotide pot fi secundare unor traumatisme severe ale regiunii cervicale care apar în special la copiii mari. Manifestările clinice apar de obi-

cei după o perioadă de latenţă de câteva ore sau zile, necesară probabil constituirii trombului. Acestea includ: hemipareză, hemianestezie, hemianopsie şi afazie. Deficitele pot fi tranzitorii sau permanente, dar întotdeauna se obţine o ameliorare. Rareori apar convulsii.

Ocluzia carotidei cervicale poate fi evidenţiată prin echografie Doppler, dar esenţială pentru diagnostic este arteriografia.

Terapia anticoagulantă şi intervenţia chirurgicală nu rezolvă hemiplegia care se ameliorează cu tratament recuperator.

Traumatismul arterei vertebrale. Tromboza sau disecarea arterei vertebrale poate fi determinată de traumatisme cervicale minore, ca, de exemplu, rotirea bruscă a gâtului. Manifestările clinice includ: cefalee, uneori vărsături, hemipareză şi semne de afectare a trunchiului cerebral. Aceste manifestări pot avea caracter recurent, episoadele survin după un exerciţiu fizic şi durează maximum 4 ore.

Examinările CT şi MRI evidenţiază prezenţa uneia sau mai multor arii de infarct, ridicând suspiciunea unui accident vascular, ceea ce obligă la efectuarea unei arteriografii care va furniza diagnosticul, identificând ocluzia arterei bazilare.

Administrarea de aspirină, 300 mg de două ori pe zi, a fost eficientă în prevenirea altor atacuri într-un caz raportat de Lewis D.W. şi Berman P.H. în 1986.

• **Cardiopatiile:**

Maladiile congenitale de cord. Complicaţiile vasculare cerebrale în evoluţia cardiopatiilor congenitale la copii apar mai frecvent în maladiile de cord cianogene. Cea mai de temut complicaţie este abcesul cerebral secundar embolizării. Riscul de producere a abcesului cerebral este crescut la copii cu şunt dreapta-stânga, deoarece au policitemie şi saturarea scăzută cu oxigen reduce rezistenţa creierului la infecţii.

Tromboza sinusurilor venoase apare mai frecvent la sugarii cu cardiopatii congenitale cianogene cu sindrom de deshidratare acută şi cu policitemie, situaţii în care se produc încetinirea fluxului venos şi hipertensiune intracraniană. Copiii cu cardiopatii congenitale cianogene prezintă risc crescut pentru embolizări din vegetaţiile valvulare. Emboli periferici traversează şuntul dreapta-stânga, ocolesc plămânul şi ajung la creier. Aceasta se poate produce spontan sau în timpul intervenţiei chirurgicale cardiovasculare.

Hemipareza acută este semnul cardinal. Convulsiile, cefaleea şi alterarea stării de conştienţă se asociază frecvent. Rata mortalităţii este ridicată în rândul sugarilor cu tromboza sinusurilor venoase mari, iar majoritatea supravieţuitorilor dezvoltă sechele neurologice.

Dintre tehnicile de diagnostic, cea mai valoroasă pentru identificarea trombozelor venoase şi a emboliilor cerebrale este considerată MRI. CT poate oferi relaţii normale în primele 12-24 ore după embolizare. După acest interval, examinarea cu substanţă de contrast poate evidenţia o leziune hipodensă. Trebuie avut în vedere riscul de producere a abcesului cerebral, de aceea se recomandă repetarea MRI sau a CT cu substanţă de contrast după o săptămână de la producerea trombozei sau embolizării.

Tratamentul trombozei venoase cerebrale este în primul rând suportiv şi are ca obiectiv reechilibrarea hidroelectrolitică şi combaterea hipertensiunii intracraniene. Pentru tratamentul edemului cerebral se poate apela la dexametazonă, dar administrarea diureticelor osmotice este contraindicată datorită riscului de producere a trombozelor. Infarctul este de regulă hemoragic, astfel că tratamentul anticoagulant este contraindicat. În emboliile arteriale fără infarcte hemoragice este indicată terapia anticoagulantă pentru prevenirea altor embolizări. Antibioterapia este obligatorie în toate cazurile. Dacă în decurs de o săptămână nu se constituie un abces cerebral, antibioterapia poate fi oprită. Dacă se formează abcesul cerebral, antibioterapia trebuie continuată 6-8 săptămâni.

Prolapsul de valvă mitrală. Este o afecţiune cu caracter familial prezentă la 5% din copii (Greenwood R.D., 1984). În majoritatea cazurilor este asimptomatic, dar s-a estimat că aproximativ 1/6 000 cazuri pe an prezintă atacuri recurente de ischemie cerebrală datorate desprinderii de emboli sterili dintr-un tromb de la nivelul valvei prolabate sau de la nivelul joncţiunii acesteia cu peretele atrial. Intervalele dintre episoade variază de la săptămâni la ani. Mai puţin de 20% din pacienţi rămân cu sechele neurologice permanente. În 75% din cazuri examenul clinic cardiac este negativ, doar 25% din pacienţi prezentând suflu sistolic sau clic mezosistolic. Echografia bidimensională demonstrează defectul cardiac.

Nu există tratament specific pentru atacurile ischemice tranzitorii. Copiii asimptomatici nu necesită tratament. Totuşi, dacă un copil cu prolaps de valvă mitrală a suferit un atac ischemic, se recomandă administrarea zilnică de aspirină pentru reducerea riscului de tromboză.

Cardiopatiile reumatismale. Manifestările neurologice la un copil cu cardită reumatismală în antecedente trebuie să ridice suspiciunea unei endocardite bacteriene. Embolizarea unui fragment din vegetaţiile valvulare este de obicei o complicaţie intra- sau postoperatorie. Simptomele sunt asemănătoare celor descrise la cardiopatiile congenitale, cu menţiunea că abcesul cerebral este mai rar. Diagnosticul endocarditei bacteriene presupune studiu bacteriologic (hemoculturi repetate şi antibiogramă). Baza tratamentului în endocardita bacteriană este antibioterapia.

• **Mixomul atrial** (50% din tumorile cardiace primitive). Constituie cauză de embolie cerebrală prin fragmente de ţesut mixomatos, întâlnit în 70% din cazuri. Hemiplegia acută este adesea primul semne clinic revelator.

• **Stările de hipercoagulabilitate.** Trombozele venoase la copii adesea se datorează unor stări de hipercoagulabilitate secundare policitemiei şi deshidratărilor acute. Cardiopatiile congenitale cianogene şi cancerul sunt cauze majore.

• **Infarctul idiopatic:**

Infarctul arterei cerebrale. Hemiplegia acută la copil poate fi secundară infarctizării teritoriului de distribuţie a arterei cerebrale mijlocii sau a uneia din ramurile ei, artera cerebrală posterioară sau artera cerebrală anterioară.

Hemiplegia acută brusc instalată este manifestarea clinică tipică, la care se pot asocia hemianestezia, hemianopsia, afazia. În aproximativ o treime din cazuri epilepsia parţială precedă instalarea hemiplegiei. În aceste cazuri, hemiplegia şi epilepsia devin permanente (fig. 17.87).

Diagnosticul este confirmat prin CT.

Măsurile terapeutice vizează controlul convulsiilor cu droguri anticonvulsivante. Când convulsiile sunt refractare la tratament se poate apela la tratament chirurgical, constând din emisferectomie.

• **Anomaliile metabolismului lipoproteinelor.** Anomaliile metabolismului lipidelor şi lipoproteinelor pot fi cauze de accidente vasculare cerebrale în copilărie. Aceste afecţiuni au caracter genetic şi se transmit autozomal dominant. Istoricul familial de boli vasculare cerebrale şi ischemie coronariană survenite din copilărie sau adolescenţă este sugestiv. Lipidograma este esenţială pentru diagnostic. Arterioscleroza este secundară lezării endoteliale mediate de lipoproteine cu constituirea trombozelor secundare.

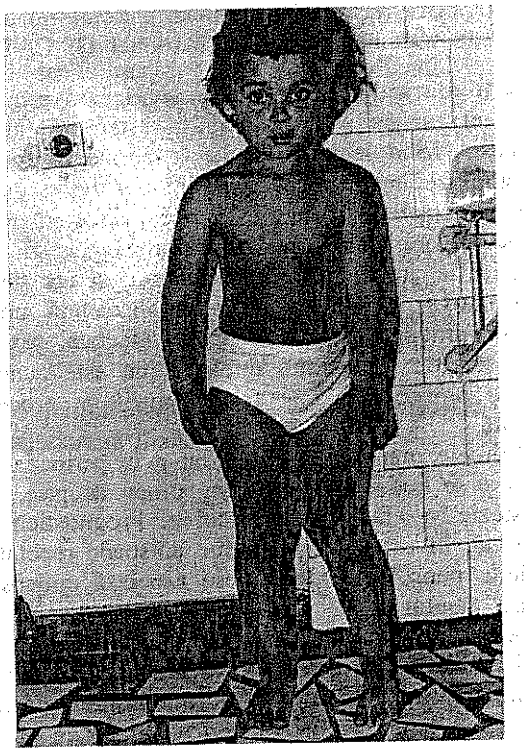


Fig. 17.87 – Hemiplegie acută stângă prin infarct cerebral în teritoriul arterei cerebrale medii (diagnostic MRI la vârsta de 11 luni). Atitudine tipică pentru sechele posthemiplegie acută la vârsta de 5 ani. Retard mental moderat, convulsii recurente. (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

Măsurile terapeutice includ: dietă şi terapie cu aspirină.

• **Encefalopatia mitocondrială cu acidoză lactică şi accidente vasculare cerebrale (Sindromul MELAS** – Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke). Defectul biochimic genetic care afectează echipamentul enzimatic mitocondrial (deficitul enzimei NADH – coenzima Q reductază) este responsabil de un tablou clinic complex, care include manifestări neurologice traduse prin episoade recurente de cefalee migrenoasă, vărsături, convulsii mioclonice, focale sau generalizate, care adesea evoluează ca stări de rău epileptic, hemiplegie, hemianopsie, afazie, surditate şi retard mental. Anomaliile cerebrale sunt evidenţiate prin MRI. Concentraţiile de lactat sunt crescute în sânge şi în lichidul cefalorahidian.

Diagnosticul este furnizat de studiile de microscopie electronică prin identificarea în fragmentul obţinut prin biopsie musculară a fibrelor roşii rugoase

caracteristice („ragged-red fibers"). Boala nu beneficiază de tratament specific (Fenichel G.M., 1995).

• **Boala moyamoya.** Se caracterizează prin ocluzia lent progresivă bilaterală a arterelor carotide. Procesul fiind lent progresiv se formează multiple anastomoze între arterele carotide interne şi externe, rezultând la baza creierului o reţea vasculară bogată. Aceste telangiectazii realizează un aspect tipic vizualizat la arteriografie, asemănător unui nor de fum (moyamoya în limba japoneză înseamnă nor de fum). Femeile sunt mai frecvent afectate, sex ratio fiind de 3:2. Substratul etiologic nu este cunoscut, dar se presupune că ar fi incriminat un proces de arterită.

Primele manifestări clinice apar în perioada copilăriei şi se traduc prin hemiplegie, hemianopsie, hemianestezie şi afazie, uneori coree. Prognosticul este rezervat, în evoluţie se produc episoade repetate de deficite neurologice focale, se asociază epilepsie şi retard mental.

Arteriografia confirmă diagnosticul.

Tratamentul medical constă din administrarea de verapamil intravenos pentru ameliorarea perfuziei cerebrale. Tratamentul chirurgical constă în efectuarea unei grefe musculare (muşchiul temporal este plasat deasupra arahnoidei) pentru ameliorarea circulaţiei la nivelul cortexului superficial.

• **Sicklemia.** Manifestările neurologice în sicklemie survin la o proporţie de până la 25% dintre homozigoţi, iar la heterozigoţi pot apărea în condiţii de stres, ca de exemplu în timpul unor intervenţii chirurgicale. Infarctizările cerebrale apar în timpul crizelor vasoocluzive sau trombotice şi sunt precipitate de deshidratare acută şi de anoxie. Primele manifestări neurologice la 70% din pacienţi sunt convulsiile, urmate de hemiplegie şi alte deficite neurologice focale. După un singur episod recuperarea poate fi completă, dar aceste episoade au caracter recurent şi în timp există riscul afectării neurologice permanente, la care se adaugă retard mental. CT craniană stabileşte extinderea zonelor de infarct şi de hemoragie în timpul crizelor vasoocluzive; după mai multe atacuri se poate constata apariţia zonelor de atrofie corticală. Arteriografia cerebrală trebuie evitată, întrucât prezintă riscul accentuării ischemiei şi nu aduce informaţii suplimentare.

Tratamentul crizelor vasoocluzive constă din rehidratare promptă, administrare de oxigen şi transfuzii de masă eritrocitară.

• **Vasculopatiile:**

Purpura Schönlein-Henoch. Deficitele neurologice focale apar la unele cazuri cu purpură Schönlein-Henoch. Hemiplegia poate fi precedată de convulsii şi poate fi asociată cu hemianestezie, hemianopsie şi afazie. Aceste manifestări pot fi permanente. CT craniană evidenţiază zonele de infarct şi/sau hemoragie. Tratamentul este cel al bolii de bază.

Lupusul eritematos sistemic (LES). Manifestările neurologice în evoluţia LES sunt prezente la o pătrime din cazuri în momentul stabilirii diagnosticului şi apar pe parcursul evoluţiei bolii la 38% din cazuri. Acestea includ: convulsii, neuropatii, tulburări de comportament. Hemiplegia de obicei se instalează după un episod de convulsii şi se datorează infarctizărilor sau hemoragiilor cerebrale.

CT craniană sau MRI sunt utile pentru delimitarea zonelor de infarct sau hemoragie. Arteriografia poate oferi relaţii normale.

Arterita Takayasu. Interesează arterele mari, aorta şi ramurile ei majore. Boala afectează de obicei sexul feminin (în proporţie de 90%) şi se întâlneşte la tinere cu vârsta cuprinsă între 15 şi 20 ani, dar au fost raportate cazuri şi la sugari. Cele mai comune manifestări sunt hipertensiunea arterială şi absenţa pulsului. Accidentele vasculare cerebrale apar doar la 5-10% din cazuri şi se caracterizează prin convulsii şi hemiplegie.

CT craniană demonstrează prezenţa de arii hipodense sugestive pentru infarct. Arteriografia evidenţiază leziunile aortei ascendente şi ale ramurilor mari ale acesteia. Cateterismul cardiac este necesar pentru stabilirea extinderii leziunilor de arterită.

Tratamentul constă în corticoterapie. În absenţa tratamentului, rata mortalităţii este de 75%. Diagnosticarea şi tratamentul precoce pot asigura recuperarea completă.

• **Diabetul zaharat.** În evoluţia diabetului zaharat insulino-dependent la copil pot surveni episoade repetate de hemipareză, al căror mecanism este insuficient elucidat. Este incriminată migrena complicată. Recuperarea după astfel de episoade de hemiplegie acută este completă, dar recurenţa este frecventă. Nu există măsuri terapeutice specifice de prevenire a recurenţelor (Fenichel G.M., 1995).

• **Epilepsia:**

Epilepsia de tip absenţă. Stările de rău de tip absenţă pot fi caracterizate prin stare de confuzie şi automatisme asemănătoare celor din convulsiile par-

ţiale complexe. Au fost descrise şi cazuri rare în care starea de rău de tip absenţă asociază hemiplegie. EEG de obicei evidenţiază prezenţa complexelor vârf-undă cu frecvenţa de 3 cicli/secundă pe toate derivaţiile, dar cu predominanţă pe o anumită emisferă cerebrală. Episoadele cedează spontan sau la administrarea de diazepam.

Sindromul hemiconvulsii-hemiplegie-epilepsie (HHE). Episoade severe de convulsii parţiale motorii urmate de hemiplegie, ce apar la un copil fără istoric de epilepsie pot fi uneori cauzate de infarctizări cerebrale. În majoritatea cazurilor cauza acestor manifestări nu poate fi demonstrată. Terapia anticonvulsivantă nu realizează întotdeauna controlul crizelor. După remisiunea „atacului" pacienţii rămân cu hemiplegie permanentă, epilepsie şi în timp se constată retard mental.

EEG evidenţiază prezenţa unui traseu de fond caracterizat prin unde lente polimorfe localizate la nivelul emisferei controlaterale, întrerupt de descărcări continue de vârfuri, unde ascuţite. Ocazional, astfel de descărcări se pot observa şi la nivelul emisferei opuse. CT craniană şi MRI sunt indicate pentru indentificarea zonelor de infarct, hemoragie sau malformaţii arteriovenoase. CT iniţială poate fi normală, dar o examinare repetată după un an poate evidenţia leziuni de atrofie corticală la nivelul unei emisfere cu dilatarea ventriculului ipsilateral.

Tratamentul anticonvulsivant este obligatoriu, dar nu întotdeauna realizează controlul complet al crizelor. În astfel de cazuri se discută indicaţia de comisurotomie. Acest procedeu previne dezvoltarea unui focar în oglindă şi progresia la o formă de epilepsie generalizată.

Paralizia Todd. Reprezintă hemipareza acută tranzitorie care durează câteva minute sau zile şi apare după o criză de convulsii parţiale sau generalizate. De obicei apare după o criză de convulsii prelungită sau dacă există o anomalie structurală subiacentă. Se presupune că ischemia ce însoţeşte criza de convulsii este responsabilă pentru producerea hemiplegiei.

• **Migrena.** Este determinată de alterări paroxistice ale circulaţiei cerebrale. Este o afecţiune cu caracter familial. Atacurile migrenoase pot fi acompaniate de tulburări neurologice tranzitorii, care se presupune că s-ar datora mai degrabă unor disfuncţii neuronale primare şi nu ischemiei cerebrale. Totuşi, s-a constatat că în unele cazuri, în timpul unor atacuri migrenoase prelungite, se produc infarctizări cerebrale. Migrena la care se asociază deficite neurologice focale, hemiplegie sau oftalmoplegie, poartă denumirea de migrenă complicată. În unele familii migrena reprezintă o tară familială, entitate cunoscută sub denumirea de migrenă hemiplegică familială.

Diagnosticul de migrenă este un diagnostic clinic, care se stabileşte pe baza istoricului familial şi a datelor clinice. În timpul atacului, în migrena hemiplegică se pot constata pe EEG grupuri de unde delta polimorfe la nivelul emisferei controlaterale.

Se recomandă terapie cu propranolol.

• **Traumatismele craniene.** Hematoamele epidurale, subdurale, hemoragiile intracerebrale, dilacerările cerebrale pot determina hemiplegie acută.

BOLI NEURODEGENERATIVE

Dimitrie Dragomir, Doina Pleşca

Criteriile definitorii ale bolilor neurodegenerative sunt: caracterul progresiv al bolilor, înţelegând prin aceasta pierderea progresivă a achiziţiilor intelectuale şi motorii, la care se adaugă deficite senzoriale. Bolile neurodegenerative se transmit genetic, autozomal dominant, autozomal recesiv sau X-linkat, în funcţie de tipul de afecţiune. Principalele boli neurodegenerative sunt prezentate în tabelul 17.IX. Bolile neurodegenerative sunt o categorie extrem de heterogenă de afecţiuni şi de aceea sunt dificil de clasificat. În tabelul 17.X este prezentată o clasificare a bolilor neurodegenerative ale sistemului nervos, în funcţie de predominanţa localizării procesului degenerativ (vezi şi capitolul „Bolile genetice de metabolism").

Boli neurodegenerative cu interesarea predominantă a substanţei albe

Au o serie de caracteristici comune, cum ar fi: caracterul familial (leucodistrofiile) sau sporadic (bolile demielinizante); se datorează formării defectuoase sau distrugerii mielinei; debutează frecvent la vârsta de sugar (leucodistrofiile); clinic se caracterizează prin oprirea dezvoltării motorii normale, pierderea achiziţiilor motorii şi de limbaj, alterarea progresivă a mersu-

TABELUL 17.IX

PRINCIPALELE BOLI NEURODEGENERATIVE

Categoria	*Afecțiunea*
Boli lizozomale	Mucopolizaharidoze Sfingolipidoze Glicogenoza tipul II Ceroidlipofuscinozele neuronale
Boli peroxizomale	Adrenoleucodistrofia X-linkată Adrenoleucodistrofia neonatală Boala Zellweger Boala Refsum
Encefalopatii mitocondriale	Boala Leigh Sindromul MELAS Sindromul MERRF Sindromul Kearn-Sayre Neuropatia ereditară de nerv optic Leber
Degenerări sistemice	Parkinsonismul juvenil Distonia progresivă Ataxia spinocerebeloasă
Boli specifice	Fenilcetonuria Boala urinelor cu miros de sirop de arțar Galactozemia Anomaliile ciclului ureei Acidemiile organice Deficitul de biotinidază Boala Wilson Boala Menkes

lui, hipotonie, spasticitate, ataxie, deficite senzoriale. În acest cadru nosologic se disting două categorii de afecțiuni. Leucodistrofiile sunt produse ca urmare a unor defecte enzimatice – erori congenitale de metabolism – interesând metabolismul lipidelor mielinice, conducând la acumularea și depozitarea excesivă în țesuturi de componente normale ale lipidelor mielinice sau a produșilor de degradare ai acestora, cu alterarea funcției substanței albe. Cea de-a doua categorie, reprezentată de bolile demielinizante, sunt rezultatul degradării mielinei, anterior normală.

Boli neurodegenerative cu interesarea predominantă a substanței cenușii

Au următoarele caracteristici comune: procesul degenerativ interesează predominant substanța cenușie; majoritatea au caracter familial; multe dintre ele se datorează unui deficit enzimatic specific, cu mecanism genetic de producere; evoluția este de tip neurodegenerativ; demența și convulsiile sunt manifestări clinice constante; prognosticul este în general sever. Deși deficitul enzimatic specific în fiecare din

TABELUL 17.X

CLASIFICAREA BOLILOR NEURODEGENERATIVE

Boli degenerative ale substanței cenușii
- A. Boli cu tezaurizare neuronală
  - 1. Gangliozidoze
    - Boala Tay-Sachs
    - Gangliozidoza generalizată
  - 2. Sfingolipidoze
    - Boala Gaucher forma infantilă
    - Boala Niemann-Pick
    - Boala Farber (lipogranulomatoza)
  - 3. Alte boli de tezaurizare neuronală
    - Degenerare cerebromaculară (formele infantilă tardivă și juvenilă)
    - Glicogenoza tipul II
- B. Boli cu degenerarea substanței cenușii fără tezaurizare neuronală
  - Boala Alpers
  - Boala Leigh (fig. 17.88)
  - Boala Menkes
  - Panencefalita sclerozantă subacută

Boli neurodegenerative ale substanței albe
- A. Leucodistrofii
  - Leucodistrofia metacromatică (deficit de arilsulfatază A)
  - Boala Krabbe (deficit de galactocerebrozidază)
  - Leucodistrofiile sudanofilice
  - Boala Canavan
- B. Boli demielinizante
  - Boala Schilder
  - Scleroza multiplă
  - Neuromielita optică

Degenerări sistemice
- A. Degenerări spinocerebeloase și cerebeloase
  - Ataxia Friedreich
  - Ataxia-telangiectazia
  - Sindromul Bassen-Kornzweig
  - Boala Refsum
- B. Degenerări ale ganglionilor bazali
  - Boala Wilson (degenerescența hepatolenticulară)
  - Distonia musculară deformantă
  - Coreea Huntington

aceste boli este ubicuitar la nivelul întregii populații celulare, tulburările funcționale realizate sunt limitate la nivelul SNC. În prezent sunt posibile stabilirea diagnosticului prenatal, ca și identificarea heterozigoților.

Boli degenerative cu interesare sistemică

Caracteristicile comune ale acestui grup de boli sunt: procesul degenerativ cerebral interesează selectiv căile spinocerebeloase sau ganglionii bazali; majoritatea sunt determinate genetic; în unele afecți-

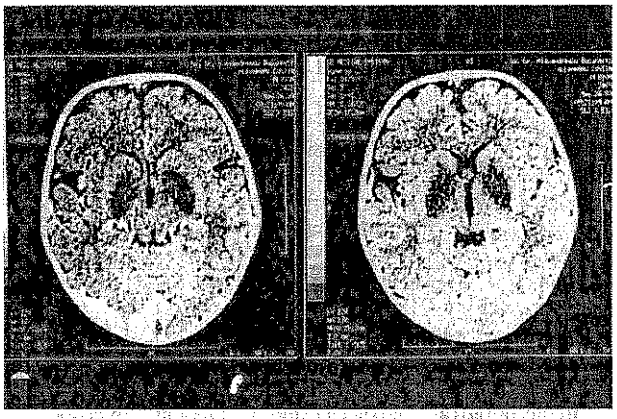


Fig. 17.88 – Boala Leigh (encefalomielopatie subacută necrozantă), aspect CT. Imagini hipodense (20-22 uH) situate simetric, bilateral, la nivelul nucleilor lenticulari, bine conturate, neiodofile, cu discret efect de masă asupra structurilor vecine. Sistem ventricular situat simetric pe linia mediană, cu talie normală. Spaţii subarahnoidiene frontotemporale moderat crescute. Văi sylviene largi, giraţie cerebeloasă vizibilă. (Neurodiagnostic imagistic, Dr. Tania Butufei, Departamentul CT. Spitalul de Copii „Grigore Alexandrescu", Bucureşti. Colecţia IOMC, Dr. Ioan Cernătescu.)

uni se poate demonstra eroarea de metabolism ce conduce la acumularea unei substanţe cu toxicitate diferenţiată pentru grupuri funcţionale specifice de neuroni.

Ataxia Friedreich

Această afecţiune este prototipul bolilor degenerative sistemice cu degenerarea căilor corticocerebeloase şi cerebeloase.

Se transmite genetic, după modelul autozomal recesiv. Unele forme cu debut tardiv se transmit autozomal dominant.

Histopatologic se caracterizează prin degenerescenţa cordoanelor medulare posterioare şi a rădăcinilor lor, a tracturilor spinocerebeloase şi corticospinale. Distrugerea substanţei albe a cordoanelor medulare posterioare, a axonilor din tracturile piramidale este urmată de o reacţie vasculoglială. Cerebelul este interesat aproape constant. În multe cazuri se constată degenerescenţă şi necroză miocardică.

Clinic se caracterizează prin disfuncţie cerebeloasă şi spinală progresivă, tradusă prin combinaţia ataxie cu prezenţa semnului Babinski şi cu absenţa sau diminuarea reflexelor osteotendinoase, considerată patognomonică pentru această boală. Se asociază deformări scheletice, semne de afectare cardiacă (cardiomegalie, aritmii). Debutul este de obicei tardiv în copilărie.

Diagnosticul se bazează pe datele clinice, pe demonstrarea reducerii vitezei de conducere în nervii periferici şi a creşterii uşoare a lactaţilor şi piruvaţilor în sânge.

Evoluţia este lent progresivă, pe o durată de ani de zile. Stadiul final se caracterizează prin paraplegie, tulburări psihice, demenţă. Decesul, la copil, se produce de regulă datorită unor complicaţii cardiace.

În prezent, nu există tratament specific.

Boala Wilson (degenerescenţa hepatolenticulară)

Este un exemplu de afecţiune datorată unui proces degenerativ ce interesează ganglionii bazali. Boala Wilson este o boală genetică datorată unei erori a metabolismului cuprului, caracterizată prin asocierea unei hepatopatii cirogene cu manifestări neurologice de tip sindrom extrapiramidal (distonie, coreoatetoză). Defectul genetic este localizat la nivelul cromozomului 13. Modul de transmitere este autozomal recesiv.

Clinică: manifestările neurologice sunt secundare leziunilor degenerative ale ganglionilor bazali şi debutează după vârsta de 10 ani. Depunerea cuprului la nivelul membranei Descemet realizează inelul Kaiser Fleischer, patognomonic pentru maladia Wilson şi evidenţiabil la examenul oftalmologic.

Diagnostic: CT cerebrală şi MRI evidenţiază leziunile ganglionilor bazali şi talamusului. Concentraţiile urinare crescute ale cuprului şi nivelurile reduse ale ceruloplasminei serice sunt parametrii biochimici care confirmă diagnosticul.

Tratamentul presupune o dietă săracă în alimente ce conţin cupru (ficat, scoici, nuci, ciocolată) şi terapie chelatoare cu D-penicillamină şi supliment de vitamină B_6.

Boli lizozomale

Maladiile lizozomale reprezintă o categorie de boli genetice, în cea mai mare parte transmise după modelul autozomal recesiv, cauzate de deficitele unor enzime cu rol în catabolismul moleculelor complexe de tipul glicolipidelor, glicoproteinelor, mucopolizaharidelor etc. În funcţie de deficitul enzimatic se disting boli lizozomale cu manifestări predominant neuro-

logice (neurolipidozele sau sfingolipidozele), majoritatea cu evoluţie deosebit de gravă şi boli lizozomale cu manifestări viscerale, cu evoluţie mai lent progresivă (în special mucopolizaharidozele) (vezi capitolul „Boli genetice de metabolism").

Se poate ridica suspiciunea unei boli de tezaurizare în cazul în care se asociază următoarele elemente:

a) Trăsături dismorfice (aspect grotesc).

b) Hepatosplenomegalie, alterarea funcţiei hepatice.

c) Anomalii scheletice (fracturi patologice, necroză aseptică, „contracturi" articulare, redoare articulară, dureri osoase).

d) Modificări hematologice (limfocite vacuolate).

e) Deficite vizuale (cataractă, opacifierea corneei, atrofie optică, „pată roşie, cireşie", maculară, nistagmus, cecitate).

f) Deficite auditive (surditate neurosenzorială sau de transmisie, hiperacuzie).

g) Manifestări respiratorii (respiraţie orală).

h) Retard al dezvoltări somatice sau eşecul creşterii (Korson M. şi colab., 1994).

Manifestările neurologice în evoluţia unora dintre maladiile lizozomale sunt: retard psihomotor, pierderea achiziţiilor (evoluţie de tip neurodegenerativ), convulsii recurente, hipotonie sau spasticitate, tulburări de comportament, iritabilitate, scăderea performanţelor şcolare, deficitul global sau inegal al funcţiilor psihice. În tabelul 17.XI sunt prezentate bolile lizozomale cu evoluţie de tip neurodegenerativ.

TABELUL 17.XI

BOLILE LIZOZOMALE CU EVOLUŢIE DE TIP NEURODEGENERATIV
(după Swaiman K.F., 1989)

Afecţiunea	*Manifestări neurologice*	*Mod de transmitere*
1. **Gangliozidoze**	Hiperexcitabilitate exagerată la stimuli senzitivi şi senzoriali, convulsii recurente, crize de râs nemotivat, retard mental progresiv, apatie, dezinteres faţă de mediu, deficit vizual, pierderea achiziţiilor neuropsihice, cecitate, nistagmus deconjugat, convulsii, sindrom spastic, sindrom ataxic, hipotonie, megalencefalie	Autozomal recesiv
2. **Boala Niemann-Pick**	Convulsii recurente, hipotonie, areflexie, sindrom spastic	Autozomal recesiv
3. **Boala Krabbe** (leucodistrofia cu celule globoide; galactocerebrozidoza)	Trei stadii de evoluţie: a) hiperexcitabilitate la stimuli externi, sindrom spastic sau dischinetic, microcefalie ± b) pierderea achiziţiilor psihomotorii, sindrom spastic sever, convulsii c) stare vegetativă, ROT abolite, surditate, cecitate	Autozomal recesiv
4. **Boala Gaucher** (glucocerebrozidoza, glucozoceramidoza)	Hipertonie generalizată, tulburări de deglutiţie, convulsii, retard psihomotor sever	Autozomal recesiv
5. **Leucodistrofia metacromatică** (boala Scholtz-Greenfield)	Tulburări de mers, sindrom ataxic sau sindrom hipoton, retard mental; în evoluţie se asociază sindrom spastic sever, pierderea motilităţii voluntare, atrofie optică, convulsii, pierderea achiziţiilor de limbaj	Autozomal recesiv
6. **Ceroidlipofuscinoze neuronale**	Forma infantilă precoce: pierderea achiziţiilor psihomotorii, convulsii, sindrom piramidal, sindrom ataxic, microcefalie, atrofie optică, degenerescenţă maculară	Autozomal recesiv, anomalie genetică a cromozomului 1
	Forma infantilă tardivă: convulsii recurente, sindrom ataxic, pierderea vederii	Autozomal recesiv
	Forma juvenilă: convulsii recurente, sindrom ataxic, pierderea vederii	Autozomal recesiv, anomalie genetică a cromozomului 16
	Tipul adult: convulsii recurente, sindrom ataxic	Autozomal recesiv
7. **Mucopolizaharidoze**	Retard mental, hidrocefalie datorată tulburărilor de resorbţie a lichidului cefalorahidian, sindrom spastic, sindrom ataxic, convulsii, sindrom de canal carpian, chisturi arahnoidiene, surditate neurosenzorială, retinită pigmentară, atrofie optică[1].	În general, autozomal recesiv, cu excepţia bolii Hunter care se transmite X-linkat

[1] Asocierea a două sau mai multe din aceste manifestări poate fi întâlnită în boala Hurler, boala Hurler-Scheie, boala Hunter, boala Maroteaux-Lamy. Sunt mai rare şi mai puţin severe în alte forme de mucopolizaharidoze.

Diagnostic: în sprijinul diagnosticului vin o serie de investigaţii. EEG evidenţiază modificări specifice tipului de epilepsie asociat. CT craniană şi MRI aduc informaţii cu privire la tipul şi extinderea leziunilor cerebrale şi, efectuate în dinamică, de-

monstrează caracterul evolutiv al modificărilor. Examenul fundului de ochi este, de asemenea, foarte util, putând evidenţia prezenţa petei roşii maculare în unele gangliozidoze, a atrofiei optice, a degenerescenţei pigmentare etc. Diagnosticul este obţinut prin studiu histologic şi histoenzimatic, prin evidenţierea tezaurizării în diferite organe a materialului stocat şi prin identificarea deficitului enzimatic specific.

Tratament: în prezent, bolile lizozomale nu beneficiază de tratament specific care să poată fi aplicat pe scară largă. Unele cazuri au beneficiat de tratament de substituire a enzimei deficitare sau absente, de transplant medular sau de terapie genică, dar aceste metode au încă un caracter experimental. Obiectivul principal al acestor metode terapeutice este de a împiedica progresia bolii. Rezultatele depind în mare măură de momentul intervenţiei terapeutice şi de gradul de avansare al bolii. Tratamentul convenţional include măsuri suportive şi simptomatice. Este posibil de efectuat diagnosticul prenatal.

Boli peroxizomale

Această categorie de afecţiuni se datorează deficitelor enzimelor peroxizomale transmise genetic. Maladiile peroxizomale au fost încadrate în trei grupe (Moser H.W., 1989). În tabelul 17.XII este prezentată clasificarea acestor maladii. Incidenţa globală a peroxizomopatiilor este de 1 caz la 25 000-50 000 nou-născuţi vii. Maladiile peroxizomale sunt transmise după modelul autozomal recesiv, cu excepţia adrenoleucodistrofiei X-linkate.

O boală peroxizomală trebuie suspectată la orice copil care prezintă următoarele elemente clinice asociate (Avery M.E., First L.R., 1994):

a) Dismorfism facial (tipic pentru sindromul Zellweger).

b) Manifestări neurologice cu evoluţie de tip neurodegenerativ, incluzând: convulsii, hipotonie, sindroni ataxic, retard psihomotor, tulburări de comportament, pierderea achiziţiilor, la copilul mare scăderea randamentului şcolar.

c) Afectare hepatică (hepatomegalie, anomalii ale funcţiei hepatice, ciroză hepatică).

d) Deficite vizuale (cataractă, atrofie optică, retinopatie pigmentară, cecitate).

e) Surditate neurosenzorială.

f) Insuficienţă corticosuprarenală (boala Addison), hiperpigmentare cutanată.

TABELUL 17.XII

CLASIFICAREA MALADIILOR PEROXIZOMALE
(după Moser H.W., 1992)

Grupa A	**Absenţa peroxizomilor sau reducerea marcată a numărului lor; disfuncţie peroxizomală generalizată** • Sindromul Zellweger • Adrenoleucodistrofia neonatală (ALDN) • Boala Refsum infantilă • Acidemia hiperpipecolică
Grupa B	**Peroxizomi structurali normali** • Adrenoleucodistrofia X-linkată (ALDX) • Acatalazemia • Hiperoxaluria tipul I • Deficitul de 3-oxoacil-CoA tiolază (sau sindromul pseudo-Zellweger) • Deficitul de acil-CoA oxidază (ALD pseudoneonatală) • Deficitul enzimei bifuncţionale [1] • Deficitul de hidroxiacetonă fosfat acetiltransferază • Boala Refsum clasică [2]
Grupa C	**Peroxizomii sunt prezenţi, au o structură normală sau prezintă modificări structurale minime; deficite enzimatice multiple** • Condrodisplazia punctată rizomelică • Sindromul Zellweger-like

[1] Foarte puţine cazuri descrise.

[2] Unii autori infirmă apartenenţa acestor maladii la grupul bolilor peroxizomale.

g) Anomalii scheletice: scurtarea segmentelor proximale ale membrelor, calcificări epifizare şi extraepifizare anormale (exemplu, patelare).

h) Aspecte neuroimagistice (hipo- sau demielinizare simetrică, în special la nivelul capsulei interne posterioare, lobului occipital, substanţei albe cerebeloase şi al căilor trunchiului cerebral).

Diagnostic: ori de câte ori se suspectează diagnosticul de maladie peroxizomală, la un copil cu vârsta sub 10 ani, cu una din manifestările neurologice menţionate, investigaţiile ar trebui să includă: determinarea nivelurilor serice de acizi graşi cu lanţ foarte lung şi a plasmalogenelor din sânge, dozarea acidului fitanic în sânge, determinarea acizilor biliari în urină, determinarea acidului pipecolic în sânge şi/sau în urină, studiul fibroblaştilor cutanaţi şi/sau hepatici.

Tratament: majoritatea maladiilor peroxizomale beneficiază doar de tratament simptomatic şi suportiv. Tratamentul adrenoleucodistrofiei X-linkate include măsuri dietetice (restricţia de acizi graşi liberi

cu lanţ foarte lung conţinuţi în grăsimi, gălbenuş de ou, cojile fructelor şi legumelor şi suplimentarea dietei cu uleiuri mononesaturate – „uleiul lui Lorenzo" – conţinând acid oleic şi acid erucic şi supliment de acizi graşi esenţiali). Evoluţia bolii sub tratament dietetic este variabilă, fiind influenţată de stadiul de avansare al anomaliilor neurologice, eficienţa maximă fiind notată la pacienţii la care dieta s-a iniţiat înainte de debutul degradării neurologice şi unde au fost identificate precoce anomaliile biochimice. Există în prezent în curs de experimentare alte alternative terapeutice, şi anume, transplantul de măduvă osoasă, tratamentul cu imunoglobuline, corticoterapia, dar cu rezultate echivoce. Diagnosticul prenatal este posibil prin evidenţierea nivelurilor crescute de acizi graşi liberi cu lanţ foarte lung în culturile de amniocite sau de fibroblaşti vilozitari.

Encefalopatii mitocondriale

Această categorie de afecţiuni se datorează unor mutaţii ale ADNmt (ADN mitocondrial) şi ADNn (ADN nuclear). Principalele grupe de anomalii mitocondriale sunt prezentate în tabelul 17.XIII.

TABELUL 17.XIII

PRINCIPALELE ENCEFALOPATII MITOCONDRIALE
(după Bîrcă A., 1997)

Defecte ale ADNmt	Mutaţii punctiforme	Afecţiunea	Caracteristici
		Sindromul MELAS (Mithocondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke = encefalopatie mitocondrială, acidoză lactică, accident vascular cerebral)	Episoade recurente de hemiplegie acută, acidoză lactică, ± convulsii, ± demenţă, ± cefalee recurentă, ± vărsături
		Sindromul MERRF (Mioclonic Epilepsy with Red-Ragged Fibers = epilepsie mioclonică cu fibre roşii colţuroase)	Epilepsie mioclonică, miopatie, sindrom cerebelos
		Sindromul NARP (Neuropatie, Ataxie, Retinită Pigmentară)	Retard în dezvoltare, demenţă, convulsii, miopatie proximală, neuropatie senzitivă
		Sindromul LOHN (Leber's Optic Hereditary Neuroretinopathy = neuroretinopatia optică ereditară Leber)	Atrofie optică ereditară severă, ± hiperreflexie, ataxie cerebeloasă, neuropatie periferică, anomalii de conducere cardiacă
	Deleţii mitocondriale	Sindromul Kearn Sayre	Debut până la 20 ani, oftalmoplegie externă progresivă, retinopatie pigmentară, tulburări de conducere cardiacă, sindrom cerebelos, proteinorahie > 1
Defecte ale ADNn	Anomaliile lanţului respirator [1]	Afecţiunea multisistemică infantilă familială	Acidoză lactică congenitală, retard psihomotor, miotonie difuză, insuficienţă cardiorespiratorie
		Miopatia cu intoleranţă la efortul fizic urmată de hipotonie	Acidoză lactică agravată de eforturi fizice
		Encefalomiopatia mitocondrială cu debut în copilărie sau la vârsta matură	Oftalmoplegie, convulsii, demenţă, ataxie, retinopatie pigmentară, neuropatie senzitivă, miopatie
		Sindromul MNGIE (Mithocondrial Neuropathy, Gastro-Intestinal disorder, Encephalopathy = neuropatie mitocondrială, afectare gastrointestinală, encefalopatie)	Oftalmoplegie, hipotonie musculară proximală, neuropatie periferică, gastroenteropatie cu diaree cronică, pseudoobstrucţie intestinală, leucodistrofie, acidoză lactică, fibre musculare roşii, colţuroase

[1] Există 5 tipuri de deficite ale complexului lanţului respirator. Sunt prezentate câteva entităţi mai importante din acest grup heterogen.

PARALIZII CEREBRALE

Dimitrie Dragomir, Doina Pleşca

Paraliziile cerebrale (PC) infantile reprezintă un grup de tulburări neurologice neprogresive, caracterizate printr-un control neadecvat al motilităţii şi posturii, datorate unor leziuni ale sistemului nervos central produse în perioada pre-, intra- sau postnatală în primii 3-5 ani de viaţă (perioada iniţială de dezvoltare a SNC). PC includ afecţiuni neprogresive, dar într-o continuă dinamică, influenţate de procesul de creştere şi dezvoltare, manifestările clinice putându-se modifica în timp. Afectarea motorie, care este

criteriul definitoriu, este aproape întotdeauna însoţită de alte manifestări secundare afectării SNC, cum ar fi: retard mental, epilepsie, deficite senzoriale (auditive, vizuale), tulburări cognitive, afective, tulburări de comportament etc. (tabelul 17.XIV).

TABELUL 17.XIV

CLASIFICAREA PARALIZIILOR CEREBRALE

Tipul	*Forma anatomică*	*Caracteristici*
A. Spastic	Diplegie spastică	Afectarea tuturor celor patru membre, dar mai severă a membrelor inferioare
	Tetraplegie	Afectarea egală, severă, a tuturor celor patru membre
	Hemiplegie	Afectarea unui hemicorp. În majoritatea cazurilor, extremitatea superioară este mai afectată decât cea inferioară
	Paraplegie	Afectarea membrelor inferioare. Forma pură este rară
	Diplegie atonă[1]	
B. Dischinetic	Coreoatetoză	
	Distonie	Tonus muscular crescut
C. Ataxic		
D. Mixt		Asocierea a două sau trei tipuri de manifestări motorii

[1] Diplegia atonă este o variantă a acestei forme de PC; nu este bine definită, bazele ei fiziopatologice fiind neclare. Este întâlnită în special la copiii mici, la care elementul dominant este hipotonia generalizată, asociată cu reflexe osteotendinoase normale sau hiperchinetice şi retard al dezvoltării psihomotorii. O altă caracteristică este flexia coapselor pe abdomen în momentul în care copilul este susţinut în poziţie verticală de la nivelul axilelor (semnul Foerster). Diplegia atonă nu este întâlnită la copiii mari, la care, odată cu creşterea tonusului muscular, se conturează tabloul de diplegie spastică.

Incidenţă, prevalenţă. Prevalenţa PC (forme medii şi severe) este de 1,5-2,5 la 1000 nou-născuţi vii, cu valori uşor mai crescute în ţările în curs de dezvoltare. Rata apariţiei PC la 1000 nou-născuţi vii a crescut în ultimul timp (de la 1,44 la 1000 naşteri în 1975, la 1,63 la 1000 naşteri în 1991), pe seama creşterii proporţiei de supravieţuitori din rândul nounăscuţilor cu greutate foarte mică la naştere, ca urmare a perfecţionării tehnicilor de reanimare la naştere.

Alte date statistice citate de B.S. Russman (1998), raportează o proporţie de 3-5 cazuri de PC (incluzând formele uşoare) la 1000 copii cu vârsta de 7 ani, din care 32% aveau diplegie spastică, 29% hemiplegie spastică, 24% tetraplegie spastică şi 14% dischinezie sau ataxie. Peste 50% din copiii cu PC studiaţi erau născuţi la termen. Dintre aceştia, 63% aveau greutatea corespunzătoare vârstei gestaţionale, iar 15% aveau greutatea mică pentru vârsta gestaţională. Deşi numai 10% dintre copii erau prematuri cu greutatea la naştere sub 1500 g, riscul de a dezvolta PC la prematurii de grad mare este foare crescut (90%).

Pe forme clinice, PC dischinetice au devenit mai puţin frecvente odată cu scăderea incidenţei icterului nuclear, ca urmare a prevenirii izoimunizării în sistemul Rh cu gamaglobuline anti-D şi a exsanguinotransfuziei practicate la nou-născuţii cu bilirubinemie peste 15-18 mg/dl, în timp ce diplegia spastică, asociată cu prematuritatea a crescut ca frecvenţă.

Etiopatogenie. În majoritatea situaţiilor nu se poate stabili cauza apariţiei PC. Cauzele care intervin prenatal, în timpul dezvoltării intrauterine a SNC au cea mai mare pondere în producerea PC (44% din cazuri) şi, dintre acestea, cele mai importante sunt: anomaliile genetice, malformaţiile congenitale, infecţiile intrauterine cu afectarea SNC. Contrar aşteptărilor, suferinţa intranatală, factorii care intervin în timpul travaliului şi expulziei sunt responsabili pentru doar 19% din cazuri. În multe din aceste cazuri, naşterea dificilă este rezultatul unei suferinţe fetale anterioare, prenatale, care afectează dezvoltarea SNC. Cauzele perinatale (septicemia, infecţiile SNC, hipoxia, patologia legată de prematuritate) sunt responsabile pentru 8% din cazuri. Cauzele care pot interveni la copil în primii 3-5 ani de viaţă (meningita purulentă, traumatismele craniocerebrale, ocluzia arterelor sau venelor cerebrale, hipoxia acută, intoxicaţiile) sunt responsabile pentru 5% din cazuri. Într-o proporţie de 24% din cazuri nu se poate identifica o cauză specifică (tabelul 17.XV).

Cea mai importantă controversă în ceea ce priveşte etiologia PC este legată de evenimentele perinatale. În trecut se considera că asfixia la naştere şi complicaţiile obstetricale ar fi factorii etiologici principali ai PC. În prezent se ştie că aceştia intră în categoria factorilor de risc. Spre exemplu, doar 20% din copiii cu scor Apgar mai mic de 3 la 5 minute după naştere dezvoltă PC (Nelson K.B., Ellenberg J.H., 1981), după cum PC la un copil care a avut scorul Apgar mai mare de 7 la 5 minute după naştere este mai puţin probabil să fie cauzată de o complicaţie obstetricală.

Factorii de risc corelaţi cu suferinţa neurologică pre- şi intranatală. Pentru majoritatea pacienţilor cu

TABELUL 17.XV

CAUZELE PARALIZIILOR CEREBRALE
(după Hagberg B., Hagberg G., 1984, modificat de Popescu V. şi colab., 1996)

Intervalul de vârstă	*Cauze*	*% din cazuri*
Prenatale		44
Primul trimestru de sarcină	Factori teratogeni Sindroame genetice Anomalii cromozomiale Malformaţii cerebrale	
Al II-lea şi al III-lea trimestru de sarcină	Infecţii intrauterine Insuficienţă placentară	
Travaliu şi expulsie	Complicaţii ale travaliului şi expulsiei	15
Perinatal	Septicemie neonatală Infecţii ale SNC Asfixie Prematuritate	8
Copilărie (0 – 5 ani)	Meningite Traumatisme craniocerebrale Intoxicaţii Hipoxie acută	5
Neidentificate		24

PC nu se pot preciza cauzele determinante, ci doar factorii de risc. Factorii materni indicatori siguri ai unui risc crescut pentru apariţia PC la copil sunt: retardul mental matern, epilepsia şi hipertiroidismul. Nu au fost asociaţi cu risc crescut pentru PC: gradul de cultură, nivelul educaţional, paritatea, vârsta tatălui, intervalul dintre sarcini, fumatul, frecvenţa raporturilor sexuale, diabetul zaharat matern. Patologia sarcinii asociată cu un risc crescut de naştere prematură este reprezentată de: toxemia gravidică severă şi insuficienţa colului uterin. Gemelaritatea reprezintă un factor de risc important pentru PC. Hemoragiile uterine din timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (dar nu şi în primul şi al doilea trimestru) reprezintă, de asemenea, un factor de risc semnificativ. Nu au fost asociate cu risc cresut de PC: infecţiile renourinare din timpul sarcinii, hiperemeza gravidică (hiperemesis gravidarum), expunerea la radiaţii (Russman B.S., 1998).

Factorii de risc din timpul travaliului şi expulsiei sunt: patologia placentară (abruptio placentae, placenta praevia, corioamniotita). O serie de factori pot avea semnificaţie doar dacă naşterea survine înainte de termen. Unii factori, cum ar fi ruperea prematură a membranelor, travaliul hiperchinetic datorită unei hipersecreţii de oxitocină, prolabarea cordonului ombilical, prezentaţia pelviană, induc un risc crescut pentru apariţia PC, numai dacă se asociază cu un scor Apgar mic.

Encefalopatia hipoxic-ischemică perinatală (EHIP) continuă să reprezinte o cauză importantă de PC. Anomaliile anatomice şi funcţionale sunt corelate cu factorii pre- şi perinatali care produc leziuni diferite în funcţie de vârsta gestaţională. Modelele neuropatologice ale leziunilor cerebrale sunt diferite la nou-născutul la termen faţă de prematur, fapt determinat de gradul diferit de maturaţie a circulaţiei cerebrale (tabelul 17.XVI). Astfel, la nou-născutul la termen, zonele „watershed"[1], la nivelul zonei a III–a a vascularizaţiei cerebrale, sunt localizate în regiunile corticale parasagitale (teritoriile tributare arterelor cerebrale anterioară, mijlocie şi posterioară). La prematur, zona „watershed" este localizată periventricular. Localizarea şi gradul de extensie a leziunilor cerebrale depind direct de durata şi severitatea injuriei hipoxic-ischemice. Sechelele neurologice tardive sunt diferite în funcţie de tabloul neuropatologic al EHIP (tabelul 17.XVII).

S-a constatat că aproximativ 55% dintre copiii cu diplegie spastică sunt prematuri (Russman B.S., 1998). În cazul prematurilor, se asociază o proporţie redusă de factori de risc prenatali, riscul de apariţie a PC fiind legat de însăşi prematuritatea. În cazul nou-născuţilor la termen care au dezvoltat PC, s-a observat asocierea mai multor factori de risc pre- şi perinatali, ca de exemplu: toxemia gravidică, infarctizări placentare, asfixie intrauterină.

Sindroamele dischinetice sunt strâns legate de factori, precum suferinţa fetală cronică severă asociată cu malnutriţie fetală, asfixia severă şi hiperbilirubinemia.

Clasificare. În tabelul 17.XIV a fost prezentată clasificarea tipurilor de PC, formele anatomice şi principalele caracteristici.

Sindromul spastic se caracterizează prin contractură spastică de tip piramidal, cu exagerarea flexiei la membrele superioare şi a extensiei la membrele

[1] Circulaţia cerebrală poate fi divizată în două teritorii arteriale majore:

a) sistemul ventriculopet, alcătuit din artere de origine periferică ce converg spre ventriculi;

b) sistemul ventriculofug, alcătuit din artere ce diverg din parenchimul periventricular către sistemul ventriculopet, fără a se anastomoza însă cu acesta.

Între cele două teritorii există o „zonă de graniţă" („watershed" = rezervor de apă) foarte sensibilă la hipoxie.

TABELUL 17.XVI

CORELAŢII CLINICONEUROPATOLOGICE ÎN ENCEFALOPATIA HIPOXIC-ISCHEMICĂ
(după Popescu V. şi colab., 1996)

Pattern-ul neuropatologic al leziunii	*Topografia leziunilor*	*Manifestări clinice neurologice caracteristice*		*Tehnici imagistice*			
		În perioada neonatală	*Sechele la distanţă*	*ETF*[1]	*CT*	*MRI*	*Scintigrafie*
Necroză neuronală selectivă	Cortexul cerebral, talamusul, formaţiunea reticulară, nucleii trunchiului cerebral	Diminuarea stării de conştienţă, convulsii, hipotonie, disfuncţii ale nervilor cranieni	Retard mental, convulsii, tetrapareză spastică, ataxie, paralizie bulbară şi pseudobulbară, deficit de concentrare a atenţiei	+	+	+	
Stare marmorată a striatului	Ganglionii bazali, talamusul, cortexul cerebral	Necunoscute	Coreoatetoză, tetrapareză spastică, retard mental	–	+!	!	+
Leziuni cerebrale parasagitale	Cortexul cerebral parasagital/ substanţa albă subcorticală, mai mult posterior decât anterior	Hipotonia (pareza) membrelor, în porţiunea proximală (predominant la nivelul membrelor superioare)	Tetrapareză spastică, deficit psihic, tulburări ale vederii spaţiale	–	±	!	+
Leziuni focale/ multifocale	Cortexul cerebral/substanţa albă subcorticală, cu distribuţie, de obicei, în teritoriile vasculare	Hemipareză, convulsii focale	Hemipareză spastică, convulsii focale, retard mental	+	+	+	+
Leucomalacie periventriculară	Substanţa albă periventriculară (zonele motorii, optice şi acustice)	Necunoscute probabil hipotonia (pareza) membrelor inferioare	Diplegie spastică ± afectare oculară, ± tulburări psihice	+	±	+	±

[1] ETF – echografie transfontanelară.

TABELUL 17.XVII

TIPURI DE LEZIUNI DETERMINATE DE INJURIA HIPOXIC-ISCHEMICĂ
(după Popescu V. şi colab., 1994)

Prematur	Necroză neuronală selectivă Leucomalacie periventriculară Necroză focală sau multifocală
Nou-născut la termen	Necroză neuronală selectivă Starea marmorată a ganglionilor bazali şi a talamusului Leziuni în zonele parasagitale Necroză focală sau multifocală

inferioare, mai accentuată periarticular (proximal). La mobilizarea pasivă a membrelor apare „semnul lamei de briceag", care constă în cedarea bruscă a spasticităţii la sfârşitul mobilizării pasive şi semnul „elasticităţii", ce constă în revenirea la poziţia iniţială, ca un resort al muşchiului care a fost extins pasiv. Mersul este cosit, în circumducţie şi la cazurile grave digitigrad. Reflexele osteotendinoase sunt exagerate şi adesea se însoţesc de clonus al rotulei şi piciorului. Reflexul cutanat plantar este în extensie la membrul afectat. Reflexele arhaice persistă după vârsta de 1 an. Tulburările trofice ale pielii, muşchilor şi oaselor sunt constante.

Sindromul dischinetic se caracterizează prin mişcări involuntare, mai accentuate în momentul în care se iniţiază o activitate motorie. Modificările de postură şi tipul mişcărilor involuntare sunt datorate reglării inadecvate a tonusului şi coordonării musculaturii. Sediul leziunii cerebrale la pacienţii cu sindrom dischinetic este la nivelul ganglionilor bazali. Acest tip de PC recunoaşte două forme: coreoatetoza şi distonia.

– *Coreoatetoza* se caracterizează prin mişcări involuntare coreice şi atetozice, care interesează extremităţile, trunchiul, gâtul, faţa şi limba. Dischinezia muşchilor orali, linguali, faringieni, laringieni determină disartrie. Continua stimulare favorizează hipertrofia anumitor grupuri musculare, în special de la nivelul umerilor şi gâtului.

– *Distonia* reprezintă o creştere anormală a tonusului muscular, accentuată în timpul activităţii. Postura este anormală. Cele două forme de dischinezie pot coexista la acelaşi pacient. Distonia poate fi confundată cu spasticitatea, în ambele situaţii la tentativa de a mobiliza pasiv membrele se întâmpină rezistenţă, dar în poziţia de decubit dorsal la un spastic se constată tonus muscular crescut, în timp ce la un distonic, tonusul este redus. Este importantă diferenţierea celor două situaţii, întrucât etiologia, tratamentul, patologia asociată şi prognosticul sunt diferite.

– *Ataxia* reprezintă o tulburare a coordonării motorii voluntare datorate dissinergiei musculare. Pa-

cienţii pot prezenta hipotonie în primii 2-3 ani de viaţă. Pacienţii cu ataxie au mersul cu baza largă de susţinere şi tremuratură intenţională (dismetrie). În unele cazuri, se asociază dificultate în menţinerea posturii şi echilibrului, retard mental.

În tipurile mixte de PC, de obicei se asociază sindromul spastic cu sindromul dischinetic. Uneori se pot asocia şi manifestări ataxice (Russman B.S., 1998).

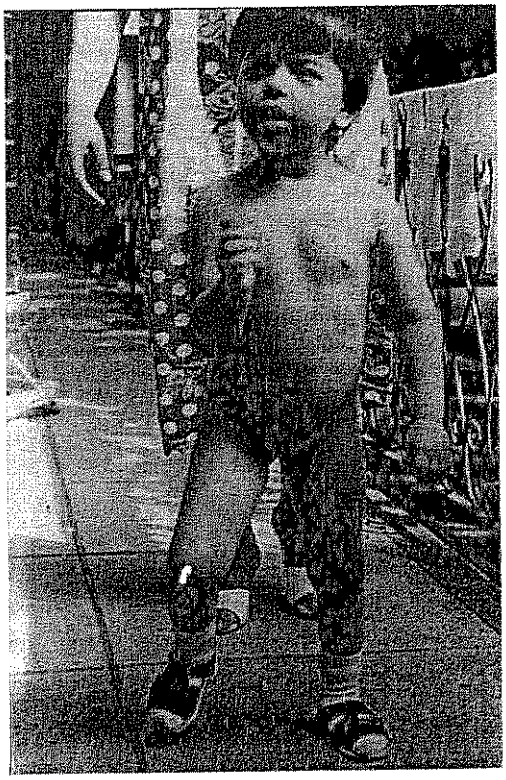
Diagnostic clinic. Criteriul obligatoriu pentru diagnosticul de PC este prezenţa deficitului motor. Primul semn sesizat de părinţi, de obicei, este întârzierea achiziţiilor motorii. Anamneza trebuie să precizeze faptul că nu s-a observat pierderea achiziţiilor motorii, ceea ce înseamnă că nu este vorba de o afecţiune progresivă. Datele clinicoanamnestice (evidenţierea deficitului motor, prezenţa unui sindrom neurologic specific, caracterul neprogresiv al bolii) sunt elemente suficiente pentru stabilirea diagnosticului de PC.

PC de tip spastic este în general uşor de recunoscut, când se asociază retard motor şi contractura spastică a membrelor. Probleme de diagnostic apar atunci când tabloul clinic este dominat într-o primă etapă de tonus muscular normal sau scăzut. Persistenţa reflexelor arhaice după o anumită vârstă, lipsa apariţiei reflexelor „mature" sugerează afectarea tracturilor corticospinale. Spre exemplu, reflexul Moro şi reflexul tonic cervical trebuie să fie absente după vârsta de 6 luni. Exagerarea reflexelor osteotendinoase, prezenţa clonusului piciorului după vârsta de 2 luni constituie, de asemenea, expresia unei leziuni piramidale. Preferinţa pentru utilizarea unui membru superior devine evidentă în mod normal după 18-24 luni. Preferinţa pentru utilizarea unui membru (a celui sănătos) înaintea acestei vârste sugerează prezenţa unui deficit motor de cealaltă parte. Aceasta este evocatoare pentru o hemiplegie (fig. 17.89 A şi B) sau pentru lezarea plexului brahial.

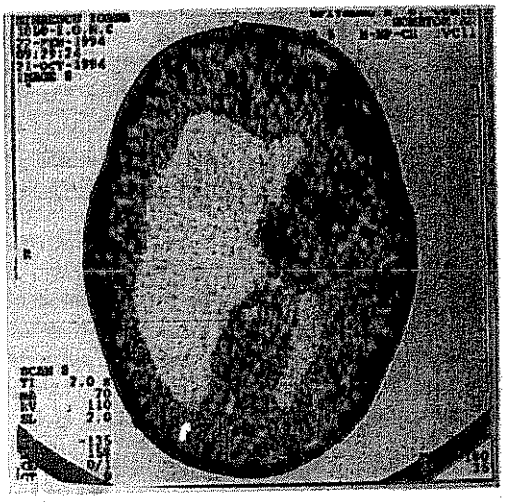
În afara deficitului motor definitoriu pentru PC, se mai pot asocia: epilepsia la 1/3 din cazuri (50% din cazurile de hemiplegie), retard mental, deficite vizuale, strabism, nistagmus, deficite auditive, disartrie, tulburări de comportament, tulburări de învăţare, deficite de concentrare a atenţiei.

În formele grave de tetraplegie apar o serie de complicaţii:

- sialoreea este responsabilă pentru iritaţii tegumentare, dar cel mai neplăcut este aspectul disgraţios. Hipersalivaţia se datorează disfuncţiei motorii orale, a tulburărilor de deglutiţie;



A



B

Fig. 17.89 – A: Paralizie cerebrală cu hemiplegie stângă: atitudine caracteristică în timpul mersului, strabism, retard mental, spasme în flexie în perioada de sugar. B: Aspectul CT cerebrală în acelaşi caz. (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

• malnutriţia este o complicaţie gravă care survine la pacienţii cu forme severe de PC cu disfuncţii motorii orale şi fenomene pseudobulbare;
• lipsa controlului sfincterian (28% din cazuri);
• vezica neurogenă (1% din cazuri);
• constipaţia apare ca rezultat al inabilităţii pacienţilor cu PC de a controla musculatura abdominală în vederea facilitării propulsiei conţinutului intestinal.

Investigaţii paraclinice. Examinările paraclinice care vin în sprijinul stabilirii diagnosticului etiologic şi al prognosticului afecţiunii neurologice sunt: EEG, examenul fundului de ochi, echografia transfontanelară când este posibil, CT (tomografia computerizată), MRI (rezonanţa magnetică; MRI = Magnetic Resonance Imaging), examenul psihologic şi psihiatric, evaluarea audiologică, oftalmologică.

Echografia transfontanelară este o investigaţie valoroasă, practicabilă la copiii cu fontanela anterioară deschisă. Aceasta furnizează relaţii privind aspectul structurilor anatomice, dimensiunile sistemului ventricular, prezenţa formaţiunilor chistice. Chisturile periventriculare, care sunt precedate, de regulă, de leziuni echodense, dacă au dimensiuni de peste 3 mm, au valoare predictivă pentru PC.

Echografia transfontanelară la prematuri în primele săptămâni postnatal poate evidenţia leziuni hiperechogene, traducând prezenţa zonelor de hemoragie, congestie vasculară, alte alterări tisulare, în timp ce leziunile hipoechogene reflectă organizarea ţesutului necrotic, cu apariţia de formaţiuni chistice sau pseudochistice, ce se constituie după câteva zile sau săptămâni. Procesul de cicatrizare are ca rezultat apariţia de treneuri dense în parenchim şi de dilataţii secundare ale ventriculilor laterali. Dilataţia ventriculilor este minimă sau moderată în formele mai puţin grave de leucomalacie periventriculară şi importantă în formele grave.

Leucomalacia periventriculară asociată cu hemoragii peri- şi intraventriculare evoluează cu ventriculomegalie şi, în evoluţie, după 3-4 luni apare atrofia corticală, tradusă prin lărgirea scizurii interemisferice şi lărgirea spaţiilor pericerebrale, în special subparietale.

După închiderea fontanelei anterioare, CT cerebrală evidenţiază prezenţa de şanţuri profunde şi o ventriculomegalie cu contur neregulat. MRI identifică zone de cicatrice gliale, distorsiunea contururilor normale ale ventriculilor laterali, ventriculomegalie. Prematurii care prezintă ventriculomegalie au risc crescut de PC.

Tomografia computerizată (CT) cerebrală evidenţiază de obicei anomalii cerebrale, cea mai des întâlnită fiind atrofia corticală. În general, există o corelaţie între severitatea leziunilor cerebrale evidenţiate pe CT şi gravitatea deficitului motor, a retardului mental şi prezenţa epilepsiei.

În PC de tip spastic, forma hemiplegică, se poate constata atrofie periventriculară, traducând existenţa leziunilor substanţei albe. Aproximativ 16,6% din cazuri prezintă malformaţii cerebrale grosiere. Unele se constituie precoce, în cursul primei luni de sarcină, cum ar fi: anencefalia, hidranencefalia, agenezia de corp calos, absenţa de septum pellucidum, chisturi interemisferice. Unele malformaţii ale cortexului, ca, de exemplu, lisencefalia, agiria, pahigiria, displazia corticală, pot, de asemenea, să determine PC formă hemiplegică. La 1/4 până la 1/3 din cazurile de hemiplegie presupusă a fi congenitală, CT şi rezonanţa magnetică (MRI) pot oferi relaţii normale. Lipsa evidenţierii unor arii lezionale sau a unor malformaţii s-ar putea explica prin faptul că leziunile cerebrale sunt de ordin microscopic (Popescu V. şi colab., 1996).

CT cerebrală în formele tetraplegice poate identifica imagini cavitare (porencefalie) ce comunică cu ventriculii laterali, multiple formaţiuni chistice în substanţa albă (encefalomalacie multichistică), atrofie corticală difuză şi hidrocefalie.

Formele coreoatetozice, care adesea asociază şi spasticitate, apar mai frecvent la nou-născuţii la termen. Distonia însoţeşte adeseori sindroamele spastice, dar poate trece neobservată. Leziunile anatomopatologice sunt localizate în ganglionii bazali (starea marmorată a striatului), în special în globus pallidus, dar pot fi prezente şi în substanţa cenuşie şi câteodată în nucleii dinţaţi şi olivari.

Se cunosc destul de puţine date privind morfopatologia PC de tip ataxic; în unele cazuri, s-au descris degenerări sau displazii cerebeloase şi alte anomalii structurale. Frecvent se asociază sindrom spastic, fiind cazul diplegiei ataxice. CT cerebrală poate evidenţia hipoplazia cerebelului, care apare ca „o nucă uscată într-o coajă prea largă", dilataţia ventriculului IV şi a cisternei cerebelomedulare (aspect întâlnit în ataxia cerebeloasă congenitală), dimensiuni normale ale ventriculilor laterali sau ventriculomegalie.

Diagnostic diferenţial. Este importantă diferenţierea PC de unele afecţiuni cerebrale cu caracter progresiv, ca, de exemplu, ataxie-telangiectazie, sindromul Lesch-Nyhan sau alte boli genetice, la care

semnele de evolutivitate apar numai după vârsta de 3-4 ani.

Diplegia spastică, forma paraplegică trebuie diferenţiată de mielita transversă, sindromul de compresie medulară, paraplegia spasmodică familială Strumpel.

Atetoza dublă va fi diferenţiată de alte afecţiuni în care mişcările atetozice sau coreoatetozice se asociază în tabloul clinic, cum ar fi boli neurodegenerative, boli metabolice cerebrale, encefalite acute, PESS (panencefalita sclerozantă subacută), tumori cerebrale, traumatisme craniocerebrale, intoxicaţii.

Diagnosticul diferenţial al sindromului distonic se face cu coreea degenerativă Huntington şi cu degenerescenţa hepatolenticulară (boala Wilson).

PC de tip ataxic trebuie diferenţiată de ataxia din bolile neurodegenerative (sindromul ataxie-telangiectazie, ataxia Friedreich, abetalipoproteinemia), ataxia din encefalitele virale, din poliradiculonevrită şi de cea medicamentoasă.

Diplegia atonă trebuie diferenţiată de sindromul hipoton în care reflexele osteotendinoase sunt diminuate sau absente. Electromiograma, viteza de conducere nervoasă, biopsia musculară precizează diagnosticul (Russman B.S., 1998).

Tratament. Tratamentul PC trebuie individualizat în funcţie de tipul de deficit motor şi de anomaliile asociate.

Principalele măsuri terapeutice sunt:

Terapia fizică. Obiectivul terapiei fizice este de a ameliora funcţia motorie prin fortificarea musculaturii funcţionale, prevenirea contracturilor spastice fixe şi, pe cât posibil, redresarea tonusului şi posturii anormale. Este important ca toate exerciţiile de terapie fizică să poată fi învăţate de către părinţi, aceştia participând în mod activ la programul de recuperare al copilului.

Terapia ocupaţională. Obiectivul este de a antrena copilul în vederea dezvoltării unor abilităţi motorii necesare autoservirii, cum ar fi: îmbrăcatul, dezbrăcatul, mâncatul, rezolvarea controlului sfincterian etc. Această metodă terapeutică vizează, de asemenea, dezvoltarea coordonării motorii fine la membrele superioare în vederea obţinerii unei independenţe funcţionale.

Terapia de ameliorare a comunicării. Evaluarea coordonării motorii orale, a funcţiilor de deglutiţie şi masticaţie se face precoce în perioada de sugar, deoarece afectarea lor determină grave probleme de nutriţie şi, ulterior, de comunicare. În funcţie de gravitatea retardului mental şi a handicapului motor trebuie găsită cea mai potrivită şi mai eficientă metodă de comunicare cu copilul, fie prin cuvinte, fie prin intermediul imaginilor (pozelor), al semnelor, al limbajului scris sau al vocii şi cuvintelor generate pe computer.

Tulburările limbajului receptiv şi expresiv sunt frecvente la pacienţii cu PC. Orice copil cu PC, indiferent de formă sau de gravitate, care are o cât de mică întârziere în achiziţiile de limbaj, are indicaţie de terapie de recuperare. Tratamentul trebuie iniţiat cât mai precoce (Rosen B.A., 1996).

Tratamentul ortopedic. Un alt mijloc de prevenire a deformărilor secundare şi de ameliorare a funcţiei motorii este aplicarea protezelor. Cel mai frecvent utilizate sunt corsetele şi atelele. În trecut erau confecţionate din materiale metalice sau din piele, materialele preferate în prezent fiind plasticul şi Velcro.

O categorie eficientă este reprezentată de protezele „cu efect inhibitor", care acţionează în vederea contracarării spasticităţii printr-un efect susţinut de întindere, ce are ca rezultat creşterea amplitudinii mişcărilor musculaturii spastice. Din nefericire, beneficiul este adesea doar temporar.

Echipamentul protetic utilizat în cazul pacienţilor cu PC în prezent este variat şi include: scaune cu rotile, obiecte de uz casnic şi jucării special adaptate pentru anumite tipuri de deficienţe motorii, dispozitive de poziţionare pentru ameliorarea posturii şi a funcţiei membrelor superioare, proteze pentru membrele inferioare cu rolul de a ameliora mersul, computere, aparate electronice sofisticate puse la dispoziţia bolnavilor grav afectaţi care înlesnesc efectuarea unor manevre casnice simple.

Tratamentul medicamentos:

– *Medicaţia decontracturantă*: preparatele cel mai frecvent utilizate în tratamentul PC de tip spastic pentru reducerea spasticităţii sunt: baclofen, dantrolene şi diazepam. Benzodiazepinele (diazepam) şi baclofenul acţionează pe receptorii GABA-ergici, inhibând eliberarea de neurotransmiţători excitatori, în special de la nivelul măduvei spinării. Dantrolene acţionează direct pe musculatura striată, inhibând contractilitatea. Rezultatele acestui gen de terapie sunt destul de slabe, deoarece dozele eficiente determină sedarea bolnavului, iar dantrolene are toxicitate hepatică. În plus, după ce hipertonia datorată spasticităţii dispare, membrele afectate sunt hipotone şi coordonarea motorie a acestora este deficitară. În administrare orală este dificil de stabilit doza exactă cu care

să se realizeze un echilibru între hipotonie şi spasticitate. Recent, în tratamentul spasticităţii intratabile baclofen a fost administrat intratecal, prin intermediul unei pompe de perfuzie permanentă. Această cale permite administrarea unor doze mai mici, care nu produc sedarea bolnavului. Rezultatele unor studii recente pe pacienţi adulţi sunt promiţătoare. Problemele ridicate de această cale de administrare sunt: riscul complicaţiilor infecţioase şi compromiterea implantului pompei de perfuzie.

Un alt mijloc de reducere a spasticităţii la nivelul anumitor grupuri musculare este obţinut prin realizarea de blocuri ale nervilor periferici, prin injectarea de alcool sau fenol în jurul fibrelor motorii pentru obţinerea unei denervări parţiale. Prin această metodă se obţine abolirea spasticităţii pe o perioadă de 4-6 luni sau chiar mai mult. Se utilizează în special pentru adductorii coapsei, blocarea nervilor periferici previne subluxaţia şoldului şi reduce adducţia şi „forfecarea" membrelor inferioare. Astfel, la pacienţii sever afectaţi se ameliorează igiena, posibilitatea de a sta în şezut, iar la pacienţii cu disabilităţi uşoare se ameliorează mersul. Blocarea nervilor periferici are şi caracter prognostic, fiind o metodă de a evalua anticipat succesul chirurgiei ortopedice (Rosen B.A., 1996).

– *Medicaţia anticonvulsivantă:* epilepsia apare la 25% până la 33% din pacienţii cu PC. Anticonvulsivantul va fi ales în funcţie de tipul de convulsii pe care le prezintă bolnavul şi de toxicitatea preparatului. Tratamentul va fi individualizat la fiecare pacient.

Tratamentul chirurgical. Are ca obiectiv corectarea deformărilor. Cel mai frecvent utilizate proceduri sunt: alungirea tendonului lui Achile, relaxarea adductorilor coapsei şi a flexorilor coapsei. Indicaţiile şi momentul efectuării intervenţiei sunt variate şi controversate.

Recent, pentru ameliorarea spasticităţii în special la pacienţii cu diplegie spastică, s-a încercat o nouă tehnică chirurgicală, rizotomia dorsală selectivă. Aceasta presupune izolarea şi secţionarea anumitor rădăcini nervoase posterioare, de la cel de-al doilea nerv lombar la primul nerv sacrat. Intraoperator se practică stimularea electrică a nervilor şi cei care par a contribui în cea mai mare măsură la întreţinerea spasticităţii sunt secţionaţi. Deocamdată această tehnică are mai mult caracter experimental, rezultatele fiind controversate (Rosen B.A., 1996).

Instruirea. Până la 50% din copiii cu PC au retard mental şi mulţi dintre cei cu intelect normal au tulburări de învăţare. Adesea este dificil să se evalueze funcţia cognitivă a pacienţilor cu PC, deoarece, datorită disabilităţilor fizice, nu pot efectua testul de inteligenţă.

O verigă importantă a procesului de instruire o reprezintă pregătirea pacientului pentru viaţa de adult, în vederea câştigării independenţei. Se urmăresc: însuşirea deprinderilor de autoservire şi, pe cât posibil, învăţarea unor calcule elementare care să-i permită efectuarea de cumpărături şi pregătirea meselor.

Toţi copiii cu PC ar trebui să beneficieze de terapie ocupaţională în centre de recuperare şi, în cazurile în care intelectul este mai puţin afectat, de şcolarizare.

Tratamentul patologiei asociate. Pacienţii care prezintă anomalii vizuale şi/sau auditive asociate vor beneficia de consult şi tratament oftalmologic şi O.R.L.

Tratamentul complicaţiilor:

– *Combaterea şi prevenirea malnutriţiei:* măsurile terapeutice pentru ameliorarea nutriţiei includ: ameliorarea poziţiei, suplimentarea dietei cu alimente cu valoare calorică mare şi la nevoie instituirea alimentaţiei prin gavaj cu tub nazogastric sau prin gastrostomie.

– *Combaterea hipersalivaţiei:* s-au încercat mai multe metode terapeutice pentru combaterea hipersalivaţiei, incluzând tehnici de educare reflexă, ca biofeed-back, medicaţie anticolinergică (benzatropina). Tratamentul chirurgical pentru diminuarea hipersalivaţiei este rareori indicat, datorită rezultatelor inconstante şi a complicaţiilor postoperatorii.

– *Terapia de suport psihosocial:* pacienţii cu PC necesită tratament psihologic de durată. Perioadele copilăriei şi adolescenţei sunt foarte dificile din punct de vedere psihologic pentru pacienţii cu PC, când copiii bolnavi realizează cât de diferiţi sunt ei faţă de semenii lor. Prezenţa disabilităţilor fizice şi mentale conduce implicit la izolarea pacientului şi lipsa stimulării şi a comunicării.

Terapia psihologică trebuie să se adreseze şi familiei. Cele mai dificile momente pentru familie sunt: momentul stabilirii diagnosticului, când realizează disabilitatea permanentă a copilului lor, la vârsta de preşcolar, când în mod normal copiii frecventază grădiniţa şi la începutul adolescenţei. Acestea sunt şi momentele în care familia are în mod special nevoie de ajutorul unui psiholog.

RETARDUL MENTAL

Dimitrie Dragomir, Doina Pleşca

Retardul mental este considerat un simptom complex, caracterizat printr-un deficit al dezvoltării funcţiilor psihicului, însoţit uneori de tulburări ale dezvoltării somatice şi de leziuni ale sistemului nervos central, datorat unor suferinţe cerebrale survenite în perioada, pre-, intra- sau postnatală. Retardul mental nu defineşte o boală, un sindrom sau o tulburare specifică. Prezenţa la un individ a retardului mental indică o tară genetică sau socială sau o condiţie patologică specifică. Elementul definitoriu este IQ sub 70 (sau sub intervalul 67-70). Coeficientul de inteligenţă (IQ) reprezintă raportul dintre vârsta mentală şi vârsta cronologică, înmulţit cu 100 şi este determinat prin teste psihologice „de inteligenţă", care, în general, evaluează câteva funcţii psihice, ca, de exemplu, memoria auditivă, memoria vizuală, orientarea în spaţiu, limbajul expresiv şi receptiv, atenţia. IQ indică o medie a acestor funcţii fără să poată oferi relaţii privind posibilităţile psihice specifice. IQ nu este o metodă predictivă perfectă, nu reflectă funcţiile cerebrale optime sau potenţialele individuale specifice. În acest sens, s-au perfecţionat alte scale de evaluare a abilităţii indivizilor de a se adapta condiţiilor mediului şi celor sociale. În ciuda acestor limite, evaluarea IQ rămâne criteriul principal de diagnostic al retardului mental. În tabelul 17.XVIII sunt prezentate gradele de retard mental.

TABELUL 17.XVIII

GRADELE DE RETARD MENTAL
(după Greene M.G., 1991 şi Alcardi J., 1998)

Gradele de retard mental	*Valoarea IQ*	*Vârsta mentală care poate fi atinsă în perioada de adult*	*Caracteristici*
Intelect liminar (Borderline)	71 – 84	–	Copiii cu IQ >70 nu întrunesc criteriile de diagnostic al retardului mental, dar instruirea este deficitară. Majoritatea pot urma o şcoală normală, dar necesită un ajutor suplimentar din partea educatorilor
Retard mental uşor (Educabil)	70 – 50	9 –11 ani	Această categorie include aproximativ 90% din copiii cu retard mental. Majoritatea necesită includerea în şcoli ajutătoare. Cei care au atins performanţe de tip adaptativ pot fi independenţi în perioada de adult
Retard mental moderat (Antrenabil)	49 – 36	5 – 8 ani	Terapia trebuie să fie concentrată pe obţinerea abilităţilor de autoservire şi în măsura posibilităţilor, a unor achiziţii intelectuale. Cei mai puţin afectaţi vor fi „semi-independenţi" în perioada de adult şi se vor putea descurca sub supraveghere, în cadrul unor instituţii speciale
Retard mental sever	35 – 20	3 - 5 ani	Pacienţii din acest grup vor putea învăţa abilităţi minime de autoservire şi vor putea realiza conversaţii simple. Necesită supraveghere îndeaproape toată viaţa
Retard mental profund	< 20	< 3 ani	Pacienţii din această categorie vor necesita îngrijire permanentă toată viaţa. Foarte puţini vor obţine controlul sfincterian. În general, limbajul este complet nedezvoltat

Prevalenţă. Retardul mental uşor este mult mai frecvent decât cel sever. Aproximativ 1% din copiii de vârstă şcolară prezintă un grad de retard mental. Rezultatele unui studiu efectuat de Hagberg G. şi colab. în 1981, în Suedia, pe o populaţie infantilă din zona urbană demonstrează că 0,7% din copiii cu vârsta cuprinsă între 10 şi 13 ani au IQ<70. Mai puţin de jumătate din aceştia au IQ<50, restul având retard mental uşor (IQ cuprins între 50 şi 70). În 1983 se estima că aproximativ 3% din populaţie prezintă retard mental, din care 75% cu retard mental uşor, 20% cu retard mental moderat şi doar 5% cu retard mental sever şi profund (Myer E.C., Pellock J.J., 1983). Frecvenţa retardului mental este mai mare în rândul populaţiei cu un nivel socioeconomic scăzut. Diagnosticarea retardului mental se realizează de obicei la vârsta şcolară, în special în intervalul de vârstă cuprins între 5 şi 10 ani. Aceşti copii se confruntă cu inabilitatea de a atinge performanţele realizate, în mod obişnuit, cu uşurinţă, în etapa respectivă de vârstă. Prezenţa unor tulburări de com-

portament grăbeşte identificarea cazurilor. Datele recente din literatură (Landgren M. şi colab., 1996) raportează o incidenţă a retardului mental uşor de 1,5% la copiii de 7 ani. Retardul mental sever este diagnosticat la 0,3-0,4% dintre copiii cu vârsta de 3 ani (Aicardi J., 1998). Aceste valori sunt mai reduse decât cele raportate în literatură cu ani în urmă. Aceasta s-ar putea explica prin faptul că testele de evaluare a IQ au fost standardizate cu mulţi ani în urmă şi, fiind aplicate la copii în prezent, sunt realizate unele scoruri „fals mari". Stimularea precoce din perioada de sugar, perfecţionarea activităţii centrelor de recuperare sunt alţi factori care amână într-o etapă timpurie identificarea cazurilor de retard mental uşor, dar care sunt de regulă depistate până la vârsta adolescenţei, pe măsură ce creşte decalajul între posibilităţile copiilor normali şi ale celor retardaţi (Aicardi J., 1998). Incidenţa retardului mental depinde şi de factorii de mediu, cum ar fi: nivelul cultural, stimularea precoce, privarea socială, accesibilitatea la servicii speciale de instruire.

S-a constatat că băieţii sunt mai frecvent afectaţi, raportul pe sexe băieţi:fete fiind de 1,3:1 până la 1,9:1. Unele cauze ale retardului mental sunt mai frecvente la băieţi, cum ar fi: sindromul cromozomului X fragil, autismul, dar există şi câteva situaţii în care raportul este inversat, ca, de exemplu, sindromul Rett (Aicardi J., 1998).

Factori etiologici. În tabelul 17.XIX sunt prezentate principalele cauze de retard mental.

Diagnostic. Stabilirea etiologiei retardului mental presupune într-o primă etapă obţinerea unor date anamnestice complete şi efectuarea unui examen clinic general amănunţit, unui examen neurologic şi unei evaluări psihologice/psihiatrice, care vor oferi elemente orientative pentru diagnostic. Examenul clinic general trebuie să urmărească inclusiv depistarea tulburărilor de pigmentare, a unor anomalii fizice (a dismorfismului craniofacial), evaluarea dezvoltării somatice şi a altor semne care sugerează un sindrom specific. Evaluarea psihiatrică se va axa pe identificarea tulburărilor de comportament, a elementelor de autism, a sindroamelor neuropsihiatrice specifice etc. Având în vedere marea diversitate a etiologiei retardului mental, nu se poate aplica un protocol de investigaţii standardizat, acesta va fi stabilit în funcţie de diagnosticul preliminar. Testarea funcţiilor auditivă şi vizuală este necesară în aproape toate cazurile. Examenul oftalmologic este util pentru stabilirea deficitelor vizuale, a tulburărilor motilităţii oculare; examenul fundului de ochi este util pentru depistarea markerilor unor infecţii congenitale sau a

TABELUL 17.XIX

CAUZELE RETARDULUI MENTAL
(după Taft L.T., 1983)

- *Cauze nonorganice* (legate de mediu)
  - Factori socio-culturali
  - Factori emoţionali
- *Cauze organice*
  - **Encefalopatii neprogresive**
    - **Factori prenatali**
      - Tulburări de dezvoltare a creierului – primul trimestru de sarcină
        - Aberaţii cromozomiale
        - Infecţii intrauterine (ex. sindromul TORCH)
        - Factori teratogeni
        - Disfuncţii placentare
        - Factori necunoscuţi
      - Tulburări de dezvoltare a creierului în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină
        - Infecţii intrauterine
        - Factori teratogeni
        - Diabet zaharat matern
        - Toxemie
        - Disfuncţii placentare
        - Infecţie de tract urinar la mamă (!)
        - Malnutriţie maternă
    - **Factori perinatali**
      - Prematuritate
      - Encefalopatie hipoxic-ischemică perinatală
      - Traumatisme la naştere
      - Malnutriţie maternă
    - **Factori postnatali**
      - Traumatisme craniocerebrale
      - Accidente vasculare cerebrale
      - Intoxicaţii (ex. intoxicaţia cu plumb)
      - Infecţii intracraniene
      - Episoade de anoxie (ex. înec)
  - **Encefalopatii progresive**
    - Metabolice
      - Aminoacidurie (ex. fenilcetonurie)
      - Anomalii ale metabolismului glucidelor (ex. galactozemie)
      - Mucopolizaharidoze (ex. boala Hurler)
      - Lipidoze cu afectare cerebrală (ex. boala Tay-Sachs, boala Gaucher)
      - Boli peroxizomale
      - Anomalii ale metabolismului acidului uric (ex. boala Lesch-Nyhan)
      - Endocrinopatii (ex. hipotiroidism, pseudohipoparatiroidism)
      - Sindroame neurocutanate (ex. scleroza tuberoasă)
      - Alte boli neurodegenerative (ex. boala Alpers)
      - Deficite nutriţionale
    - Infecţioase
      - Encefalopatii spongiforme
      - Panencefalita subacută sclerozantă

unor anomalii metabolice (exemplu, fenilcetonuria). În unele cazuri, vor fi efectuate teste screening (teste biochimice din urină, ser) pentru identificarea unor anomalii metabolice. Studiul genetic va fi efectuat în toate cazurile în care se suspectează o anomalie cromozomială (fenotipuri particulare, sindroame plurimalformative, istoric familial sugestiv). În tabelul 17.XX sunt prezentate principalele anomalii cromozomiale numerice întâlnite. Anomaliile cromozomiale structurale şi numerice sunt cel mai frecvent însoţite de retard mental, ele reprezentând însă o treime din totalul cazurilor. Anomaliile cromozomiale autozomale sunt însoţite aproape întotdeauna de hipotonie şi retard mental. O altă cauză frecventă de retard mental este cromozomul X-fragil, datorată unui defect în banda q27 (Xq27). Defectul se transmite după modelul X-linkat recesiv şi apare la aproximativ 1/1 000 băieţi şi la 1/500 fete.

TABELUL 17.XX

SINDROAME GENETICE ASOCIATE CU RETARD MENTAL

Defectul genetic	*Caracteristici*
Monosomia 5p	Ţipăt caracteristic „cri du chat", faţă de lună plină, hipertelorism, microcefalie
Trisomia 10p	Dolicocefalie, facies de „broască ţestoasă", anomalii scheletice
Monosomia 12p parţială	Microcefalie, frunte îngustă, nas ascuţit, micrognaţie
Trisomia 18	Urechi ascuţite, micrognaţie, protuberanţă occipitală, pelvis îngust, deformări ale piciorului
Trisomia 21	Hipotonie, facies mongolian, pliu palmar unic, gât scurt, gros, macroglosie

Studiile de imagistică a sistemului nervos central vor fi efectuate în oricare din următoarele circumstanţe: în cazul asocierii convulsiilor recurente, anomaliilor de configuraţie a craniului (microcefalie, hidrocefalie etc.), paraliziei cerebrale, când se suspectează scleroză tuberoasă şi în cazurile de retard mental sever, la care nu s-a putut identifica nici o cauză. În primul rând se urmăreşte să se precizeze dacă retardul mental se datorează unei cauze organice sau nonorganice. În al doilea rând este important să se stabilească dacă boala are caracter progresiv sau neprogresiv.

Retardul mental este adeseori asociat cu diferite manifestări neurologice şi psihice. S-a constatat că paraliziile cerebrale, epilepsia, autismul, deficitele auditive şi vizuale sunt mai frecvente în rândul pacienţilor cu retard mental (Aicardi J., 1998). În tabelul 17.XXI este prezentată prevalenţa tulburărilor neurologice şi psihice la pacienţii cu retard mental uşor şi sever.

TABELUL 17.XXI

TULBURĂRI NEUROLOGICE ŞI PSIHICE ASOCIATE ÎN RETARDUL MENTAL UŞOR ŞI SEVER
(după Aicardi J., 1998)

Manifestări neurologice	*Retard mental sever (%)*	*Retard mental uşor (%)*
Paralizie cerebrală	21	9
Epilepsie	37	12
Deficit auditiv sever/surditate	8	7
Deficit vizual sever/cecitate	15	1
Hidrocefalie	5	2
Una sau mai multe din manifestările menţionate	40	24
Autism	8	4
Alte tulburări psihice	56	53

Frecvenţa tulburărilor psihice este mai mare la pacienţii cu retard mental, în comparaţie cu populaţia generală. Autismul, tulburările de comportament, hiperactivitatea, stereotipiile motorii, deprinderile alimentare anormale (pica), automutilarea sunt mult mai frecvente la pacienţii cu retard mental sever. Astfel de probleme apar şi la copiii cu retard mental uşor, dar caracterul şi frecvenţa lor nu sunt cu mult diferite de cele ale populaţiei generale, în special ale copiilor mici cu intelect normal.

În cazul retardului mental nu poate fi stabilit prognosticul general. Evoluţia depinde în mare măsură de etiologie. Copiii cu anomalii cerebrale progresive au, în general, un prognostic mai sever decât cei cu leziuni neprogresive.

Conduită terapeutică. Majoritatea pacienţilor nu beneficiază de tratament specific. Cu toate acestea, unele cazuri de retard mental pot fi preîntâmpinate (exemplu rubeola congenitală, prin programe de imunizare activă); în alte cazuri, depistarea şi tratamentul precoce al bolii de bază pot preveni apariţia retardului mental (exemple, dieta în fenilcetonurie; tratamentul substitutiv în hipotiroidism). Tratamentul recuperator precoce şi susţinut, consilierea familiei, includerea copiilor retardaţi în unităţi specializate de educaţie şi instruire sunt elemente cruciale în conduita terapeutică a retardului mental.

Bibliografie

AICARDI J. (ed.): Clinics in Developmental Medicine. Diseases of the Nervous System in Childhood, ed. a 2-a, cap. 25. Mac keith Press, Cambridge University Press, 1998, p. 822-826.

AVERY M.E., FIRST L.R.: Peroxisomal disorders. In Avery M.E., First L.R. (eds.): Pediatric Medicine, ed. a 2-a, secţiunea 15. Williams & Wilkins. A Waverly Co, Baltimore, Philadelphia, 1994, p.1096-1104.

BÎRCĂ A., PODUBNÎI E., ILCIUC I. et al.: Encefalomiopatiile mitocondriale. Rev. Rom. Pediatr. 1997; 46(3): 323-328.

FENICHEL G.M.: Clinical Pediatric Neurology. A Signs and Symptoms Approach, ed. a 2-a. W.B. Sauders Co, Harcourt Brace Jovanovich, Philadelphia, London, Sydney, Tokyo, 1995, p. 248-258.

GREEN M.G.: The Harriet Lane Handbook. A Manual for Pediatric House Officers, ed. a 12-a, partea a II-a, cap. 11. Mosby Year Book, St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Tokyo, 1991, p. 116.

GREENWOOD R.D.: Mitral valve prolapse. Incidence and clinical course in a pediatric population. Clin. Pediatr. 1984; 23: 318.

HAGBERG G., LEWERTH A., LINDBERG U.: Mild mental retardation in Swedish school children. I. Prevalence. Acta Pediatr. Scand. 1981; 70: 441-444.

KORSON M., IRONS M., LEVY H., MORTON D.H.: Hereditary metabolic diseases. Lysosomal diseases. In Avery M.E., First L.R. (eds.): Pediatric Medicine, ed. a 2-a, Secţiunea 15. Williams & Wilkins. A Waverly Co, Baltimore, Phladelphia, 1994, p. 1104-1113.

LANDGREN M., PETTERSON B., KJELLMAN B., GILLBERG C.: ADHD, DAMP and other neurodevelopmental/psychiatric disorders in 6-year-old children: epidemiology and co-morbidity. Dev. Med. Child Neurol. 1996; 38: 891-906.

LEWIS D.W., BERMAN P.H.: Vertebral artery dissection and alternating hemiparesis in an adolescent. Pediatrics 1986; 78: 610.

MEILĂ P.: Bolile degenerative ale creierului. In Meilă P., Milea Ş. (eds.): Tratat de Pediatrie. Vol. VI. Secţiunea 1, cap. 1.5. Edit. Medicală, Bucureşti, 1988, p. 160-174.

MOSER H.W.: Peroxisomes and Pediatric Neurological Diseases. In Fukuiama Y., Suzuki Y., Kamoshita S., Casaer P. (eds.): Fetal and Perinatal Neurology, Karger, Basel, 1992, p. 268-284.

MOSER H.W., MOSER A.B.: Adrenoleukodystrophy (X-linked). In Scriver C.R. et al (eds.): The Metabolic Basis of Inherited Diseases. Mc Graw Hill, New York, 1989, p. 1511-1532.

MYER E.C., PELLOCK J.J.: Disorders of the Nervous System. In Maurer H.M. (ed.): Pediatrics, cap 21. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, 1983, p. 558-561.

NELSON K.B., ELLENBERG J.H.: Children who „outgrew" cerebral palsy. Pediatrics 1982; 69: 529-536.

PACKER R.J., RORKE L.B., LANGE B.J. et al: Cerebrovascular accidents in children with cancer. Pediatrics 1985; 76: 194.

POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. et al.: Neurologie pediatrică. Curs de Pediatrie, IMF Bucureşti, Facultatea de Pediatrie, Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „23 August", 1981, p. 135-181.

POPESCU V., DRAGOMIR D., ANTRASIAN ALIS et al.: Encefalopatia hipoxic-ischemică perinatală (EHIP) şi sechelele neurologice tardive. Date rezultate din experienţa personală. Pediatria 1994; 43(3): 41-51.

POPESCU V., RĂDUŢ M.: Maladii lizozomale cu afectarea sistemului nervos (Partea I). Rev. Rom. Pediatrie 1997; 46(4): 397-415.

POPESCU V., RĂDUŢ M.: Maladii lizozomale cu afectarea sistemului nervos (Partea II). Rev. Rom. Pediatrie 1998; 47(1): 3-15.

POPESCU V., RĂDUŢ M.: Paraliziile cerebrale. Pediatria 1996; 45(1): 49-69.

POPESCU V., RĂDUŢ M., TAUBERG L.: Maladii peroxizomale. Rev. Rom. Pediatrie 1997; 46(3): 287-301.

ROSEN B.A.: Cerebral Palsy. In Burg F., Wald R.E., Ingelfinger J.R. et al. (eds): Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy, ed. a 15-a, cap. 3. W.B. Saunders Co. A division of Harcourt Brace&Co, Philadelphia, London, Sydney, Tokyo, 1996, p. 79-82.

RUSSMAN B.S.: Disorders of Motor Execution and Cerebral Palsy. In David RB (ed.): Child and Adolescent Neurology, cap. 18. Mosby, St Louis, Baltimore, Boston, New York, 1998, p. 453-468.

SWAIMAN K.F.: Pediatric Neurology. Principles and Practice, cap. 66. Mosby Co, St. Louis, Baltimore, 1989, p. 1017-1066.

TAFT L.T.: Developmental pediatrics. Mental retardation. In Behrman RE., Vaughan V.C. (eds.): Nelson textbook of Pediatrics, ed. a 12-a, cap. 2. W.B. Saunders Co., Philadelphia, Sydney, Tokyo, 1983, p. 1017-1066.

EPILEPSII

Sanda Măgureanu

Definiţie. Epilepsia este o boală cronică cerebrală plurietiologică, caracterizată prin recurenţa unor crize epileptice de obicei produse spontan. Trebuie subliniat faptul că epilepsia nu este sinonimă cu *criza epileptică*, deşi epilepsia, cât şi criza epileptică sunt fenomene care rezultă dintr-o excitabilitate anormală şi excesivă a neuronilor cerebrali. Din punct de vedere fiziologic ele implică o disfuncţie tranzitorie a creierului, caracterizată prin descărcări rapide, bruşte şi excesive ale materiei cenuşii (Jackson, 1873). Din punct de vedere clinic, criza epileptică este o manifestare paroxistică intermitentă, stereotipă, care poate fi motorie, senzitivă, senzorială sau psihică, acompaniată sau nu de pierderea con-

ştienţei. O criză epileptică unică sau repetarea ei în cadrul unei afecţiuni cerebrale acute, cât şi apariţia ei la un individ normal, ca răspuns la anumiţi stimulenţi (febră, consum de alcool) se consideră a fi o criză accidentală sau ocazională şi nicidecum boală epileptică (care necesită repetarea crizelor epileptice pentru a fi astfel diagnosticată).

Etiologie. Epilepsia poate apărea în majoritatea bolilor cerebrale care produc tulburarea funcţiei creierului (temporar sau permanent). În general, etiologia epilepsiilor este determinată de interacţiunea *factorilor genetici* şi a *factorilor dobândiţi* (malformaţii congenitale, infecţii, tumori, boli vasculare, traumatice, toxice şi degenerative), preponderenţa primilor determinând *epilepsiile idiopatice*, iar a celorlalţi *epilepsiile simptomatice*. Orice clasificare etiologică a epilepsiilor trebuie să ţină seama de specificul cauzelor în raport cu vârsta.

Astfel, în *perioada prenatală* locul cel mai important îl ocupă:

– malformaţiile cerebrale, în special tulburările de migrare neuronală şi disgeneziile cerebrale, sindroamele neurocutanate (în special, scleroza tuberoasă şi angiomatoza leptomeningiană din sindromul Sturge-Weber); de asemenea, malformaţii ca: schizencefalia, lisencefalia, pahigiria, microgiria, agenezia de corp calos, diferitele chisturi arahnoidiene;

– accidentele vasculare cerebrale din viaţa intrauterină care duc la formarea cavităţilor porencefalice;

– infecţiile intrauterine ale SNC, ca: toxoplasmoza, citomegaloviroza, rubeola, infecţia cu herpes virus tip 2, altele;

– intoxicaţiile medicamentoase sau toxice maternofetale.

În *perioada neonatală* principalele cauze sunt:

– encefalopatiile hipoxic-ischemice din cadrul naşterilor distocice sau ca rezultat al tulburărilor cardiorespiratorii;

– hemoragiile intracraniene spontane sau provocate de traumatismul obstetrical;

– infecţiile cerebromeningiene bacteriene (abcesul cerebral) sau virale (encefalita herpetică);

– tulburările metabolice (hipoglicemie, hipocalcemie, hipoamoniemie).

Dacă toţi aceşti factori cunoscuţi şi încă mulţi alţii provoacă leziuni cerebrale severe, crizele epileptice generalizate sau focale apar precoce. Dacă leziunile sunt mai discrete, crizele, de obicei parţiale, pot apărea mult mai târziu în viaţă.

În *perioada postnatală* cele mai frecvente cauze ale crizelor epileptice sunt:

– cauzele infecţioase acute (encefalite, meningoencefalite în special cu streptococul hemolitic şi streptococul pneumoniae) şi cronice (TBC, neurolues). Ele au un risc destul de mic de epilepsie, dar riscul creşte atunci când crizele se produc în perioada acută. Se consideră că aproximativ 10% din copii fac epilepsie după meningită şi 20% după encefalită;

– factorii imunologici pot fi asociaţi cu epilepsia, de unde derivă chiar presupunerea existenţei unui defect imunologic determinat genetic subiacent epilepsiei;

– traumatismele craniene sunt în general cauza epilepsiei într-un procent mic din cazuri.

Crizele epileptice pot surveni în primele secunde sau minute (crize imediate) sau în primele săptămâni după traumatismul cranian (epilepsia precoce) sau după luni şi ani, chiar 10 ani (epilepsie tardivă), perioadă necesară formării leziunii epileptogene. Deoarece crizele precoce rămân de obicei izolate, ele nu sunt considerate epilepsie de către majoritatea autorilor. Acestea nu indică neapărat prezenţa unei complicaţii neurochirurgicale, dar sunt un predictor al unei posibile viitoare epilepsii posttraumatice tardive. Riscul dezvoltării unei epilepsii după un traumatism cranian depinde de o multitudine de factori: vârsta, forţa, tipul leziunii, localizarea, durata modificării conştienţei. Astfel, riscul unei epilepsii posttraumatice tardive creşte în cazul fracturilor cu înfundare sau cu dilacerarea substanţei cenuşii, hematoamelor intracraniene, amneziei posttraumatice care depăşeşte 24 ore. Dacă teoretic lezarea oricărei părţi a creierului poate determina convulsii, potenţialul epileptogen al leziunilor este cu atât mai mare cu cât acestea sunt mai aproape de zonele motorii. Nu trebuie neglijată nici posibilitatea existenţei unei predispoziţii convulsivante anterioare traumatismului. Reţinem că în practica generală există tendinţa de a atribui cu prea mare uşurinţă cauza unei crize epileptice unui traumatism cerebral minor din antecedente. Cercetările recente consideră că nu există dovezi că medicaţia antiepileptică administrată imediat după traumatismul cranian reduce riscul unei epilepsii ulterioare;

– tumorile cerebrale sunt rar cauze de epilepsii la copil (mai puţin de 1-2% dintre copiii cu epilepsie). Mai frecvent generează epilepsie tumorile cere-

brale supratentoriale, mai apropiate de cortex şi situate în special în lobii frontal şi temporal;

– bolile cerebrovasculare sunt rare la copil. În 60% din cazuri pot rezulta hemoragii spontane prin ruperea malformaţiilor vasculare congenitale sau achiziţionate (trombocitopenia sau deficienţa neonatală de vitamina K). Crizele simptomatice din vasculitele cerebrale sunt şi ele rare;

– factorii toxici: aproape toate substanţele toxice produc convulsii mai frecvent în cazul unor intoxicaţii acute (coma toxică) şi mai rar în cazul intoxicaţiilor cronice. Uneori apar convulsii în timpul suprimării bruşte a substanţelor medicamentoase administrate cronic (barbiturice, sedative). Substanţa care produce cel mai frecvent crize epileptice este alcoolul (6% dintre epilepsii);

– factorii genetici: în 70-75% din cazurile de epilepsie nu se poate găsi cauza. Dintre acestea, aproximativ 30-50% au un determinism genetic, în special formele clinice idiopatice. Intervenţia factorilor genetici în epilepsie se face după următoarele modalităţi:

• Ereditatea mendeliană monogenică, cu transmitere autozomal dominantă; penetranţa genei este variabilă şi expresivitatea clinică este dependentă de vârstă. Din această categorie (1% din ansamblul epilepsiilor) fac parte, de exemplu, facomatozele. Grupul epilepsiilor mioclonice progresive recunoaşte o transmitere autozomal recesivă.

• Ereditatea multifactorială, în care interacţiunea mai multor gene distincte are nevoie, pentru a se exprima clinic, de intervenţia factorilor ambientali. Astfel, în condiţiile unei leziuni cerebrale similare, numai o parte din purtătorii ei devin epileptici, şi anume numai cei care au o predispoziţie convulsivantă ereditară care intervine în special în copilărie. Recent au fost descrise şi alte moduri de transmisie, şi anume: ereditatea legată de sex, ca de exemplu în sindromul cromozomului X-fragil, şi ereditatea maternă legată de ADN mitocondrial (în unele forme de encefalopatii mitocondriale). Pentru câteva din formele clinice s-a pus în evidenţă localizarea cromozomială. Peste 140 boli genetice determinate au ca manifestare crize epileptice pe lângă semnele lor specifice. Acestea sunt în general boli metabolice sau degenerative.

Fiziopatologie. Cu toate progresele ultimilor 10 ani, mecanismele intime ale epileptogenezei sunt încă insuficient cunoscute. Ceea ce este sigur (din studiile pe modele experimentale) este existenţa unei populaţii neuronale hiperexcitabile şi hipersincrone, apărută constituţional sau dobândit. Descărcările epileptice sunt rezultatul unei depolarizări neuronale excesive şi prelungite generatoare de potenţiale de acţiune.

Există mai mulţi factori epileptogeni, şi anume:

1. Proprietăţile intrinseci ale membranelor neuronale legate în special de canalele ionice voltaj-dependente de Na^+, Ca^{++}, K^+, a căror distribuţie este supusă variaţiilor fiziologice şi patologice. Pragul de excitabilitate al neuronilor depinde de proprietăţile membranare ale căror modificări patologice relevă o predispoziţie genetică şi/sau o leziune.

2. Transmisia sinaptică formată din sisteme excitatoare (acid glutamic, N-metil, D-aspartat) şi sisteme inhibitorii prin neurotransmiţători GABA (acid gama-aminobutiric).

3. Sistemele neuromodulatoare care intervin asupra sistemelor excitatorii sau inhibitorii (monoamine, acetilcolina, neuropeptide, adenozina). Procesul epileptic ar fi doar o exagerare a unei activităţi fiziologice care duce la ruperea echilibrului între sistemele inhibitorii şi excitatorii fie prin *diminuarea inhibiţiei* GABA-ergice prin alterarea diferitelor componente ale sistemului GABA (defect de sinteză, de eliberare a neurotransmiţătorilor, patologia receptorilor GABA A, absenţa activării neuronilor GABA-ergici = teoria neuronilor „adormiţi"), fie prin *întărirea transmisiei excitatorii* prin eliberarea excesivă a acidului glutamic, modificarea receptorilor glutamatergici, receptorilor NMDA (N-metil, D-aspartat), receptorilor kainat metabotrofici şi prin dezvoltarea circuitelor recurente excitatoare. Creşterea paradoxală a inhibiţiei GABA-ergice peste un anumit prag poate deveni un factor de hipersincronie, la rândul său favorizator de descărcări epileptice. Pentru epilepsiile lezionale se ia în considerare interacţiunea mai multor procese: scăderea pragului de excitabilitate legată de remanierea histologică şi funcţională creată prin redistribuirea canalelor ionice voltaj-dependente, repartiţia anormală a unor canale ionice şi a arhitecturii lor, noi sinapse sau circuite, neuroni anormali cu potenţial anormal de amplu şi de durabil, capabil să producă bufeuri de potenţiale de acţiune şi modificări ale relaţiei funcţionale a cuplului neuron-glie, celulele gliale intervenind în controlul concentraţiei ionice a neuromediatorilor substratului energetic.

4. Recent se ridică şi ipoteza existenţei unui proces autoimun (anticorpi anti-receptor glutamat).

Anatomie patologică. Poate fi foarte variată, de la malformaţii cerebrale vizibile macroscopic, cauzatoare de sindroame bine definite cu epilepsie, la anomalii morfologice nespecifice, ca: glioză, degenerescenţă dendritică, microdisgenezii corticale, scleroze hipocampice, necroze celulare neuronale şi gliale la nivelul cortexului, hipocampului şi cerebelului.

Clinică şi clasificarea crizelor epileptice. Clasificarea internaţională a crizelor epileptice din 1981, revizuită în 1985, distinge, pe baza criteriilor electroclinice: crize generalizate şi crize parţiale (tabelul 17.XXIII).

TABELUL 17.XXIII

CLASIFICAREA INTERNAŢIONALĂ A CRIZELOR EPILEPTICE

1. Crize generalizate	1.1 Absenţe	a) absenţe tipice b) absenţe atipice
	1.2. Crize mioclonice	
	1.3. Crize clonice	
	1.4. Crize tonice	
	1.5. Crize tonico-clonice	
	1.6. Crize atone	
2. Crize parţiale (focale sau locale)	2.1. Crize parţiale simple	a) cu semne motorii b) cu semne somatosenzitive sau senzoriale c) cu semne vegetative d) cu semne psihice
	2.2. Crize parţiale complexe	
	2.3. Crize parţiale secundar generalizate	
3. Crize neclasabile		

În *crizele generalizate,* descărcarea paroxistică implică cortexul cerebral al ambelor emisfere în mod simultan. Conştienţa este tulburată, manifestările motorii sunt bilaterale, fără a se găsi vreun semn de localizare clinică sau paraclinică. EEG critic este caracterizat prin descărcări de vârfuri, vârf-undă sau polivârf-undă bilaterale şi simetrice, în toate derivaţiile.

În *crizele parţiale*, descărcarea paroxistică interesează iniţial un sector limitat din structurile corticale, şi anume focarul epileptic. Aspectul clinic al crizelor este variabil, deoarece el depinde de localizarea descărcării (lobii frontal, temporal, parietal, occipital). Manifestările EEG sunt unilaterale şi focale, cel puţin la debutul crizei, căci ulterior se pot generaliza în una sau în ambele emisfere. Semiologic, crizele parţiale se împart în: crize parţiale *simple*, care evoluează fără modificarea conştienţei şi crize parţiale *complexe*, în care conştienţa este modificată; acestea pot apărea direct sau după un debut parţial simplu. Aspectul simptomelor de debut al crizelor are mare valoare pentru diagnosticul topografic. Crizele parţiale secundar generalizate rezultă din propagarea activităţii epileptice, exprimată iniţial cu simptomatologie de crize parţiale simple sau complexe, antrenând ulterior o pierdere de conştienţă totală, cu simptome bilaterale legate de difuziunea descărcării în emisfera controlaterală.

1. *Crizele generalizate:*

– *Absenţele:*

a) Absenţele tipice sunt caracterizate printr-o pierdere bruscă a contactului cu mediul (conştienţei), privire fixă, uneori oprirea activităţii, însoţită de clonii palpebrale, ale capului, cu durată de 5-30 secunde. La EEG apar descărcări de complexe vârf-undă 3 c/s bilaterale, sincrone, cu debut şi sfârşit brusc pe traseu de fond normal.

b) Absenţele atipice se disting de precedentele printr-un debut şi sfârşit progresiv, o durată de 20-60 s, o alterare a conştienţei mai puţin profundă, semne asociate (căderea capului, a trunchiului, clonii asimetrice, fenomene vegetative). EEG înregistrează vârfuri şi complexe vârf-undă lente sub 3 c/s, cu debut şi sfârşit „lent", progresiv, pe fondul unei activităţi bioelectrice anormale.

– *Crizele mioclonice* se caracterizează prin secuse musculare masive, scurte, bilaterale, simetrice ale membrelor şi trunchiului care pot antrena căderea. Nu sunt acompaniate în mod obligatoriu de pierderea conştienţei. La EEG arată descărcări de polivârf-undă bilaterale, sincrone cu secusele musculare.

– *Crizele clonice,* variante ale crizelor tonico-clonice, constau în secuse clonice bilaterale, adesea asimetrice, progresiv încetinite, cu durată variabilă. La EEG se constată descărcări vârf-undă şi polivârf-undă, de obicei neregulate.

– *Crizele tonice* se caracterizează printr-o contracţie musculară susţinută, difuză, cu durată de secunde-minute, asociată cu tulburări vegetative şi alterarea conştienţei. De obicei interesează musculatura extremităţii cefalice, muşchii axiali, ai centurilor şi ai membrelor. EEG se caracterizează prin descărcări de polivârfuri.

– *Crizele atone* sunt caracterizate printr-o diminuare sau abolire brutală a tonusului muscular, pro-

vocând o cădere, uneori traumatizantă. Durata este variabilă. La EEG apar descărcări de vârfuri lente, neregulate.

– *Crizele tonico-clonice generalizate* (grand mal) debutează brutal, prin pierderea conştienţei, urmată de trei faze: *faza tonică*, care durează 10-20 secunde, caracterizată printr-o contractură susţinută, generalizată, iniţial în flexie, apoi în extensie, blocaj respirator şi tulburări vegetative. Este posibilă muşcarea limbii. Treptat tetanizarea musculaturii se fragmentează. EEG: activitate de ritmuri rapide recrutante, de amplitudine crescândă, generalizate. *Faza clonică* (convulsivă), cu alternanţă timp de 30-40 secunde de contracţii şi relaxări musculare, determinând secuse bilaterale bruşte, intense, care devin din ce în ce mai rare, pentru a se întrerupe brusc. Se produc apnee, cianoză, hipersecreţie bronşică, respiraţie stertoroasă. *Faza postcritică* (stertoroasă), care durează de la câteva minute la câteva ore, se caracterizează prin comă, hipotonie, relaxare sfincteriană, somn profund cu respiraţia amplă, zgomotoasă. Treptat se poate trece în obnubilare care se ameliorează progresiv. Uneori se pot asocia automatisme motorii cu acte agresive, stări de agitaţie care pot dura minute întregi.

2. *Crizele parţiale:*

– *Crizele parţiale simple*, caracterizate prin integritatea conştienţei. După localizarea descărcării iniţiale pot fi:

a) *crizele motorii*, care au originea în cortexul motor prerolandic, în corespondenţă cu reprezentarea somatotopică a homunculusului Penfield. Astfel, cele mai frecvente sunt crizele motorii localizate la nivelul membrului superior, cu extensie progresivă (Brevais-Jackson); *crizele versive*, constând în simpla deviere a ochilor şi capului sau chiar rotaţia trunchiului; valoarea lor localizatorie este însă aproximativă;

b) *crizele somato-senzitive*, în relaţie cu aria postrolandică, somestezică controlaterală, manifestate prin parestezii, furnicături, senzaţie de descărcare electrică. Şi ele se pot propaga în manieră jacksoniană (progresiv); *crizele senzoriale*, cu simptomatologie vizuală (scotoame, hemianopsii, halucinaţii), având focar occipital; crize olfactive (mirosuri neplăcute sau plăcute, care nu există în realitate), de obicei fiind provocate de descărcări dintr-un focar situat în uncusul temporal sau regiunea postero-inferioară a lobului frontal; crize gustative, sub forma unor gusturi dezagreabile, cu originea în operculul rolandic; crize auditive, cu simptome halucinatorii vocale (bâzâit, şuierături etc.), din ariile auditive temporale;

c) *crizele cu simptomatologie vegetativă* (paloare, roşeaţă, căldură, hipersalivaţie, palpitaţii), care orientează spre origine temporală internă, în special limbică;

d) *crizele cu simptomatologie psihică*, foarte variate ca manifestări: afazice, dismnezice, cu senzaţie de „deja văzut", „deja trăit" sau „niciodată văzut sau trăit", sentiment de straniu, stări de vis („dreamy state"), fenomenul gândirii forţate, idei parazite, viziuni panoramice foarte rapide ale evenimentelor din trecut, crize de anxietate şi mai rar senzaţii plăcute; majoritatea au originea în lobul temporal.

– *Crizele parţiale complexe*, caracterizate în principal prin alterarea iniţială sau secundară a conştienţei, cu o durată de 30 secunde până la 2-3 minute şi amnezie postcritică. Pot debuta din orice regiune corticală. Ele implică în special lobii temporal (60% din cazuri), frontal (20% din cazuri), parietal (10%) şi occipital (10%). Cel mai des ele apar clinic ca automatisme gestuale simple sau complexe (încheiatul nasturilor, scărpinat, căutarea unui obiect, tendinţă la a pleca sau chiar fugă şi în special automatisme orofaringiene – mestecat, supt, salivare). EEG-ul crizelor parţiale este foarte variabil. Anomaliile pot lipsi sau apar descărcări de amplitudine crescândă de vârfuri, vârf-undă lente, a căror topografie depinde de sediul descărcării epileptice.

Diagnostic pozitiv. Diagnosticul unei crize epileptice este de obicei dependent de istoricul făcut de aparţinători. Acestora li se va cere o descriere amănunţită a evenimentelor care s-au produs înaintea, în timpul şi după criza presupusă epileptică. Dacă pacientul nu a avut conştienţa pierdută, datele oferite de el sunt foarte importante. De aceea, de mai mare utilitate este înregistrarea video a crizelor. Dacă diagnosticul este incert se preferă aşteptarea unui alt episod înainte de a pune diagnosticul de epilepsie.

Argumente pentru diagnosticul pozitiv sunt:

– criza este scurtă, stereotipă, survine brusc, neaşteptat, cu cădere şi lovire;

– postcritic – prezenţa stertorului şi a obnubilării, astheniei intense, curbaturii musculare;

– amnezia crizei, dar cu revenire la starea „normală" dinaintea convulsiei;

– muşcarea limbii şi emisia sfincteriană sunt argumente în favoarea diagnosticului (nu sunt obligatorii);

– EEG are un rol important în diagnosticul epilepsiei atunci când ea înregistrează anomalii caracteristice diferitelor forme clinice, *dar trebuie reţinut că numai modificările EEG singure, în absenţa corespondentului clinic, nu pot stabili diagnosticul.*

Diagnostic diferenţial: se face în raport cu tipul crizei:

• În cazul *crizelor tonico-clonice generalizate,* deci cu pierderea conştienţei, vom lua în discuţie diagnosticul diferenţial cu:

– *sincopa* – cel mai des confundată cu epilepsia. Pierderea conştienţei în sincopă este datorată anoxiei cerebrale. Dintre tipurile de sincope (reflexe sau vagale, cardiace şi prin hipoperfuzie cerebrală), cel mai des de luat în consideraţie este sincopa vagală (tabelul 17.XXIV);

TABELUL 17.XXIV

CARACTERISTICI CARE DIFERENŢIAZĂ SINCOPA DE EPILEPSIE (după Baldy-Moulinier)

	Sincopa vagală	*Criza epileptică*
Poziţia	ortostatică	indiferentă
Paloare + transpiraţii	+	– sau +
Debut	progresiv	brutal
Lovire în timpul crizei	rar	frecvent
Pierderi de urină	rar	obişnuit
Pierderea conştienţei (durată)	secunde	minute
Revenire	rapidă	lentă
Confuzie postcritică	rar	frecvent
Factori precipitanţi	întotdeauna (stres, emoţie, prize de sânge, lipsa aportului alimentar, aglomeraţie, ortostatism prelungit)	rar

– *spasmul hohotului de plâns* – apare la copilul mic până spre vârsta de 3-5 ani şi reprezintă o formă particulară de sincopă reactivă la mânie, durere, frustrare, care poate imita epilepsia, cu atât mai mult, cu cât faza iniţială de plâns poate lipsi (dar „dă să plângă"), iar aspectul clinic, dacă hipoxia cerebrală persistă, se poate complica cu hipotonie, opistotonus sau chiar mişcări clonice;

– *crizele psihogene* (pseudoepileptice, isterice, tulburare conversivă) pot mima crizele tonico-clonice, tonice şi mai rar pe cele parţiale (tabelul 17.XXV);

– *cataplexia* – pierderea bruscă a tonusului muscular, parţială sau totală, poate crea confuzii în special cu formele de epilepsie mioclonică sau crizele atone. Ea se produce rar singură şi în asociere în

TABELUL 17.XXV

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL ÎNTRE PSEUDOCRIZE ŞI CRIZELE EPILEPTICE

	Pseudocrize	*Crize epileptice*
Debut	De obicei după un episod psihotraumatizant, în mod progresiv	De obicei fără cauză, brutal
Conştienţă	Rar modificată	Pierdută
Mişcări tonico-clonice	Neregulate	Stereotipe
Cianoză	Rar	Obişnuit
Muşcarea limbii	Rar	Frecvent
Rezistenţă la deschiderea ochilor şi la mişcări pasive	Da	Nu
Pierderea reflexelor	Nu	Da
Prevenirea traumatismului	Da (cade lent, nu se loveşte)	Nu (cade brutal, se poate lovi)
Somnolenţă sau confuzie postcritică	Nu	Da
Modificări EEG	Nu	Frecvent

timp cu narcolepsia, fiind clar precipitată de emoţii, mai frecvent râsul. Conştienţa este de obicei păstrată;

– *hipoglicemia* se caracterizează prin paloare, dureri epigastrice, senzaţie de foame, transpiraţii abundente, semne care dispar rapid după administrarea de glucoză sau prin mâncare. Hipoglicemia evidenţiată paraclinic este caracteristică;

– *bolile cardiovasculare* se manifestă rar cu un episod de pierdere a conştienţei urmat de recuperare completă. „Stroke"-ul care produce pierderea conştienţei se asociază cu boli severe şi deficite neurologice care nu se recuperează repede şi complet.

• În *crizele parţiale simple* trebuie luate în considerare:

– *accidentul ischemic tranzitor* (crize somatomotorii, crize somato-senzitive şi afazice) care însă durează mai mult timp;

– *mişcările anormale: ticuri, distonii,* sunt mai rar confundate cu epilepsia; sunt de obicei variabile şi schimbătoare ca aspect;

– *mişcările rituale* de balansare a capului şi trunchiului, în special la copilul între 2-4 ani; ritualul poate fi întrerupt strigând pe nume copilul;

– *migrena* – cefalee pulsatilă recurentă, atunci când este precedată de tulburări de vedere, parestezii sau este acompaniată de hemiplegie sau oftalmoplegie;

– *tulburări motorii de origine toxică,* produse de unele medicamente (fenotiazine, butirofenone, meto-

clopramid), pot induce atacuri motorii, în special faciale, recurente, cu durată de 1-5 minute, care pot fi adesea confundate cu crizele epileptice;

– *tetania,* cu tabloul specific de spasm carpopedal, „bot de ştiucă", „mână de mamoş", este în general uşor de diferenţiat de epilepsie; situaţia se complică în cazul în care crizele epileptice se produc la un copil cu hipocalcemie.

• *Crizele parţiale complexe* se diferenţiază de:

– *parasomnii:* pavorul nocturn – în special epilepsiile de lob frontal (vezi capitolul „Tulburări de somn"); somnambulism; coşmar; automatisme masticatorii, bruxism;

– *tulburări de comportament paroxistice:* atacurile de panică, stările crepusculare, toate aparţinând patologiei psihiatrice;

– *masturbaţia* la copilul mic nu este deloc neobişnuită, în special la fetiţe. Se produce o abducţie puternică cu încrucişarea picioarelor, favorizată de decubitul dorsal. Privirea devine fixă, se asociază congestie, transpiraţie şi uneori urmează somn. Copilul protestează însă dacă este întrerupt din această deprindere devenită obsedantă.

Examene paraclinice:

1. *EEG* (electroencefalograma) este cea mai importantă investigaţie paraclinică în epilepsie. Ea oferă informaţii preţioase pentru susţinerea diagnosticului clinic, ajută la clasificarea epilepsiei în generalizată sau focală sau chiar într-un sindrom epileptic aparte. EEG ajută, de asemenea, pentru identificarea structurilor subiacente, la supravegherea pacientului în evoluţie, în tratament şi pentru deciderea opririi lui. Trebuie ţinut însă cont de faptul că, deşi unii pacienţi sunt cert epileptici, EEG-ul lor nu surprinde activitate paroxistică (în 50% din cazuri), de aceea EEG singur nu stabileşte niciodată diagnosticul (EEG poate, de asemenea, arăta trasee caracteristice ale unor boli neurodegenerative progresive). EEG foloseşte de asemenea la monitorizarea răspunsului la tratament, mai frecvent în absenţele tipice, în sindromul West (persistenţa sau dispariţia hipsaritmiei).

Niciodată nu trebuie să lipsească *probele de sensibilizare:*

– hiperventilaţia produce hipocapnie care conduce la scăderea debitului sanguin cerebral;

– stimularea luminoasă intermitentă, care poate antrena un răspuns fotosensibil la pacienţii suferind de epilepsie generalizată idiopatică, de exemplu;

– EEG de somn (pe tot parcursul nopţii sau în somnul de siestă, înregistrare simplă sau de preferat poligrafic), ţinând seama de faptul că somnul este un activator eficace al anomaliilor intercritice, în special în epilepsiile idiopatice. Uneori numai înregistrarea EEG de somn permite stabilirea diagnosticului, ca, de exemplu, în epilepsiile parţiale idiopatice cu paroxisme rolandice sau în descărcările de vârf-undă continuă în timpul somnului lent.

2. *Neuroimagistica:*

– CT cerebrală (tomografia computerizată cerebrală) – indicaţii:

• identificarea cauzei crizelor, evidenţierea calcificărilor cerebrale, excluderea tumorilor cerebrale. Dacă CT iniţială este normală, pentru a identifica de exemplu o tumoră care creşte lent, se poate repeta CT după luni sau ani;

• orice criză inaugurală fără etiologie clară.

– *RMN cerebral* (imagistica prin rezonanţă magnetică) este superioară CT-scan-ului, fiind de fapt examenul de primă intenţie în epileptologie (în special în epilepsiile refractare). Poate da informaţii suplimentare când CT este normală, evidenţiind mai bine displaziile difuze/focale, heterotopii, leziuni vasculare, demielinizări, leziuni specifice ca hamartoamele. RMN este este total inofensiv, este mai sensibil pentru detectarea leziunilor focale şi micilor malformaţii vasculare sau leziunilor gliomatoase mici. Este o investigaţie mult mai scumpă decât CT.

– *Radiografia simplă de craniu* identifică calcificări patologice (tumori, facomatoze, parazitoze), sechelele osoase ale traumatismelor craniocerebrale.

– *Angiografia* nu se justifică decât în explorarea malformaţiilor arteriovenoase cerebrale.

– *Explorări izotopice: PET* (tomografia cu emisie de pozitroni) şi *SPECT* (tomografia cu emisie monofotonică) fac parte din bilanţul prechirurgical al epilepsiilor parţiale. Ele măsoară activitatea metabolică cerebrală locală în criză (creşterea consumului local de glucoză şi oxigen, creşterea debitului sanguin cerebral regional) şi intercritic (hipometabolism local cu hipodebit) pentru determinarea focarului epileptic.

– *ETF (echografia transfontanelară)* este limitată la perioada neonatală pentru identificarea hemoragiilor cerebrale la nou-născut, a malformaţiilor cerebrale şi ventriculare, a eventualelor neoformaţii, calcificări; se poate realiza la sugar şi copilul mic atâta timp cât fontanela anterioară este deschisă.

3. *Alte explorări* sunt necesare când sunt suspectate etiologii specifice:
- bilanţ inflamator;
- imunologic;
- dozarea acizilor organici;
- FO (fund de ochi) pentru căutarea facoamelor retiniene din scleroza tuberoasă, pata cireşie din sialidoză, edemul papilar din tumorile cerebrale;
- prelevările bioptice sunt indispensabile în unele boli metabolice care au şi crize epileptice (biopsie de piele – în boala Lafora, ceroidlipofuscinoză; biopsie de muşchi – MERRF, citopatii mitocondriale – în special în epilepsiile mioclonice).

4. *Monitorizarea video-EEG* – înregistrează continuu comportamentul şi EEG-ul unor copii epileptici putând surprinde criza clinic corelat cu manifestarea electrică.

Clasificarea sindroamelor epileptice. În afară de clasificarea crizelor epileptice descrisă anterior, pentru o mai bună aplicabilitate clinică, Liga Internaţională Contra Epilepsiilor a adoptat în 1989 Clasificarea internaţională a epilepsiilor şi crizelor epileptice (CIESE) (tabelul 17.XXVI). În această clasificare sindromul epileptic este definit ca un grup de simptome care se produc împreună fiind grupate după tipul de crize, vârsta de debut, severitate, etio-

TABELUL 17.XXVI

CLASIFICAREA EPILEPSIILOR, A SINDROAMELOR EPILEPTICE ŞI A CRIZELOR ÎNRUDITE

Epilepsii legate de o localizare (parţiale, focale, locale)	*Epilepsii generalizate*	*Epilepsii nedeterminabile*	*Sindroame speciale*
Idiopatice (primare) • Epilepsia benignă a copilului cu spike-uri centrotemporale • Epilepsia copilului cu paroxisme occipitale • Epilepsia primară de citit	**Idiopatice (primare, cu debut legat de vârstă)** • Convulsiile neonatale familiale benigne • Convulsiile neonatale benigne • Epilepsia mioclonică infantilă benignă • Epilepsia absenţă a copilului (picnolepsia) • Epilepsia absenţă juvenilă • Epilepsia mioclonică juvenilă (petit mal impulsiv) • Epilepsia cu crize tonico-clonice generalizate de trezire • Alte epilepsii idiopatice generalizate nedefinite	**Crize generalizate sau/şi focale** • Crize neonatale • Epilepsia mioclonică severă infantilă • Epilepsia cu vârf-undă continuă în cursul somnului cu unde lente • Afazia epileptică dobândită (Sindromul Landau-Klefner) **Fără certitudine: crize generalizate sau focale**	**Crize legate de situaţie** • Convulsii febrile • Crize izolate sau status epilepticus izolat, aparent neprovocate • Crize legate de factori identificabili: stres, hormoni, droguri, alcool, deprivare de somn • Epilepsii reflexe
Simptomatice (secundare) • Epilepsiile de lob temporal • Epilepsiile de lob frontal • Epilepsiile de lob parietal • Epilepsiile de lob occipital • Epilepsia cronică progresivă parţială continuă a copilului	**Criptogenice sau simptomatice** • Sindromul West (spasmele infantile, crampele Blitz-Nick-Salaam) • Sindromul Lennox-Gastaut • Epilepsia cu crize mioclonico-astatice • Epilepsia cu absenţe mioclonice		
Criptogenice (presupuse simptomatice, dar cu etiologie necunoscută)	**Simptomatice** *Etiologie nespecifică* • Encefalopatia mioclonică precoce • Encefalopatia epileptică infantilă precoce cu suppression-burst • Alte epilepsii generalizate simptomatice nedefinite mai sus *Sindroame specifice* Crizele epileptice cu etiologii variate: malformaţii cerebrale; erori înnăscute de metabolism (frecvent manifestate ca epilepsii mioclonice progresive)		

logie, aspectul EEG. Această clasificare prezintă un instrument de lucru care ajută la stabilirea prognosticului, alegerea tratamentului, la o identificare mai bună a etiologiei. Desigur, această clasificare îşi are limitele sale, dar până la apariţia viitoarei clasificări, bazată pe mecanismele fiziopatologice ale epilepsiilor, ea este folositoare în practica clinică, permiţând clasificarea majorităţii tipurilor de epilepsii.

CIESE are la bază 2 axe: simptomatologică şi etiopatogenică.

Axa simptomatologică împarte crizele după topografia lor ca şi în clasificarea crizelor (descrisă anterior) în:

1. epilepsiile şi sindroamele epileptice generalizate;
2. epilepsiile şi sindroamele epileptice în raport cu o localizare (parţiale sau focale).

Axa etiopatogenică distinge:

1. epilepsii idiopatice, care survin independent de orice leziune cerebrală. Factorul principal este reprezentat de o predispoziţie ereditară reală sau presupusă;
2. epilepsii simptomatice, care sunt rezultatul unei leziuni difuze sau locale, evolutivă sau fixă a SNC. Această leziune poate fi obiectivată printr-un deficit neurologic clinic şi o anomalie biologică evidenţiabilă cu ajutorul explorărilor paraclinice;
3. epilepsii criptogenice (a căror cauză este ascunsă), care sunt presupuse a fi simptomatice unei cauze, dar care scapă mijloacelor de investigaţie din momentul dat.

Este vorba de o categorie de aşteptare, astfel, o epilepsie criptogenică cu CT normală poate să apară simptomatică în urma unei imagistici prin rezonanţă magnetică. Trecem în revistă (după Appelton, 1995, modificat) principalele sindroame epileptice ale copilăriei şi adolescenţei, după criteriul vârstei de apariţie (după maturarea cerebrală).

• **Sindromul West (spasmele infantile).** Se caracterizează prin triada simptomatologică:

– o formă particulară de crize epileptice – spasmele infantile;
– oprirea sau regresia dezvoltării psihomotorii;
– un traseu EEG caracteristic numit hipsaritmie.

Sindromul West (SW) este prototipul epilepsiei dependente de vârstă, survenind aproape întotdeauna în primul an de viaţă.

Incidenţă. Este estimat la 24-42 la 100 000 naşteri. Băieţii sunt mai frecvent afectaţi decât fetele.

Etiologie. 70-80% dintre spasmele infantile sunt simptomatice, consecinţe ale unor encefalopatii perinatale hipoxic-ischemice, malformaţii cerebrale, frecvent scleroză tuberoasă, infecţii postnatale, tulburări metabolice (de exemplu, fenilcetonuria), factori preexistenţi debutului spasmelor. Aproximativ 50% dintre cazuri sunt datorate unui fenomen pur funcţional, acestea fiind denumite „spasme infantile benigne" (Dulac şi colab., 1986). Aproximativ 15-20% din spasmele infantile au o etiologie criptogenică.

Fiziopatologie. Este insuficient clarificată.

Aspect clinic. *Spasmele infantile* (SI) sunt contracţii musculare bruşte, în general bilaterale şi simetrice, tonice sau clonice. Cel mai des se produce flexia bruscă a capului, a trunchiului şi a membrelor, asemănătoare cu un „briceag care se închide". Membrele se flectează în adducţie sau abducţie. Mai rar spasmele se produc în extensie. Cele două tipuri de SI pot coexista sau se pot succeda la acelaşi sugar. Intensitatea spasmelor este variabilă, uneori limitându-se la o scurtă căderе a capului, o fixare a privirii sau chiar numai la un plâns inexplicabil. SI apar cel mai des în salve, în număr variabil, separate între ele de un interval de 5-30 secunde. Intensitatea spasmelor poate creşte sau diminua în cursul unei salve. Se poate asocia şi o scurtă pierdere de conştienţă, uneori abia perceptibilă. La sfârşitul salvei pot apărea mişcări oculare anormale, modificări vasomotorii, grimase sau surâs. Pe durata salvei sugarul poate fi aton sau, din contră, parcă se înviorează. Salva de spasme apare de obicei la sfârşitul somnului, la trezire sau la adormire, mult mai rar în timpul somnului lent. De obicei, după vârsta de 1 an, spasmele infantile dispar, rareori mai pot persista câţiva ani. Cu timpul, se pot adăuga alte tipuri de crize: parţiale, atone, tonice, în general în formele cu etiologie simptomatică.

Încetinirea dezvoltării psihomotorii sau regresul achiziţiilor însoţesc SI într-un procent de 25%. Sugarul pierde interesul pentru obiecte, pierde prehensiunea voluntară, surâsul şi urmărirea oculară. Controlul postural se deteriorează. Dezvoltarea psihomotorie rămâne totuşi normală într-un procent de 5%, prognosticul fiind în aceste cazuri mult mai bun.

Aspectul electroencefalografic (EEG) este foarte heterogen, dar cel mai des realizează aspectul de hipsaritmie, caracterizat printr-un amestec haotic de unde lente foarte ample, cu unde ascuţite şi vârfuri

de amplitudine şi topografie variabilă, asincronă în cele două emisfere, în absenţa ritmului de fond. În somnul lent, anomaliile se fragmentează în bufeuri de vârfuri, unde şi vârf-undă lente difuze şi sincrone, separate de un traseu de amplitudine scăzută (fig. 17.90).

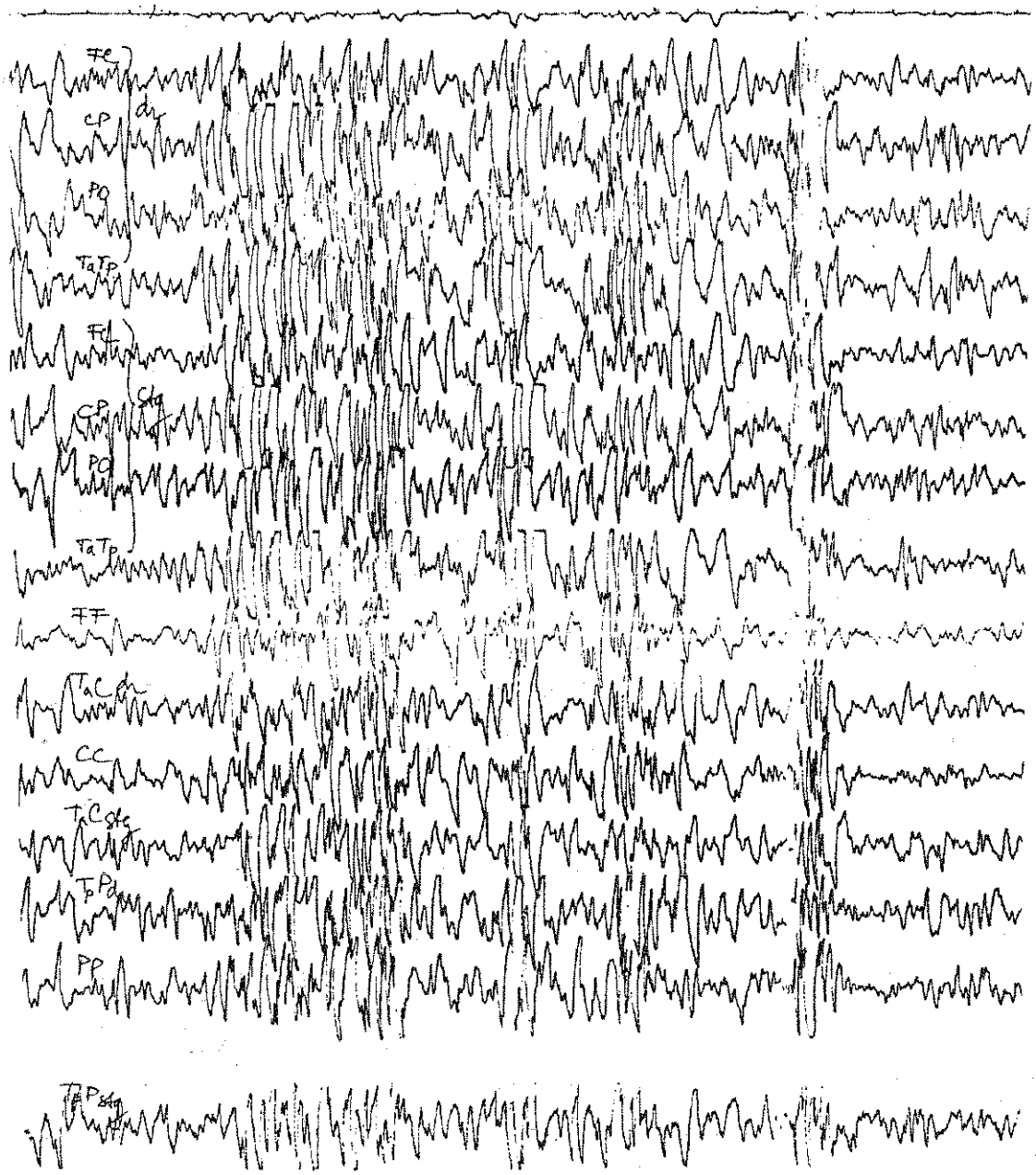


Fig. 17.90 – Hipsaritmie fragmentată de somn. Aspect electroencefalografic la un copil de 10 luni cu spasme infantile. (Colecţia S. Măgureanu, Clinica Neuropediatrie, Spitalul Al. Obregia, Bucureşti.)

Tratament. Spasmele infantile sunt în general rezistente la toate antiepilepticele. Majoritatea autorilor consideră *corticoterapia* ca tratament de elecţie, fără a se cădea de acord asupra tipului de corticoid, a dozei, duratei tratamentului, asocierii cu antiepilepticele clasice. Acestea variază după experienţa fiecărei şcoli.

Cel mai apreciat este tratamentul cu ACTH, fie în doze de 20 U.I./zi, crescând la 40 U.I./zi, fie ajungând chiar la 160 U.I./zi i.m. Este menţinută aceeaşi doză până dispar spasmele şi hipsaritmia, după care se reduce treptat cantitatea, până la oprirea completă a administrării medicamentului. Se pare că dozele mari nu au un efect superior faţă de cele moderate sau chiar mici (Riikonen, în Engel), dar efectele secundare sunt cu siguranţă mai importante la doze mari. De asemenea se mai folosesc ACTH sintetic (Synacten, Cortrosyn) în doză de 0,1 mg/kg corp/zi, prednison – 2-3 mg/kg corp/zi sau hidrocortizon hemisuccinat – 5-20 mg/kg corp/zi. Comparaţia între corticotrofină şi steroizi este diferit apreciată de diverşi autori. Unele studii nu au arătat diferenţe între ele şi nici între dozele mari şi cele mici. Totuşi, studii recente atestă superioritatea ACTH. Cert este faptul că ACTH-ul sintetic produce mai multe efecte secundare decât corticotrofina naturală (Riikonen, Donner, în Aicardi, 1980). Durata tratamentului nu este stabilită, ea variază după autori. Astfel, în curele scurte corticoterapia se menţine 3-8 săptămâni, iar în curele lungi – 4-6 luni. Nu există însă dovezi clare asupra superiorităţii curelor lungi. Sub corticoterapie, spasmele şi anomaliile EEG dispar în aproximativ 2 săptămâni în 50-80% din cazuri, dar în 30% din cazuri se produc recăderi. În caz de recădere, se poate încerca o a doua cură de ACTH, care poate avea din nou un răspuns favorabil. Majoritatea autorilor insistă asupra necesităţii instituirii cât mai precoce a tratamentului, în vederea ameliorării prognosticului.

Unii autori administrează corticoterapia ca unică medicaţie, în timp ce alţii o asociază cu antiepileptice. Se pare însă că medicaţia antiepileptică ar avea un efect antagonist corticotrofinei.

Se mai poate folosi dexametazonă palmitat (liposteroid) în doză unică de 0,25 mg/kg administrată injectabil intravenos de 7 ori în 3 luni (doza totală de 1,75 mg/kg).

Trebuie ţinut cont şi de numeroasele efecte negative ale coticoterapiei: obezitate cushingoidă, încetinirea creşterii, hipertensiune arterială, infecţii, osteoporoză, alcaloză hipokaliemică şi alte tulburări electrolitice, miocardopatie hipertrofică. Analogii sintetici ai ACTH produc mai multe efecte secundare. De aceea este necesară o monitorizare care să includă controlul regulat al tensiunii arteriale şi ionograma.

În afară de corticoterapie se mai folosesc:

– *Benzodiazepinele:* clonazepam (0,01-0,03 mg/kg/zi) în 2-3 prize, doze care pot fi crescute la 0,25-0,50 mg/kg/zi, maximum 6 mg/zi. Este puţin folosit din cauza efectelor secundare neplăcute. Se mai folosesc clobazamul – 5 mg/zi, dar cea mai apreciată benzodiazepină în sindomul West este nitrazepamul (NZP), putând duce, în caz de efect favorabil, la dispariţia spasmelor în aproximativ 2 săptămâni. NZP este considerat alternativa de tratament la copiii la care ACTH nu poate fi utilizat din cauza efectelor sale secundare.

– *Acidul valproic* este eficient în aproximativ 45% din SI în doze mari, de 45-100 mg/kg, dar trebuie ţinut cont de potenţialul său toxic. Mulţi autori folosesc valproatul ca terapie de menţinere în perioadele de discontinuitate a corticoterapiei. Sunt necesare studii comparative între efectele acidului valproic, ale benzodiazepinelor şi corticoterapiei, înainte de a recomanda acidul valproic ca un medicament de primă alegere în SI.

– *Vigabatrinul (Sabril)* este eficient în SI simptomatice, în special în scleroza tuberoasă Bourneville (Engel, 1998), unii dintre autori considerându-l chiar medicamentul de primă alegere. Doza este 100-150 mg/kg/zi sau, după alţi autori, 40-70 mg/kg/zi, administrându-se singur sau în asociere cu celelale antiepileptice.

– *Piridoxina* este administrată de unii autori în doze mari (40-50 mg/kg/zi), singură sau în asociere cu doze mari de ACTH sau valproat.

– *Imunoglobulinele* i.v. în doze mari, repetate la 2-3 săptămâni, se pot adăuga la medicaţia antiepileptică de bază.

– *Zonisamidul*, un nou antiepileptic folosit cu succes de către autorii japonezi în monoterapie în sindromul West nou diagnosticat.

Prognostic. Este în general prost, în special în formele simptomatice. 70% dintre sugari rămân cu întârziere psihică severă, 50-60% fac alte tipuri de epilepsie, în special sindrom Lennox-Gastaut. SI pot dispărea spontan. SI benigne se pot vindeca total, permiţând o dezvoltare psihică normală.

Celelalte sindroame epileptice legate de vârstă vor fi descrise în continuare doar schematic, deoarece ele depăşesc interesul pediatric pur (tabelele 17.XXVII, 17.XXVIII, 17.XXIX şi 17.XXX).

TABELUL 17.XXVII

SINDROMUL LENNOX-GASTAUT

Prevalență	– necunoscută; 1-5% din toate epilepsiile copilăriei, dar este cea mai comună formă de epilepsie refractară. De obicei este diagnosticată în exces
Debut	– 1-8 ani, maxim 3-5 ani
Tipuri de crize	– crize polimorfe, tonice (obligatoriu), atonice, mioclonice, absențe atipice (început și sfârșit gradat); pot cauza căderi bruscă
EEG	– vârf-undă lentă 1-1,3 c/s (sub 3 c/s) de lungă durată (fig. 17.91)
Etiologie	– criptogenică și simptomatică
Tratament	– valproat, lamotrigine, vigabatrin, carbamazepin, benzodiazepine, corticoterapie, imunoglobuline și tratament chirurgical (calosotomie)
Prognostic	– prost; crizele se reduc treptat, dar persistă retardul psihomotor
Alte trăsături	– 20% din cazuri sunt precedate de sindrom West – epilepsia mioclono-astatică descrisă de Doose, în care crizele mioclonice, atone, tonice sau clonice care se produc la copii anterior normali ar putea fi o variantă a sindromului Lennox-Gastaut; tratament similar

TABELUL 17.XXVIII

ABSENȚELE TIPICE ALE COPILĂRIEI
(cunoscute ca petit mal, termen care este bine să fie eliminat)

Prevalență	– comună, peste 5% din toate epilepsiile copilăriei
Debut	– 3-12 ani, maxim 6-7 ani
Tipul crizelor	– absențe cu început și sfârșit brusc, de pierdere a contactului cu mediul, cu durată de 5-15 s și cu frecvență de 10-200 /zi, adesea asociate cu clonii ale pleoapelor, automatisme gestuale simple, scurtă emisie urinară, scurtă și ușoară diminuare a tonusului postural, modificarea respirației, midriază
EEG	– paroxisme de complex vârf-undă de 3 c/s, cu debut și sfârșit brusc pe un traseu de fond normal (fig. 17.92)
Etiologie	– idiopatică
Tratament	– valproat, ethosuximid, lamotrigine (nu carbamazepină)
Prognostic	– variabil; crizele se remit în 75% din cazuri, dar 40% din cazuri fac crize tonico-clonice generalizate în adolescență; aproximativ 30% au dificultăți cognitive ușoare
Alte trăsături	– raport b:f = 1:2 – hiperventilația induce absența, ceea ce constituie un test diagnostic – epilepsia cu absențe mioclonice apare în special la băieți de vârstă 1-12 ani, cu aspect de absențe asociate cu crize generalizate mioclonice; EEG este similar cu cel din epilepsia absență, dar tratamentul cu valproat și ethosuximidă (de obicei combinat) este mai puțin eficient; în schimb, lamotrigine poate avea efect bun. În general, dezvoltarea psihomotorie suferă

TABELUL 17.XXIX

EPILEPSIA MIOCLONICĂ JUVENILĂ
(sindromul Janz)

Prevalență	– este cel mai comun sindrom epileptic în adolescență, dar de foarte multe ori nerecunoscut
Debut	– 10-18 ani sau chiar mai târziu
Tipul crizelor	– mioclonii bilaterale singulare sau multiple; predomină la membrele superioare, dar pot antrena cădere, adesea legate de trezire, oboseală, deprivare de somn, vizionare TV. Se asociază cu crize generalizate în 90% din cazuri, cu absențe în 10-30% din cazuri
EEG	– normal sau scurte descărcări generalizate de complexe vârf-undă sau polivârf-undă neregulate peste 3 c/s; în 70-80% din cazuri există o marcată fotosensibilitate (fig. 17.93)
Etiologie	– idiopatică (genetică)
Tratament	– valproat, lamotrigine
Prognostic	– bun, răspuns foarte bun la valproat, dar în 80-90% din cazuri crizele reapar la oprirea tratamentului (mare farmacodependență)
Alte trăsături	– antecedente heredocolaterale de epilepsie foarte frecvente; gena asociată este considerată a fi situată pe cromozomul 6

TABELUL 17.XXX

EPILEPSIA PARȚIALĂ CU VÂRFURI CENTROTEMPORALE (rolandică)

Prevalență	– cea mai frecventă epilepsie parțială a copilăriei (10-15% din toate epilepsiile copilului)
Vârsta de debut	– 3-13 ani (frecvență maximă 7-9 ani)
Tipuri de crize	– parțiale, senzitivo-motorii, cu debut cu „aură" (parestezii unilaterale), urmate de convulsii tonice și/sau clonice care cuprind treptat limba, buzele, obrazul, laringele, faringele, uneori brațul sau chiar tot corpul. Se produce marcată hipersalivație. Conștiența poate fi păstrată
EEG	– vârfuri centrotemporale uni- sau bilaterale, foarte activate de somn
Etiologia	– idiopatică (poate fi genetică)
Tratament	– fără, carbamazepină sau valproat
Prognostic	– excelent; crizele cedează spontan de obicei spre pubertate, deși inițial pot fi frecvente

• **Epilepsia cu absențe juvenile.** Este similară cu epilepsia absență a copilului, dar cu debut mai tardiv (10-17 ani); frecvența maximă 12-14 ani. Absențele apar mai puțin frecvent în descărcările EEG, sunt ceva mai rapide (3,5-4 c/s), se asociază mai frecvent cu crize tonico-clonice generalizate de trezire și cu crize mioclonice. Tratamentul este același ca în absențele copilului. Prognosticul nu este atât de favorabil.

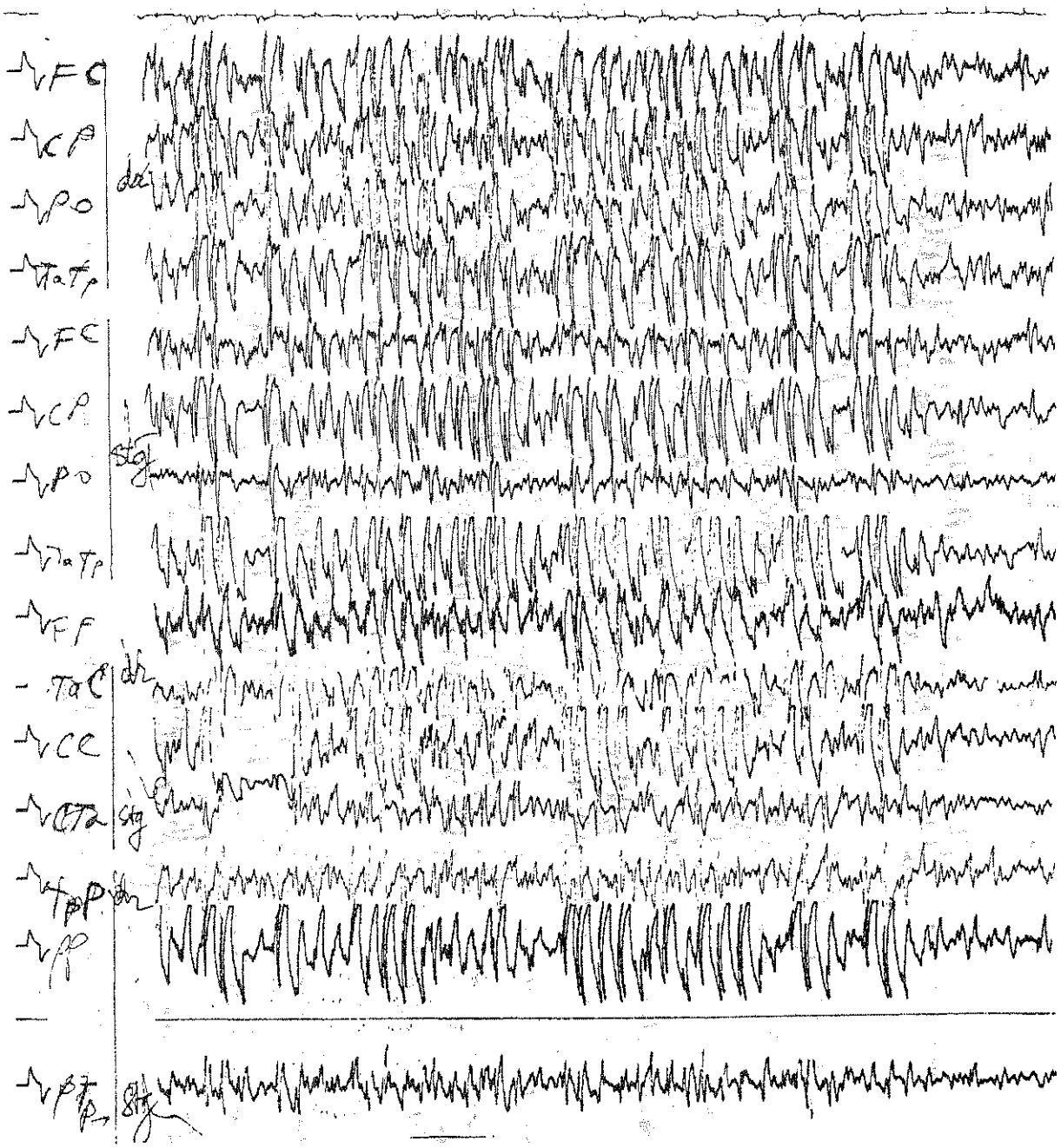


Fig. 17.91 – Sindrom Lennox-Gastaut. Aspect electroencefalografic la un copil de 4 ani şi 6 luni. (Colecţia S. Măgureanu, Clinica Neuropediatrie, Spitalul Al. Obregia, Bucureşti.)

• **Epilepsia grand mal de trezire** (cu crize tonico-clonice generalizate la trezire). Este prezentată în tabelul 17.XXXI.

• **Statusul epileptic. Definiţie:** starea de rău epileptic (status epilepticus) este definită ca şi o condiţie patologică de urgenţă apărută după o serie de crize

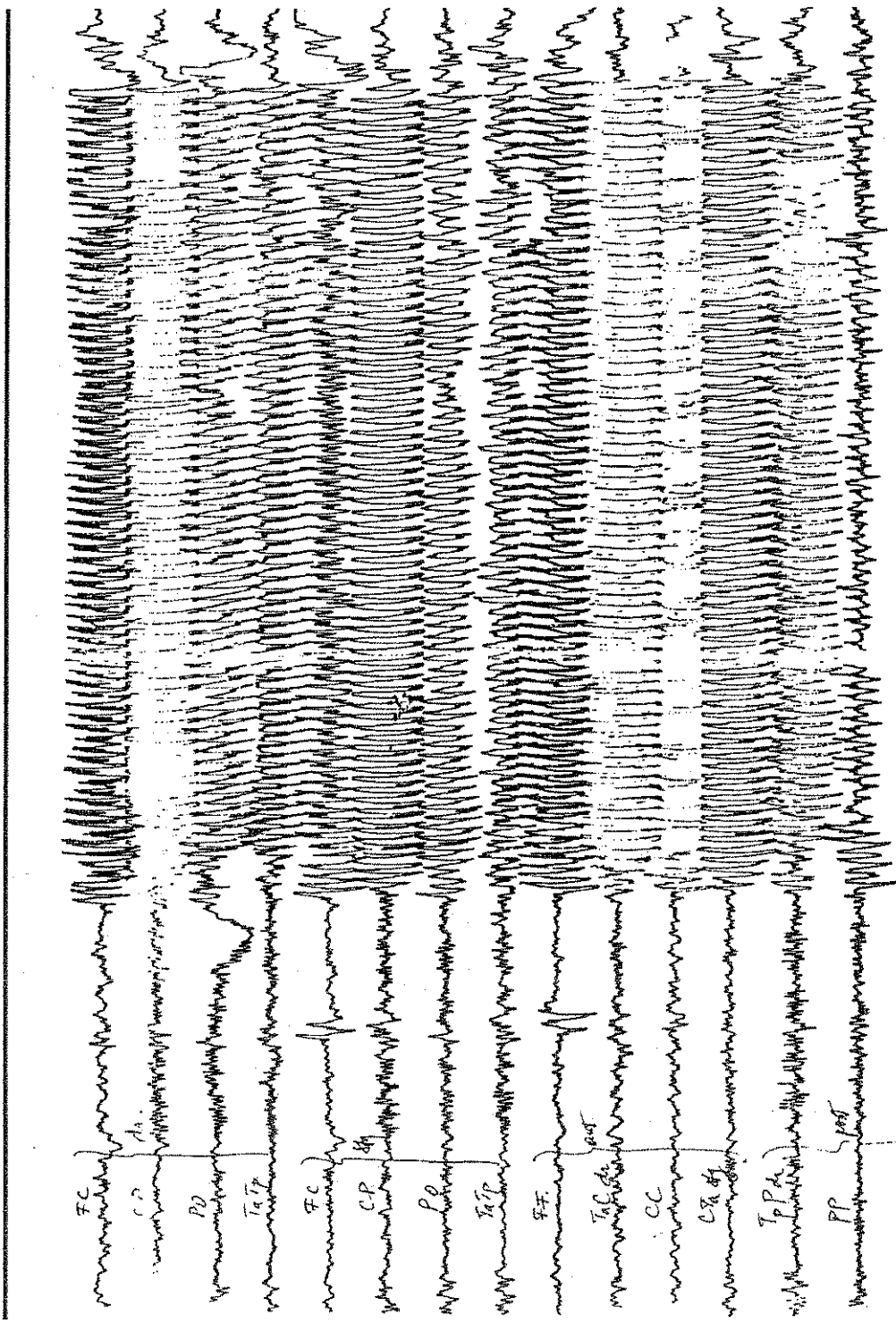


Fig. 17.92. – Absenţe tipice. Aspect electroencefalografic la un copil de 9 ani. (Colecţia S. Măgureanu, Clinica Neuropediatrie, Spitalul Al. Obregia, Bucureşti.)

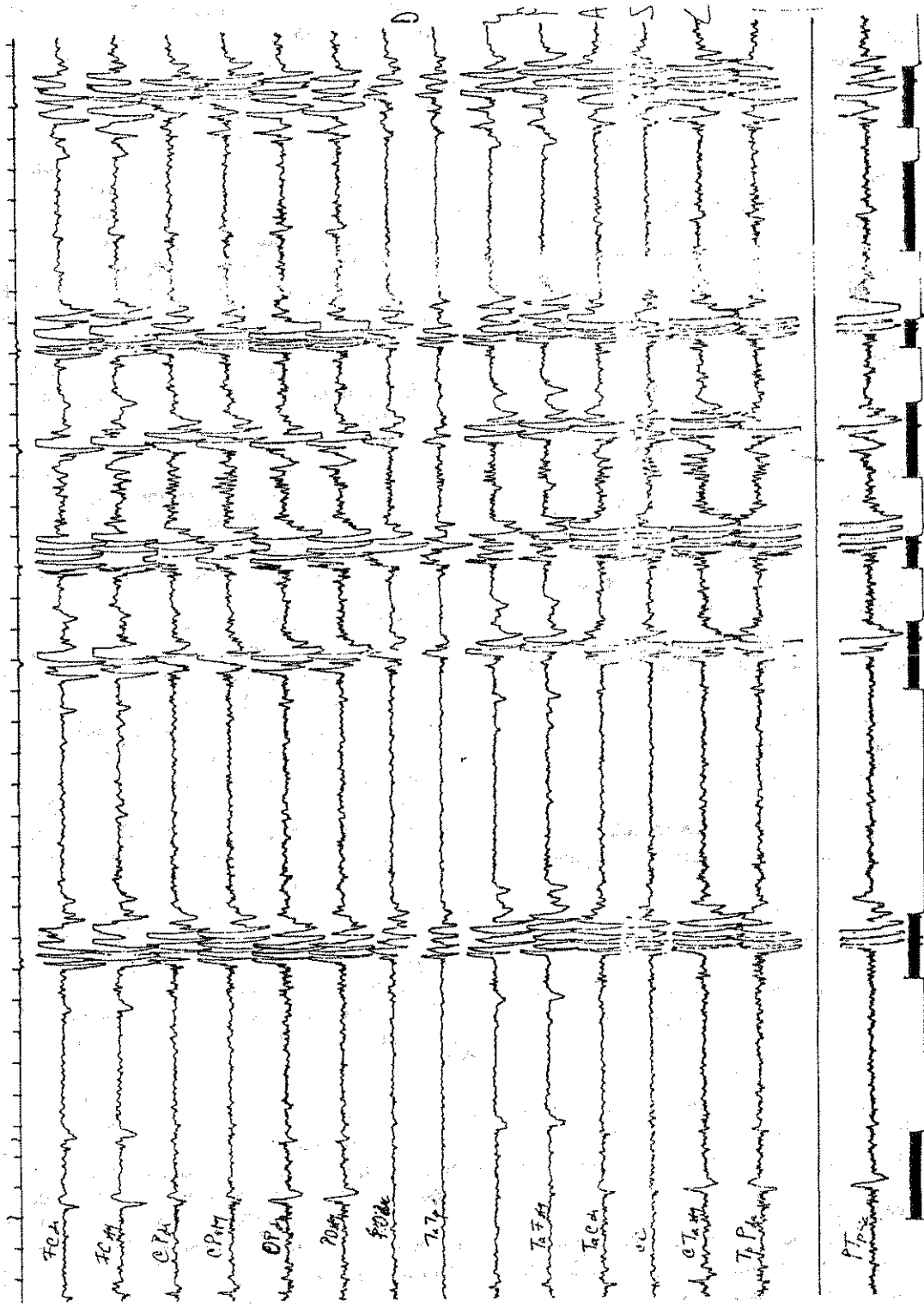


Fig. 17.93. – Epilepsie mioclonică juvenilă. Aspect electroencefalografic la o pacientă de 15 ani. (Colecția S. Măgureanu, Clinica Neuropediatrie, Spitalul Al. Obregia, București.)

TABELUL 17.XXXI

EPILEPSIA GRAND MAL DE TREZIRE
(cu crize tonico-clonice generalizate la trezire)

Prevalenţă	– rară: 1-5% din toţi copiii cu epilepsie
Vârsta de debut	– 6-20 ani, cu frecvenţă maximă 11-15 ani
Tipul crizelor	– tonico-clonice generalizate după trezire sau în perioadele de relaxare; se pot asocia frecvent crize mioclonice şi absenţe
EEG	– descărcări de complexe vârf-undă generalizate
Etiologie	– idiopatică
Tratament	– valproat, carbamazepin:, lamotrigine, fenobarbital
Prognostic	– bun, crizele răspund bine la tratament dar reapar la întreruperea tratamentului

succesive fără reluarea conştienţei între crize sau printr-o activitate epileptică continuă cu durată de peste 30 minute.

Statusul epileptic (SE) se poate produce la un epileptic cunoscut, să inaugureze o epilepsie (în 50% din cazuri) sau poate fi simptomatic unei afecţiuni cerebrale acute. SE poate surveni la orice vârstă, mai frecvent la copii şi bătrâni.

Etiologie: *cauze:*

– întreruperea bruscă a tratamentului antiepileptic;
– epilepsie dezechilibrată;
– consum de alcool;
– afecţiuni intercurente;
– privare de somn;
– toxice exogene (antidepresive triciclice, neuroleptice, intoxicaţii cu oxid de carbon şi organofosforice);
– anoxie cerebrală acută;
– afecţiuni metabolice ale sistemului nervos central;
– dezechilibrul homeostaziei hidroelecrolitice (hiponatremie, hipocalcemie, hipokaliemie, hipernatremie);
– hipoglicemie, hiperglicemie;
– leziuni cerebrale acute (traumatism cranian, accident vascular cerebral hemoragic, ischemic);
– afecţiuni infecţioase (meningoencefalită, abces cerebral);
– tumori cerebrale.

SE poate antrena două tipuri de consecinţe:

1. sechele neurologice, uneori definitive, în special în hipocamp, cerebel şi cortex datorită leziunilor neurologice anoxic-ischemice ireversibile atunci când crizele durează peste 90 minute;

2. consecinţe somatice: renale, hepatice, cardiace, edem cerebral şi în ultimă instanţă moarte (sub 4%) prin colaps cardiorespirator.

Aspectul clinic al SE este heterogen; pot exista atâtea variante de status, câte crize epileptice sunt. Poate să apară din orice tip de criză, dar cel mai frecvent este de tipul crizelor tonico-clonice generalizate. Există şi status-absenţă, evidenţiat sub aspectul unei stări confuzionale. Diagnosticul va fi facilitat în acest caz de aspectul înregistrat la EEG, de descărcări continue de complexe vârf-undă cu frecvenţa 3 c/s. Statusul epileptic parţial are o simptomatologie diferită după originea descărcărilor: cu descărcări motorii continue, stare confuzională, cu automatisme.

Diagnosticul de certitudine este dat de revenirea conştienţei concomitent cu dispariţia anomaliilor EEG după injecţia cu benzodiazepine. De obicei, la un epileptic cunoscut SE poate fi anunţat prin creşterea frecvenţei şi duratei crizelor, moment în care, dacă se intervine medicamentos, se poate opri intrarea în status.

Tratament: statusul epileptic constituie o urgenţă medicală şi neurologică. Pentru prevenirea secheleior şi a mortalităţii, tratamentul trebuie început cât mai repede posibil. Medicamentele trebuie administrate pe cale intravenoasă în doze suficiente. Se începe cu benzodiazepine (acţiune imediată) pe cale i.v. sau intrarectal – diazepam i.v./i.r. 0,4 mg/kg sau lorazepam i.v. sau i.r. 0,05-0,1 mg/kg. Dacă crizele continuă, doza se poate repeta. Dacă crizele nu se opresc, se asociază fenitoin (acţiune prelungită) i.v. 20 mg/kg, fără a depăşi 50 mg/min (Epanutin, Dilantin, Phenhidan). Dacă crizele durează peste 40 min se transferă în serviciul de terapie intensivă pentru intubaţie traheală şi ventilaţie asistată. Dacă crizele persistă peste 100 minute, se va face anestezie generală cu curarizare (de obicei Thiopental). Alte medicamente care pot avea o influenţă pozitivă asupra SE sunt: paraldehida (soluţie 5‰ – 1-3 ml/kg/h), lidocaina (5 mg/kg în bolus sau 3-14 mg/kg/h în perfuzie), clormetiazol (0,8% – 2-10 ml/kg/h în perfuzie) (Hemineurin), nesdonal (2,5-5 mg/kg i.v. lent) (atenţie disritmie), midazolam (0,15 mg/kg în bolus; 0,06-0,6 mg/kg/h perfuzie), clonazepam (0,25-0,5 mg sau 0,05 mg/kg în bolus). Se vor trata de asemenea factorii declanşatori. După ce SE este controlat, se va institui cât mai repede posibil tratament de întreţinere pe cale orală.

Prognostic. Trebuie privit din punct de vedere al persistenţei crizelor, al implicaţiilor cognitivo-comportamentale şi al mortalităţii. Într-un număr de cazuri, epilepsia dispare spontan, în medie după 10 ani de la debut. În general, remisiunea sub tratament survine în 50-80% din cazuri (Thomas, 1994).

Prognosticul defavorabil se constată în epilepsiile simptomatice lezionale (în special în crizele tonice şi atone), în comparaţie cu epilepsiile idiopatice (au evoluţie favorabilă, în special epilepsia parţială idiopatică şi epilepsia absentă a copilului). Existenţa statusurilor epileptice, debutul precoce, durata lungă a crizelor, asocierea cu deficit mintal şi neurologic, persistenţa anomaliilor EEG sub tratament sunt câţiva din factorii care influenţează negativ evoluţia epilepsiei. Crizele, odată survenite, au un risc de recurenţă apreciat în jur de 50-60%. În 1/3 din cazuri recurenţa se produce în primele luni de la debut şi în 90% din cazuri în primul an.

Prognosticul dezvoltării cognitive şi al adaptării sociale este şi el apreciat variabil în diferite studii. Inteligenţa poate rămâne neafectată, alteori se constată un deficit intelectual de diferite grade (uşor, mediu, sever, profund), care de obicei este cauzat de aceiaşi factori lezionali care sunt şi cauza epilepsiei. În alte cazuri, când epilepsia apare la un copil cu o dezvoltare psihică normală, se poate produce o deteriorare progresivă a intelectului şi comportamentului (în special în sindromul Lennox-Gastaut şi epilepsia progresivă mioclonică).

Tulburările de comportament apar în 9-65% din cazuri (Aicardi, 1994), dar dificultăţile de adaptare sunt frecvente.

Mortalitatea în epilepsii este şi ea diferit apreciată. Este crescută în primii 10 ani de la debut în epilepsiile care încep înaintea vârstei de 1 an, în epilepsia simptomatică şi în spasmele infantile. Moartea subită, deşi rară, are o incidenţă crescută la epileptici. Cu toate că se încearcă evidenţierea unor elemente predictive, particularităţile individuale fac această predicţie aproape imposibilă.

Trebuie ţinut cont şi de riscul teratogen al medicaţiei antiepileptice. Datele experimentale dovedesc că toate medicamentele antiepileptice pot induce malformaţii congenitale la copiii mamelor epileptice, aflate în tratament, riscul fiind în ordine descrescândă pentru: fenitoină (PHT), acid valproic şi sărurile sale (VPA), carbamazepină (CBZ), clonazepam (CZ), ethosuximid (ESM), riscul fiind mai redus la fenobarbital (PB). Teratogenitatea nu depinde numai de tipul medicamentului antiepileptic, ci şi de o serie de alţi factori, ca: factorii genetici, metabolici, deficitul de folat, modificarea răspunsului imunitar. Medicaţia în monoterapie produce mai rar malformaţii faţă de medicaţia în politerapie.

Malformaţiile constatate sunt diverse: cardiace, scheletice, urogenitale, dismorfii craniofaciale, fante palatine, malformaţii cerebrale.

Tratament. Scopul tratamentului este acela de a suprima crizele. Tratamentul epilepsiilor este etiologic şi simptomatic.

Tratamentul etiologic încearcă să înlăture cauzele epilepsiei. Ele pot fi medicale (corecarea unor tulburări metabolice, de exemplu lipsa vitaminei B_6 sau tratarea unui meningiom, tuberculom) şi chirurgical (extirparea unei noxe epileptogene de tipul unor tumori, abcese, chisturi, hematoame etc.).

Tratamentul simptomatic are ca scop frânarea mecanismelor de declanşare şi întreţinerea crizelor. El poate fi medicamentos (cel mai important) şi chirurgical (întrerupe căile de propagare a excitaţiilor primite de la focarul epileptic, ca, de exemplu, comisurotomie).

a. *Tratamentul medicamentos.* În aplicarea tratamentului antiepileptic trebuie respectate reguli pentru obţinerea eficienţei maxime în controlul crizelor:

1. Tratamentul se va institui numai în cazul în care diagnosticul de epilepsie este cert. Este preferabil a temporiza introducerea tratamentului până la siguranţa diagnosticului.

2. Tratamentul trebuie aplicat cât mai precoce de la debutul epilepsiei, deoarece repetarea crizelor contribuie la întărirea mecanismelor patologice declanşatoare.

3. Tratamentul va debuta întotdeauna printr-o monoterapie atunci când epilepsia se manifestă printr-un singur tip de crize sau prin mai multe tipuri, dar care sunt toate controlabile de acelaşi medicament (de exemplu, VPA este eficient pentru crizele tonico-clonice generalizate şi pentru crizele tip absenţă – petit mal). Se va trece la biterapie sau politerapie numai în cazul eşecului monoterapiei corect conduse.

4. Alegerea medicamentului va fi făcută în favoarea unuia cât mai puţin toxic, cu mai puţine efecte secundare asupra funcţiilor cognitive şi comportamentale, dar cât mai eficace. Acesta va fi ales în funcţie de tipul crizei (tabelul 17.XXXII).

TABELUL 17.XXXII

ALEGEREA MEDICAMENTELOR ANTIEPILEPTICE PENTRU TRATAMENTUL CRIZELOR EPILEPTICE

Tipul crizei	*Prima alegere*	*A doua alegere*	*Posibil de utilizat*	*Inutil*
Parţială				
Simplă	CBZ	PHT	Medicamente noi	PB, PRM, ESM
Complexă	CBZ	PHT	VPA sau medicamente noi	PB, PRM, ESM
Secundar generalizată	CBZ	PHT	VPA sau medicamente noi	PB, PRM, ESM
Generalizată				
Absenţă tipică	ESM	VPA	-	PB
Absenţă atipică	VPA	VPA+ESM	-	-
Mioclonică	VPA	PB	-	-
Tonică	VPA	PHT	-	-
Clonică	VPA	PHT	-	-
Tonico-clonică	VPA	PHT	PB	-
Atonă	VPA	PHT	-	-
Neclasificabilă	Variabil	Variabil	toate	nici unul
Psihogenă	Nici unul	Nici unul	nici unul	toate
Status epilepticus	PHT (adulţi) PB (copii)	DZP, paraldehidă, anestezie generală	LZ,MZ	nici unul

CBZ=carbamazepină; VPA=acid valproic şi valproat de sodiu; ESM=ethosuximid; PB=fenobarbital; PHT=fenitoin; LZ=lorazepam; MZ=midazolam; DZP=diazepam; PRM=primidonă.
Medicamente noi: LTG=lamotrigine; GBP=gabapentin; FBM=felbamat; topiramat; tiagabin; stiripentol; zonisamid; remacemid; levetiracetam.

5. Doza administrată va ţine seama de vârsta pacientului, de gravitatea procesului epileptic, de particularităţile metabolice ale medicamentului antiepileptic, de greutatea bolnavului, de stările fiziologice sau patologice ale pacientului (sarcină, insuficienţă renală sau hepatică).

6. Tratamentul trebuie introdus lent, progresiv, în 2-3 paliere de câte 2-7 zile pentru a evita efectele secundare. Aceasta se va face în cazurile în care frecvenţa crizelor este mai mică decât timpul necesar pentru realizarea concentraţiilor serice stabile, care diferă de la medicament la medicament (4-7 zile pentru CBZ, PRM, VPA; 15 zile pentru PHT şi 4 săptămâni pentru PB). Dacă după perioada de acumulare a medicamentului crizele continuă şi nu apar efecte adverse, se va creşte treptat doza zilnică până la dozele zilnice maxime, cu condiţia absenţei efectelor adverse. Avantajul acestei metode este evitarea efectelor secundare, dar are dezavantajul timpului mai îndelungat necesar pentru controlul crizelor. Administrarea rapidă a medicamentului se foloseşte în cazurile în care frecvenţa crizelor este mai mare decât intervalul de timp necesar pentru realizarea concentraţiilor serice stabile. În aceste cazuri se începe cu doza zilnică maximă (tabelul 17.XXXIII).

7. Ulterior, doza se poate reduce în funcţie de controlul crizelor şi al efectelor secundare până la limita care asigură controlul complet al crizelor. În caz de ineficienţă se impune înlocuirea monomedicaţiei respective cu altă monomedicaţie sau se trece la bi- sau politerapie. Avantajul acestei metode constă în efectul rapid al medicamentului, în timp ce dezavantajul constă în apariţia mai frecventă a efectelor secundare trecătoare sau chiar persistente.

8. Numărul de prize zilnice depinde de farmacocinetica fiecărui medicament antiepileptic. Astfel, medicamentele antiepileptice care se acumulează rapid pot fi administrate într-o singură priză, deoarece concentraţia lor serică este constantă după acumulare (PB, PHT, ESM), în timp ce medicamentele cu eliminare rapidă, deci cu acumulare mică se vor administra fracţionat în 3-4 prize zilnice la interval de 6-8 ore (CBZ, VPA, DZP, CZ). În ultimul timp însă sunt accesibile preparatele cu eliberare prelungită (chrono), care se pot administra în doză unică zilnică, evită variaţiile serice şi facilitează complianţa pacientului (CBZ – Neurotop Gerot, VPA – Depakine Chrono Sanofi, Orfiril Desitin).

9. Trebuie luate în seamă interacţiunile medicamentoase ce produc reciproc modificări în metabolismul lor, necesitând corectarea dozelor. Astfel, fenitoina (PHT), fenobarbitalul (PB) şi carbamazepina (CBZ) sunt inductori enzimatici care accelerează metabolismul altor medicamente. Dimpotrivă, val-

TABELUL 17.XXXIII

DATE CLINICOFARMACOLOGICE PRIVIND MAE (medicamentele antiepileptice) DE ORDINUL I (selective)

Denumirea generică (DCI)	*Denumiri comerciale în România (cantitate pe component sau capsulă)*	*Domeniul dozelor zilnice terapeutice (mg/kg corp)*	*Domeniul concentraţiilor serice terapeutice*		*Domeniul concentraţiilor serice toxice, µg/ml*	*Timp de înjumătăţire a concentraţiei serice*	*Nr. de fracţionări ale dozei zilnice*	*Timp de realizare a acumulării (concentraţiei constante)*
			µg/ml	*µmol/l*				
Fenobarbital	Fenobarbital (15 sau 100 mg)	3-6	10-40	43-172	Peste 40	2-6 zile	1-2	2-4 săptămâni
Primidon	Primidon (250 mg)	10-25	5-15	23-69		3-19 ore	2-3	4 zile
Carbamazepin	Tegretol, Timonil, Stazepin, Neurotop, Finlepsin (200 mg)	10-20	4-9	17-38	Peste 9	8-21-46 ore	3-4	2-4 zile
Difenilhidantoin	Fenitoin (100 mg)	5-9	10-25	40-100	Peste 20	5-19-120 ore	1-3	5-10-15 zile
Acid valproic sau valproat de sodiu	Convulex, Depakine, Ergenyl, Orfiril (150, 200, 300, 500 mg)	10-30	60-100?	416-693?		7-15-19 ore	3-4	4-5 zile
Ethosuximid	Suxilep, Petinimid (250 mg)	20-30	40-80	283-566	Peste 100	30 ore (copii) 60 ore (adulţi)	2-4	4-8 zile
Clonazepam	Rivotril, Antelepsin (0,25; 0,5; 1; 2 mg)	(2-8)	0,03-0,12	0,095-0,38		20-40 ore	1-3	4-8 zile
Nitrazepam	Nitrazepam (2,5 mg)	0,15-2				6-25 ore	3-4	Nu se acumulează
Trimetadion	Trepal (150 mg)	10-25	(700 DMD[1])	(5400 DMD[1])		14-16 ore (12 zile DMD)[1]	2-3	

proatul (VPA) este un inhibitor enzimatic care în politerapie face să crească nivelul sanguin al altor medicamente antiepileptice.

10. Evaluarea eficienţei terapeutice trebuie să ţină seama de perioada de acumulare a medicamentului.

11. *Supravegherea eficienţei tratamentului medicamentos este în primul rând clinică, criteriul de eficacitate fiind absenţa crizelor.*

12. Este bine să se facă monitorizarea serică a drogului pentru verificarea complianţei şi interacţiunilor medicamentoase şi pentru corecţia tratamentului (în special la PHT, CBZ şi eventual PB).

13. Sunt obligatorii examinările periodice clinice, EEG şi de laborator pentru depistarea precoce şi corecţia efectelor secundare care impun uneori fie abandonarea medicamentului, fie corectarea dozei. Unele efecte secundare pot fi ireversibile (ca, de exemplu, atrofia cerebeloasă şi hipertrofia gingivală în cazul PHT).

14. *Tratamentul trebuie menţinut zilnic o perioadă de 2-3-5-10 ani sau toată viaţa depinzând de forma clinică, de exemplu în epilepsia mioclonică juvenilă, care este cea mai farmacodependentă formă de epilepsie.*

15. Suprimarea tratamentului în epilepsie implică atât un risc, cât şi un avantaj. Riscul major constă în creşterea frecvenţei crizelor şi în apariţia unei stări de rău epileptic, iar avantajul constă în eliminarea toxicităţii tratamentului (medicamentul ideal nefiind încă sintetizat) şi a handicapului psihologic creat prin obligativitatea unei medicaţii de lungă durată. *Suprimarea completă a tratamentului se va face la pacienţii stabilizaţi după 2-3-5 ani de control al crizelor, în acord cu familia şi cu pacientul.* Descreşterea posologiei în vederea scoaterii medicaţiei se va face în mod progresiv în 6-18 luni, prin scăderea cu 25% din doză la fiecare 6 luni. Se recomandă ca în perioada reducerii dozei pacientul să evite factorii care pot redeclanşa criza. Reapariţia paroxismelor EEG subclinice în cursul reducerii tratamentului impun amânarea etapei următoare şi reevaluarea cazului. Dacă reapare chiar o criză se

poate creşte tratamentul din nou la o doză anterioară. În cazul bolnavului cu epilepsie rezistentă şi tratament în regim politerapic, de multe ori suprimarea unui medicament şi simplificarea formulei terapeutice duc atât la reducerea efectelor secundare, cât şi la reducerea frecvenţei crizelor.

În afara tratamentului medicamentos cu droguri antiepileptice şi-au dovedit un grad de eficacitate corticoizii şi *gamaglobulinele* umane, utile în unele forme ca sindromul West sau sindromul Lennox-Gastaut.

b. *Tratamentul chirurgical* se va lua în discuţie în caz de rezistenţă la toate combinaţiile terapeutice antiepileptice. Tratamentul chirurgical este în plină dezvoltare. El constă în:

– *intervenţii paliative* care încearcă să amelioreze frecvenţa crizelor fără să vindece epilepsia, dar împiedicând propagarea crizei. Se pot realiza:

• calosotomii, indicate în epilepsii generalizate simptomatice grave cu căderi frecvente;

• hemisferectomii, indicate în unele epilepsii grave cu hemiplegie cerebrală infantilă, malformaţii, boala Sturge Weber;

– *intervenţii curative* care încearcă să extirpe leziunea şi ţesutul epileptic perifocal în epilepsiile parţiale rebele la tratament medical cu o evoluţie de cel puţin 2 ani, cu un focar epileptogen situat într-o zonă cerebrală a cărei exereză nu provoacă deficit neurologic sau neuropsihic semnificativ. Decizia tratamentului chirurgical trebuie făcută judicios, în acord cu familia şi în condiţiile posibilităţilor moderne de identificare a topografiei focarului epileptogen depistat prin înregistrări EEG cu electrozi de profunzime, prin imagistică funcţională (PET, SPECT).

Nu trebuie neglijat nici *aspectul psihosocial* în vederea dedramatizării acestei boli atât de rău acceptată de familie şi societate, epilepsia fiind considerată o boală socialmente handicapantă. Medicul trebuie să aibă în vedere şi sprijinirea psihologică, pedagogică şi socială a bolnavului cu epilepsie. Pentru realizarea integrării sociale este nevoie de participarea unei întregi echipe multidisciplinare (psiholog, pedagog, asistent social). Familiei şi bolnavului trebuie să li se furnizeze cunoştinţe despre boală, despre modul ei de producere şi prognosticul ei pentru a se stabili o relaţie eficientă de comunicare între medic şi pacient. Desigur, toate măsurile care urmăresc integrarea optimă a bolnavului epileptic trebuie să ţină seama de gravitatea epilepsiei şi a handicapului asociat intelectual sau/şi neurologic. În vederea integrării optime în societate, se porneşte de la ideea că epilepticul trebuie să ducă o viaţă cât mai apropiată de cea normală, iar interdicţiile impuse nu trebuie concepute ca absolute, ci mai degrabă ca nişte recomandări.

Igiena de viaţă a epilepticului va ţine cont în principal de: acoperirea nevoilor de somn, factor esenţial pentru evitarea crizelor (sunt necesare 8 ore de somn la ore relativ fixe). Alimentaţia nu prevede restricţii deosebite, dar abuzul de alimente excitante (cafea, ceai) este interzis, ca de altfel consumul băuturilor alcoolice.

Televiziunea, jocurile electronice şi discotecile cu orgă de lumini sunt de evitat în special în cazul epilepsiilor fotosensibile sau se impun unele precauţii, ca, de exemplu, distanţa de 2 metri de la ecran, ocluzia monoculară în caz de dereglare a imaginii TV, purtarea ochelarilor de soare, camera bine luminată.

Sportul contribuie la echilibrarea epilepsiei şi la o mai bună integrare socială. Se recomandă însă a se evita sporturile care implică eforturi mari şi se vor prefera sporturi mai ponderate (mers pe jos, tenis etc). Sportul individual se preferă celui colectiv. Se evită activităţi sportive care ar putea pune în joc viaţa în caz de criză (plonjări submarine, alpinism, sporturi aeriene, echitaţie, automobilism, motociclism). Se evită înotul neînsoţit. Se evită activitatea sportivă competiţională, stresul provocat de ea putând facilita crizele.

Vaccinările curente (BCG, antipolio, antitetanic, antidifteric, antirujeolic, antirubeolic) sunt permise cu condiţia ca în momentul vaccinării copilul să fie afebril, iar crizele să fie controlate pe o perioadă de peste 6 luni. *Vaccinurile antivariolic şi antipertussis sunt formal contraindicate la copilul cu leziuni cerebrale.* În aceste cazuri, după unii autori, imunizarea se va efectua după vârsta de 1 an sau se va renunţa la ea. După alţii însă, boala convulsivă acută nu constituie un impediment pentru amânarea sau omiterea imunizării antipertussis, deoarece însăşi tusea convulsivă poate antrena o encefalopatie cu epilepsie şi deteriorare intelectuală. Este recunoscut însă faptul că febra care rezultă după vaccinare poate provoca convulsii febrile la copiii predispuşi.

Şcolarizarea este indicată, fiind orientată după capacitatea intelectuală şi după tulburările de conduită (şcoala normală, şcoala specială sau instituţii speciale pentru persoane cu handicap).

Sexualitatea este în general normală. În caz de scădere a libidoului, aceasta poate fi atribuită supradozării medicamentoase şi problemelor psihologice.

Căsătoria este posibilă, ea fiind mai rară în cazul epilepsiilor simptomatice cu debut precoce datorită crizelor rezistente şi a handicapului neurologic şi/sau mental, de obicei acompaniator. Teoretic nu există alte motive care să contraindice mariajul dacă partenerii o doresc şi chiar satisfacţia emoţională în urma căsătoriei poate ajuta la stabilizarea multor pacienţi.

Sarcina ridică probleme complexe, relaţia cu epilepsia fiind încă incertă. În principiu sarcina este posibilă la femeia epileptică, dar ea poate avea implicaţii atât asupra mamei (posibil creşterea frecvenţei crizelor), cât şi asupra produsului de concepţie (în special malformaţii). Alăptarea la sân în general nu pune probleme (afară de o eventuală sedare a nou-născutului), de aceea ea trebuie încurajată.

Sfatul genetic trebuie luat în considerare deoarece riscul genetic există pentru toate formele de epilepsie (mai mare pentru formele idiopatice, dar prezent în mai mică măsură pentru formele criptogenice şi simptomatice). Se ştie că unirea a două persoane cu epilepsie generalizată idiopatică are un risc de epilepsie de 25% pentru viitorii copii. Riscul genetic pentru epilepsie pentru leziuni structurale ale SNC, deşi există, nu diferă semnificativ de cel din populaţia generală (Jallou P., 1984 cf. Thomas).

În ceea ce priveşte intervenţiile chirurgicale, ele pot fi practicate fără risc la bolnavul controlat terapeutic, cu condiţia de a fi anunţat în prealabil chirurgul şi de a continua administrarea de medicamente antiepileptice pe cale parenterală atâta timp cât aportul oral este interzis chirurgical.

Permisul de conducere auto depinde de legislaţia fiecărei ţări. Unele ţări emit o interdicţie absolută bolnavilor cu epilepsie de a obţine permis de conducere. În practică este bine să se individualizeze fiecare caz. Dacă solicitantul este normal neurologic şi psihic, dacă este indemn de crize fără tratament şi de modificări EEG pe o perioadă de câţiva ani ar putea în principiu beneficia de aviz favorabil (este cazul epilepsiei parţiale benigne şi al absenţelor petit mal).

Serviciul militar: în general epilepsia este un motiv de reformă, dar pacienţii fără crize, fără tratament şi fără modificări EEG în ultimii 3 ani pot fi luaţi în discuţie şi pot fi acceptaţi în stagiu militar, mai ales dacă doresc.

Orientarea profesională se va face tot cu dezvoltarea capacităţii intelectuale şi a trăsăturilor de personalitate, deoarece acestea din urmă sunt de multe ori caracterizate prin minuţiozitate, „adezivitate", „vâscozitate"; se indică meserii ca: bibliotecar, secretar, învăţător, preot, om al legii; desigur, şi alte profesiuni pot fi urmate, exceptând cele care implică: controlul unui vehicul, al unei maşini, munca la înălţime sau cele care ar putea pune în pericol viaţa sau care implică siguranţa altora (poliţist, pompier, gardian). Pentru cei cu epilepsii necontrolate sau cu handicap fizic şi/sau psihic se indică ateliere de muncă protejate care pot asista eventuale crize. Trebuie de asemenea revizuită opinia după care bolnavul cu epilepsie trebuie izolat ca având o boală incurabilă şi luptat pentru o cât mai bună inserţie socio-profesională a acelui procent de aproximativ 80% din epileptici care obţin remisiune.

Bibliografie selectivă

AICARDI J.: Epilepsy in Children, ed. a 2-a. Raven Press, New York, 1994.

APPELTON R., GIBBS J.: Epilepsy in childhood and adolescence. Martin Dunitz, 1995.

ARSENI C., POPOVICIU L.: Epilepsiile. Edit. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1984.

BALDY-MONLINIER: Epilepsies en Questions. John Libbay, 1997.

BARAM T.Z., MITCHELL W.G., TOURNAY A., SNEAD O.C., HANSON R.A., HORTON E.J.: High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. Pediatrics 1996; 97(3):375-9.

BERG A.T., DAREFSKY A.S., HOLFORD T.R., SHINNAR S.: Seizures with fever after unprovoked seizures: an analysis in children followed from the time of a first febrile seizure. Epilepsia 1998; 39(1):77-80.

CHARLES C.T., SPRINFIELD I.L.: Comprehensive management of epilepsy in infancy, childhood and adolescence. Samuel Livingstone, 1972.

COCKERELL O.C., SHARVAN S.D.: Epilepsy, current concepts. Current Medical Literature Ltd., London, 1996.

DREIFUSS F.E., ROSMAN N.P., CLOYD J.C., PELLOCK J.M., KUZNIECKY R.I., LO W.D., MATSUO F., SHARP G.B., CONRY J.A., BERGEN D.C., BELL W.E.: A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. New Engl. J. Med. 1998; 25;338(26):1869-75.

DULAC O., CHUGANI H.T., DALLA BERNARDINA B.: Infantile spasms and West Syndrome. W.B. Saunders, 1995.

ENGEL Jr., PEDLEY T.A.: Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Lippincott, Raven Press, Philadelphia, 1997.

MOSHE S.L.: Epileptogenesis and the immature brain. Epilepsia 1989; 28: 3-15.
ROGER J., BUREAU M., DRAVET C.H., DREIFUSS E., PERRET A., WOLF P.: Les syndromes épileptique de l'enfant et de l'adolescent, ed. a 2-a. John Libbay, 1992.
ROGOZEA R., MĂGUREANU SANDA., CONSTANTIN D.: Actualităţi în epilepsie. Edit. Tehnică, 1998.
SUZUKI Y., NAGAI T., ONO J., IMAI K., OTANI K., TAGAWA T., ABE J., SHIOMI M., OKADA S.: Zonisamide monotherapy in newly diagnosed infantile spasms. Epilepsia 1997; 38(9):1035-8.
TAKUMA Y.: ACTH therapy for infantile spasms: a combination therapy with high-dose pyridoxal phosphate and low-dose ACTH. Epilepsia 1998; 39(Suppl. 5):42-5.
THOMAS P., GENTON P.: Épilepsies. Masson, Paris, 1993.
WOLF P.: Epileptic Seizures and Syndromes. John Libbay, London, 1994.
YAMAMOTO H., ASOH M., MURAKAMI H., KAMIYAMA N., OHTA C.: Liposteroid (dexamethasone palmitate) therapy for West syndrome: a comparative study with ACTH therapy. Pediatr. Neurol. 1998; 18(5):415-9.

CONVULSII FEBRILE (CF)

Sanda Măgureanu

Definiţie. Convulsiile febrile sunt crize de tip epileptic care se produc în asociere cu febra, dar în absenţa unei infecţii a sistemului nervos (meningite, encefalite), în perioada de vârstă cuprinsă între 3 luni şi 5 ani. Ele sunt cea mai frecventă cauză de convulsii la sugar.

Aproximativ 2-7% dintre copiii sub 5 ani fac cel puţin o dată o convulsie febrilă, procentele sunt diferit apreciate în diferitele părţi ale globului. Frecvenţa maximă a convulsiilor febrile se situează între 1 an şi 6 luni-2 ani şi 6 luni şi este mai mare la băieţi.

Etiopatogenie. Este insuficient cunoscută. În principal, în determinarea excitabilităţii corticale sunt implicaţi 3 factori:

1. Febra.
2. Vârsta.
3. Factorii ereditari,

fără să se cunoască clar explicaţia de ce CF se produc numai la o anumită vârstă şi nici mecanismul intim prin care febra induce crizele, nici rolul exact al eredităţii.

1. *Febra:* majoritatea CF apar la creşterea bruscă a temperaturii, cauzată în general de infecţii banale bacteriene sau virale, de obicei de infecţii ale căilor respiratorii superioare (amigdalite, faringite, laringite, bronşite, bronşiolite etc.), otite, cel mai frecvent fiind implicate: adenovirusurile, virusul sincitial respirator, ECHO, Coxsackie, Influenza. Dintre bolile eruptive, cel mai frecvent responsabile de CF sunt rujeola şi exantemul subit în faza de invazie. Infecţiile urinare şi gastroenteritele sunt mai rar cauză de CF. De fapt toate bolile infecţioase ale micii copilării pot fi însoţite de CF. Ele apar mai frecvent când temperatura creşte rapid; uneori pot apărea chiar ca primă manifestare a bolii febrile sau în primele zile ale sale. În general, temperatura depăşeşte 39,5°C, dar aproximativ 25% din CF sunt declanşate de temperaturi de 38-39°C. Dacă CF se repetă, ea nu este declanşată obligatoriu de acelaşi grad de febră.

2. *Vârsta* este factorul cel mai important. CF apar rar sub 6 luni şi după 4-5 ani şi au frecvenţa cea mai mare între 1,5-2 ani. S-a încercat să se explice apariţia CF la această vârstă prin faptul că după perioada de nou-născut, când creierul este mai curând „inhibat", devine pe parcurs tot mai excitabil şi deci tot mai susceptibil. După vârsta de 5 ani CF scad mult în frecvenţă sau chiar încetează. Aceasta s-ar datora diminuării susceptibilităţii la convulsii prin maturarea cerebrală şi prin diminuarea frecvenţei bolilor infecţioase, iar febra care le însoţeşte este mai puţin ridicată la aceste vârste.

3. *Factorii genetici* sunt foarte importanţi în exprimarea CF. Majoritatea studiilor familiale consideră că susceptibilitatea la CF se transmite cel mai adesea autozomal dominant, cu o penetranţă incompletă şi o expresivitate legată de vârstă. Studiile efectuate pe gemeni monozigoţi au arătat o rată de concordanţă de 80-100% faţă de dizigoţi, la care rata este similară cu cea a celorlalţi fraţi, iar un istoric familial cu crize epileptice de diferite tipuri a fost găsit în 10-50% din cazuri. Variabilitatea cifrelor publicate ţine de criteriile de selecţie şi de faptul că studiile sunt cel mai adesea retrospective. Se pare că istoricul familial pozitiv se situează în jur de 33%. Riscul pentru fraţii mai mici ai unui copil cu CF de a prezenta CF este de 10-20%, dar el creşte dacă părinţii au avut CF. De asemenea, riscul pentru epilepsie este mai mare la fraţii copiilor care au avut CF.

Mai recent (Wallace, 1998) s-a incriminat gena pentru CF pe cromozomul 19, iar alte studii au identificat o altă genă pe cromozomul 8q 13-21. La probantul cu o singură CF ar exista un singur locus

major, ceea ce ar explica relaţia între CF şi creşterea incidenţei epilepsiei în familia copilului cu CF (4-10%). În unele cazuri este posibil un mecanism poligenic, mai ales la copiii care au o singură CF.

Modelul exact al eredităţii este încă insuficient clarificat. De altfel, factorii genetici sunt implicaţi în determinarea pragului convulsivant atât în CF, cât şi în convulsiile afebrile.

În concluzie, din punct de vedere patogenic, *CF este considerată un răspuns la o febră mare instalată brusc, la un copil predispus genetic, în perioada de vârstă în care pragul convulsivant al creierului imatur este scăzut.*

Aspecte clinice. În general CF iau aspectul unor crize motorii bilaterale, de obicei clonice, tonico-clonice, mai rar tonice sau hipotone şi niciodată mioclonice, cu aspect de spasme sau crize neconvulsive tip absenţe. Majoritatea crizelor durează mai puţin de 5-6 minute şi numai aproximativ 8% durează peste 15 minute.

Clasificare:

1. *CF simple:*
   - sunt cele mai frecvente (95% din CF);
   - de obicei apar între 6 luni şi 5 ani;
   - sunt de obicei unice în 24 ore;
   - au o durată redusă (sub 15 minute);
   - sunt bilaterale de obicei, de tip convulsii tonico-clonice generalizate, sau numai clonice sau hipotone;
   - apar la copii anterior normali, fără anomalii la examenul neurologic şi fără retard psihomotor;
   - apar la creşterea bruscă a temperaturii peste 38,5°C;
   - nu sunt urmate de deficit postcritic.
2. *CF complexe (complicate)* – oricare dintre criteriile:
   - sunt mai rare (4-5% dintre CF);
   - apar de obicei înainte de vârsta de 1 an;
   - se repetă de obicei în decursul unei zile;
   - au o durată mai mare de 15 minute;
   - sunt de obicei unilaterale;
   - apar la copii cu dezvoltare psihomotorie anormală anterior crizei;
   - sunt urmate de deficit postcritic.

Diagnostic. Necesită o anamneză riguroasă pentru a elimina afecţiuni pentru care trebuie instituit precoce un tratament specific. În acest sens, este necesară *puncţia lombară.* Efectuarea puncţiei lombare la un copil cu CF în scop diagnostic este însă controversată. Astfel, Aicardi (1994) consideră că puncţia lombară este investigaţia diagnostică cea mai importantă, care trebuie efectuată la orice CF. Alţi autori, din contră, consideră că nu este necesară puncţia lombară de rutină. Ea trebuie efectuată numai în următoarele condiţii:

- la copii sub 6 luni este obligatorie;
- este recomandată la copii sub 18 luni;
- atunci când întârzie însănătoşirea;
- *când există cea mai mică suspiciune asupra vreunui semn de meningită;*
- dacă CF apare în cursul celei de-a doua zile de boală;
- dacă aspectul clinic este de CF complicată.

EEG are o valoare limitată pentru diagnosticul şi prognosticul CF. Traseul EEG poate evidenţia unde lente posterioare (în majoritatea cazurilor) câteva zile după CF, ca şi asimetrii ale traseului sau chiar descărcări paroxistice ca vârfuri sau vârf-undă uni- sau bilaterale, dar aceste modificări sunt considerate a nu avea nici o valoare prognostică deosebită pentru o epilepsie ulterioară. Studiile longitudinale efectuate de Aicardi (1993) nu au arătat o corelaţie între prezenţa descărcărilor EEG şi apariţia crizelor afebrile. Ele sunt mai curând o expresie a predispoziţiei genetice decât un indicator al unei epilepsii ulterioare. Rezultă deci că *nu este justificat în practica curentă EEG de rutină după o CF simplă şi nici repetarea sa sistematică.*

Alte analize, ca *radiografia simplă de craniu, examene biologice (glicemie, calcemie)* care sunt cerute de rutină în practica curentă, nu au indicaţie decât dacă istoricul sau tabloul clinic ridică suspiciuni şi pentru a căuta cauza febrei.

CT şi RMN pot fi uneori de ajutor, dar nu sunt indicate de rutină.

Diagnostic diferenţial: se face în principal cu:

- meningita, care uneori este dificil de diagnosticat, ţinând seama că un procent de 40% dintre cazurile cu convulsii în cadrul meningitei nu au semne meningiene;
- anoxia cerebrală (sincopa cerebrală), care poate fi declanşată de febră dar şi de frică, emoţie, patologie cardiacă;
- frisonul, caracterizat prin mişcări ritmice, oscilatorii, însă fără pierderea conştienţei;
- spasmul hohotului de plâns, ce apare în special între 1-3 ani, manifestat prin apnee, cianoză, hiper-

tonie declanştă de plânsul în hohot şi care poate fi însoţit şi de convulsie tonico-clonică.

Prognostic. Deşi mult timp subiect de controverse, astăzi CF sunt considerate a avea un *prognostic bun.*

Mortalitatea prin CF este foarte scăzută.

Riscul de recurenţă (RR) după prima CF este de aproximativ 33-40% pentru una sau mai multe CF şi aproximativ 9% din copiii care au avut o convulsie febrilă vor face peste 3 crize.

Riscul de recurenţă depinde de:
- istoricul familial de CF la rudele de gradul I;
- durata scurtă a febrei înainte de CF;
- durata crizei;
- temperatura moderată;
- caracterul focal al crizei;
- vârsta primei crize febrile:
  - < 12 luni → RR = 50-65%;
  - > 12 luni → RR = 28%;
  - 30 luni → RR = 20%.

După vârsta de 4 ani riscul de recurenţă scade considerabil. 50-75% din recurenţe apar în primul an după CF, iar recurenţele multiple sunt de 3 ori mai frecvente la sugar.

Cât priveşte riscul unor *sechele neurologice şi mintale,* el este considerat mic la copiii anterior normali. Există totuşi unele studii retrospective care raportează după CF complicate – hemiplegii, diplegii, coreoatetoză. Mai frecvent apar semne neurologice minore („soft") şi tulburări de comportament, de obicei de tip hiperchinetic. Disabilităţile de învăţare pot fi prezente ulterior.

Riscul *stării de rău* convulsiv există în special înainte de 1 an, vârstă după care diminuează şi devine rar după 2 ani. Starea de rău convulsiv poate să nu lase nici o sechelă sau, din contră, poate fi urmată de sechele neurologice, mintale sau chiar de epilepsie.

Riscul cel mai de temut este cel al unei posibile epilepsii ulterioare. Studiile efectuate arată însă un risc mic de epilepsie, de 3-5-7%; el creşte până la 17% în cazul CF complicate.

Nu există evidenţe clare care să ateste dacă riscul depinde de durata sau frecvenţa CF, cum nu există nici dovezi că terapia anticonvulsivantă administrată copiilor cu CF previne epilepsia sau că influenţează decisiv rata producerii ei. Divergenţele diferiţilor autori se explică prin diferenţele definirii epilepsiei ulterioare. Astfel, unii autori etichetează epilepsia după producerea numai a unei singure convulsii afebrile, în timp ce pentru majoritatea autorilor este necesar să se producă 2 sau mai multe convulsii afebrile pentru a pune diagnosticul de epilepsie.

Factorii de risc predictivi pentru epilepsie sunt:
- CF > 15.
- Mai multe convulsii în aceeaşi zi.
- AHC cu epilepsie.
- Tulburări neurologice.
- Dacă nu există factori de risc, 0,1% dezvoltă epilepsie.
- Dacă există 2 factori de risc, 2,5% dezvoltă epilepsie.
- Dacă există 3 factori de risc, 5-10% dezvoltă epilepsie.
- CF simple cu AHC (antecedente heredocolaterale) de epilepsie reprezintă risc semnificativ pentru EGI (epilepsie generalizată idiopatică).
- CF complicate pot să evolueze spre epilepsie parţială.

Tratament. Cuprinde intervenţia în criza acută şi profilaxia pentru prevenirea recurenţelor.

1. *Tratamentul în criza acută* are ca scop oprirea crizei cât se poate mai repede, pentru a evita leziunile cerebrale posibile datorate hipoxiei (de exemplu, scleroza hipocampică).

Majoritatea CF se termină până ce copilul ajunge la spital. Dacă atacul abia s-a terminat se vor lua măsuri imediate de scădere a febrei sub 38,5°C utilizând antipiretice: acetaminofen (paracetamolul) (10-15 mg/kg corp), ibuprofen (5-10 mg/kg corp), algocalmin, băi călduţe etc. Se pare că ibuprofenul reduce mai bine febra şi are o acţiune mai prelungită faţă de acetaminofen.

Se va trece la combaterea cauzei febrei (bacteriană, virotică, dezechilibru electrolitic etc.).

Se va încerca caracterizarea crizelor ca simple sau complicate pentru a decide oportunitatea efectuării PL. Se vor controla totodată constantele biologice pentru a putea fi reechilibrate (hemoleucogramă, glicemie, calcemie, ionogramă serică).

În cazul diagnosticului de *convulsie febrilă simplă* se va linişti familia înspăimântată, anunţând-o despre posibilitatea recurenţelor viitoare.

În situaţia în care convulsia continuă în momentul în care este văzută de medic, sunt prioritare *măsurile suportive.* Copilul va fi plasat în poziţie de decubit lateral pentru asigurarea eliberării căilor respiratorii (asigurându-i-se eventual aport de oxigen) şi a accesului venos pentru perfuzie. Apoi se va face tratament cu:

– diazepam 0,2-0,8 (medie 0,5) mg/kg corp, maximum 8 mg/zi la sugar şi 10 mg/zi la copilul mic (atenţie la posibila deprimare a funcţiilor respiratorii) intrarectal sau intravenos;

– lorazepam (Avitan) 0,05-0,20 mg/kg.

Dacă crizele nu se opresc, se pot repeta dozele (0,3 mg/kg) după 5-15 minute, iar dacă ele continuă se poate continua diazepamul intravenos până la doza maximă de 2-3 mg/kg administrate timp de 30 minute sau se poate trece la administrarea de fenitoin 15-20 mg/kg intravenos, cu o rată de 0,5-1 mg/kg/minut sau mai putem întrebuinţa azi fenobarbital de uz intravenos, 10 mg/kg, cu o rată de 1 mg/kg/minut (acesta din urmă se poate administra fie ca medicament iniţial, fie în cazul în care tratamentul anterior nu a fost eficient). Se poate administra diazepam per os sau supozitoare, 0,7-1 mg/kg (maximum 10 mg/zi la sugar şi 15 mg/zi la copilul mai mic), administrat în 2-3 prize după ce copilul îşi revine, pentru a preveni recurenţele imediate.

2. *Tratamentul profilactic pentru prevenirea recurenţelor* se poate face intermitent sau continuu.

a. Tratamentul intermitent presupune tratamentul anticonvulsivant doar atunci când copilul are temperatură care depăşeşte 38°C. În acest caz se vor folosi:

– antitermice (deşi unii autori au sugerat că antipireticele scad abilitatea organismului de a combate infecţia virală;

– diazepam, 0,2-0,5 mg/kg/zi per os sau, mai puţin agreat, supozitoare, pe toată perioada febrei şi încă 2 zile de afebrilitate.

Dacă totuşi convulsia se produce, fiind vorba deci de o recurenţă, familia, anterior avizată şi instruită, va administra singură diazepamul intrarectal, care la o doză de 0,3 mg/kg corp atinge un nivel seric util în 20 minute, iar la o doză 0,7 mg/kg corp, nivelul seric este atins în 3-5 minute. Se mai pot folosi:

– clobazam (Urbanyl, Frisium), 0,1-0,2 mg/kg administrat de 1-2 ori/zi;

– clonazepam, dar acesta are dezavantajul fenomenelor secundare (somnolenţă, iritabilitate, ataxie);

– nitrazepam, 0,25-0,5 mg/kg corp/zi, în 3 administrări zilnice;

– cloralhidrat supozitoare, 250-500 mg.

Prognosticul pe termen lung în ceea ce priveşte apariţia epilepsiei, funcţiile motorii şi cognitive nu a fost influenţat de tipul tratamentului aplicat în copilărie pentru profilaxia CF, respectiv profilaxia intermitentă cu diazepine la febră, diazepam intrarectal în criză sau fără profilaxie. Este preferabil de a interveni cu diazepine în timpul episodului febril, căci, deşi tratamentul nu previne epilepsia, scade cu siguranţă riscul recidivelor şi previne crizele prelungite (Knudsen, 1996).

b. Terapia continuă este susţinută azi de tot mai puţini autori. Astăzi este unanim acceptat că nu trebuie folosită o terapie zilnică pe perioada de 1-3 ani (până la vârsta de 4 ani) de la convulsia iniţială, deoarece ea nu scade riscul dezvoltării unei epilepsii ulterioare şi în plus provoacă efecte secundare deloc neglijabile (iritabilitate, agitaţie, deprimarea funcţiilor cognitive, insuficienţă hepatică sau pancreatică) de lungă durată sau chiar definitive. Cei ce optează pentru terapia continuă folosesc fenobarbital 5 mg/kg/zi, fenitoin, valproat 10-20 mg/kg/zi, primidonă. Carbamazepina nu şi-a dovedit eficienţa, deci ea nu este folosită în terapia continuă (Rosman, 1987). Profilaxia continuă este indicată la copii cu risc crescut (sub 1 an, durata CF > 15 minute, recurenţe frecvente, dezvoltare psihomotorie anormală) sau atunci când părinţii, înspăimântaţi de producerea CF, solicită tratament continuu. Este bine să decidem cu discernământ ce riscuri sunt mai mari: producerea unei noi posibile convulsii sau apariţia efectelor secundare ale medicaţiei continue. Din experienţa personală ne alăturăm opiniei după care este preferabil să tratăm epilepsia atunci când suntem convinşi că ea există, deoarece nu este sigur că tratamentul preventiv are efect asupra epilepsiei ulterioare.

Bibliografie

ANNEGERS J.F., HAUSER W.A., SHIRTS S.B., KURLAND C.T.: Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. New Engl. J. Med. 1987; 316-493.

CHEVRIE J.J.: Convulsions fébriles. Rev, Pract. 1981; 31(57): 4105-19.

HIRTZ D.G.: Febrile seizures. Pediatr. Rev. 1997; 18(1): 5-8.

KAUFFMAN R.E., SAWYER L.A., SCHEINBAUM M.L.: Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. Am. J. Dis. Child 1992; 146(5):622-5.

KNUDSEN F.U.: Febrile seizures-treatment and outcome. Brain Dev. 1996; 18(6):438-49.

KUGLER S.L., JOHNSON W.G.: Genetics of the febrile seizure susceptibility trait. Brain Dev. 1998; 20(5):265-74.

ROSMAN N.P.; Evaluation and management of febrile seizures. Current Opinion Pediatr. 1989; 1: 318-23.

VAN ESCH A., VAN STEENSEL-MOLL H.A., STEYERBERG E.W., OFFRINGA M., HABBEMA J.D., DERKSEN-LUBSEN G.: Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1995; 149(6):632-7.

Capitolul 18

PSIHOLOGIA ŞI PSIHIATRIA COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI

Constantin Oancea

INTRODUCERE. ROLUL MEDICULUI DE FAMILIE ÎN MENŢINEREA SĂNĂTĂŢII MINTALE A COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI

Studiile epidemiologice au arătat că între 10-20% din copii şi adolescenţi au probleme emoţionale şi de conduită (M. Rutter, L. Hersov, 1995), ele fiind motive comune ale consultaţiei pediatrice.

Prin cunoştinţele sale aprofundate asupra vieţii familiale, medicul de familie este bine plasat în a identifica precoce tulburările psihice şi a găsi mijloace cât mai fireşti de reechilibrare pentru cele minore. O relaţie terapeutică bună însoţită de ascultare empatică şi interpretare echilibrată, suport emoţional, sugestii de bun simţ de reajustare relaţională, o intervenţie psihofarmacologică prudentă sunt mijloace de intervenţie al căror succes depinde de o anumită competenţă în sănătatea mintală, de cunoştinţele de psihologie personală şi socială.

În cazurile complicate, medicul de familie este pus în condiţia de a efectua judecăţi de diagnostic pretenţioase care să discearnă net între sănătate mintală/boală psihică, comportamentul obişnuit versus cel deviant/psihopatic. Riscul unor afecţiuni psihiatrice severe impune o anumită rezervă în zelul terapeutic propriu, în oferirea de prognostice şi menţinerea controlului asupra cazului, iar orientarea etică sugerează necesitatea colaborării cu un specialist, ceea ce asigură soliditate actului medical. Prin punţile de comunicare consolidată şi un interes constant, medicul de familie va continua acţiunea sa benefică asupra bolnavilor diagnosticaţi şi trataţi, realizând multe din măsurile de prevenţie secundară şi terţiară a tulburărilor psihice.

El contribuie hotărâtor la aderenţa familiei faţă de tratamentele psihiatrice lungi şi costisitoare, fără a neglija propriile sugestii şi medicamente complementare sau solicitarea concursului altor specialişti în evoluţiile nefavorabile.

Participarea medicului de familie la programele educaţional-recuperatorii adresate copiilor deficienţi sau cu risc crescut include şi datoria de a asigura sprijinirea familiei, a copilului în momentele de criză, de descurajare. El reprezintă veriga cea mai apropiată. De aceea, printre abilităţile promovate în medicina modernă se află construirea relaţiei terapeutice, dezvoltarea comunicării terapeutice şi acceptarea necondiţionată a trăirilor, gândurilor clientului (C. Rogers, 1987).

PSIHOLOGIA COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI

În încercarea de a cuprinde cât mai complet persoana umană cu resorturile sale intime, psihologia modernă a adăugat la binecunoscuţii itemi ai dezvoltării motorii, limbajului şi intelectului şi dezvoltarea sexualităţii, a sinelui, a conştiinţei morale, dezvoltarea autonomiei, conceptualizarea ciclului vieţii.

În prezent, copilăria şi adolescenţa sunt considerate două stadii separate ale ciclului vieţii. Prima se defineşte printr-un profil funcţional psihologic profund diferit de cel al adultului, în timp ce a doua, pe măsura înaintării în vârstă, se apropie până a se confunda cu tinereţea. Între ele se constituie un semicontinuum psihologic, deşi aparent domină ruptura (vezi „criza pubertară"). Funcţiile psihice apar pe rând şi ceea ce părea relativ simplu la vârsta de 2-3 ani devine complicat apoi datorită organizărilor

interne ce au loc mai ales în adolescenţă. Printre ele se enumeră structurarea Eului şi desfăşurarea proceselor legate de el, ca identitatea, conştiinţa morală, mecanismele defensive.

Tot aşa, sensul acţiunilor copilului şi adolescentului este greu de descifrat datorită diversităţii motivaţionale. Ele pot fi plasate în sfera biologic-pulsională, în cea reactiv-emoţională, cu rădăcini în experienţele anterioare rămase în conştient sau trecute în subconştient sau în spaţiul raţiunii. Dominate mai frecvent de o aparenţă de iraţional, sensul acţiunilor nu poate fi înţeles numai de pe poziţiile logicii educative specifice adultului. El impune luarea în consideraţie şi a acestor variabile subtile.

Relaţia somă-psyche nu este liniară, apărând adesea dissincronii produse de rupturile de ritm maturaţional definite, stagnări sau accelerări ce creează dizarmonii temporare (S. Anselmo, 1987). Un adolescent de 14 ani, bine maturat fizic şi sexual poate să rămână pentru o perioadă de timp încă în stadiul gândirii concrete, ceea ce îi împiedică accesul la operaţiile matematice complicate specifice clasei sale. Sunt binecunoscute variantele genetice de copii precoce şi copii care se dezvoltă încet, care sunt confundaţi adesea cu oligofrenii.

În determinismul dezvoltării psihologice, pe lângă factorii genetici care oferă zestrea alcătuită din inteligenţă, procesele cognitive în general şi temperament, intervine şi mediul, cu o pondere excepţională. El este cel care generează experienţele şi învăţările. Cei 2 piloni ai dezvoltării pot acţiona sinergic sau contradictoriu; în sens pozitiv, ei stimulează punerea în valoare a potenţialului psihic. În caz contrar se produc blocaje sau distorsiuni, tulburări psihopatologice. Dificultatea de a stabili graniţa dintre constituţie şi influenţa mediului în geneza diferitelor procese psihice a creat şi optici exagerate, între altele iluzia că printr-o educaţie de bună calitate, sensibilă, este posibilă schimbarea firii umane (J. Jacques Rousseau).

Temperamentul sau modul în care reacţionează o persoană îşi dezvăluie contururile încă din perioada neonatală prin următoarele caracteristici: nivelul activităţii, ritmicitate, apropiere/retragere, adaptabilitate, prag al răspunsului, intensitatea răspunsului, calitatea dispoziţiei, distractibilitate şi durata concentrării atenţiei (Thomas A. şi Chess S., 1982). Aceiaşi autori diferenţiază 3 profile de comportament neonatal capabile să ofere o predicţie pe termen lung: temperament uşor (regularitate, adaptabilitate bună, predominant pozitivă, la situaţii noi), temperament dificil (iregularitate, tendinţe la retracţie, proastă adaptare şi răspunsuri negative) şi temperament greu de încălzit (tendinţe la retracţie din situaţii noi, adaptabilitate greoaie, înceată şi frecvente răspunsuri negative. Sunt etichetaţi drept timizi).

Pe această matrice, care se va developa cu timpul şi va suferi numeroase modulări, se va construi apoi *caracterul,* ce reprezintă atitudinea faţă de sine, faţă de alţii, faţă de societate şi care se forjează de-a lungul întregii copilării şi adolescenţe, creând o bază pentru motivaţia diferitelor acţiuni.

Dar modul în care răspund persoanele depinde şi de mecanismele de apărare ale Eului, structuri psihice defensive, dezvoltate stadial, care prin operaţii specifice menţin starea de homeostazie emoţională în condiţiile în care asupra sa sunt exercitate puternice presiuni divergente din partea subconştientului, a conştiinţei morale, a solicitărilor din afară. În afecţiunile psihice ele capătă configuraţii specifice.

Sub presiunea solicitărilor adaptative, persoana umană foloseşte modele de interacţiune denumite de „confruntare" (copying), învăţate sau adoptate spontan în urma experienţei. Astfel de model este comportamentul de tip A, care se manifestă încă din copilărie prin supraactivitate, hărnicie exagerată, dorinţa de a domina situaţiile, ambiţie. El este generator de stres. Altele se definesc prin evitare, retragere în visare. Ele pot fi influenţate prin metode de terapie cognitivă.

Dezvoltarea cognitivă

Procesul de dezvoltare cognitivă, cu axul său inteligenţa, parcurge, conform lui J. Piaget (1970) următoarele etape de dezvoltare:

– senzorio-motorie (0-2 ani), la a cărei evaluare se iau în consideraţie pe lângă achiziţia limbajului şi performanţele motorii. Copilul reuşeşte să se recunoască drept ceva distinct de restul lumii, achiziţionează permanenţa obiectului şi iniţiază acţiuni de apucare, aruncare etc.;

– preoperaţională (2-7 ani): copilul denumeşte corect obiectele şi acţiunile, achiziţionează relaţii spaţiale limitate la mărime, formă, plasament şi parţial structuri dinamice (timpul). Ca persoană este egocentric, vede lumea strict din punctul său de vedere,

are o gândire magică, obiectele sunt însufleţite, dorinţa este foarte apropiată de realizare;

– operaţional concretă (7-12 ani): abordează logic lumea imediată a obiectelor şi faptelor în termenii caracteristicilor vizibile, concrete, reuşeşte operaţiile cu numere şi reversibilitatea de la 6 ani, iar pe cele cu volumele la 7 ani. Copilul acceptă şi punctul de vedere al altora;

– formal operaţională sau abstract-logică (de la 12 ani în sus): este caracteristică adolescenţei. Ea presupune capacitatea de a înţelege legile matematicii, principiile, ipotezele, probabilităţile, de a pătrunde sensul ascuns al fenomenelor.

Dezvoltarea limbajului

Limbajul este un sistem de simboluri cu o semnificaţie bine stabilită, care asigură comunicarea. El are numeroase componente verbale şi nonverbale. El este rezultatul interacţiunii dintre factorii înnăscuţi şi informaţiile, învăţările oferite de mediu.

Se descriu următoarele stadii ale dezvoltării limbajului (Anselmo S., 1987; Hoare P. 1993): preverbal, al cuvintelor, al propoziţiilor, al achiziţiei regulilor, al limbajului scris.

1) În stadiul preverbal, între 0-1 an, mijloacele lingvistice de comunicare sunt ţipetele şi plânsul, care reprezintă primele semnale de comunicare. Ele se modulează în raport cu starea emoţională a copilului şi mama învaţă să le cunoască semnificaţia. La vârsta de 3 luni apare gânguritul, cu producerea de vocale prelungite. Este considerat semn de plăcere. La 6 luni începe lalalizarea, rezultată din alăturarea unei consoane la o vocală, la..la .., baba. Ele capătă treptat semnificaţie şi se leagă între ele rezultând primul cuvânt.

2) Stadiul verbal începe de la vârsta de 9-10 luni cu mari variaţii. Treptat vocabularul creşte la 30-40 cuvinte şi capătă semnificaţia de cuvânt-propoziţie înainte de 18 luni.

3) Stadiul propoziţiei de două cuvinte începe imediat după împlinirea vârstei de 18 luni şi acumularea de cuvinte în vocabular. Copilul reuşeşte să formuleze propoziţii din 2 cuvinte rezultate din alăturea substantiv-verb: „mama, apa".

4) În anii ce urmează copilul asimilează adjective, pronume, prepoziţii, formele de plural, conjugă verbele. Treptat învaţă să alcătuiască propoziţii din ce în ce mai complicate, corecte gramatical, conforme regulilor şi adecvate situaţional.

5) Limbajul scris se asimilează în jurul vârstei de 6-7 ani după maturizarea cerebrală prin conexiuni între ariile receptive şi expresive ale vorbirii, cele vizuale şi motorii.

Dezvoltarea psihosexuală

Datorăm teoriei psihanalitice (S. Freud) definirea dezvoltării sexualităţii umane, care ar cuprinde următoarele stadii: 1) oral, 2) anal, 3) falic, 4) de latenţă, 5) genital. În descrierea lor apar 2 elemente fundamentale: zona erogenă, preferată ca sursă de plăcere, şi tipul de relaţii cu obiectul, „relaţii obiectale", cu părinţii şi alte persoane. Fiecare stadiu trebuie parcurs cu succes, dar echilibrat, fără prea multă insistenţă, pentru a nu produce stagnare şi fixaţii. El nu poate fi sărit prin ignorarea nevoilor de etapă, ceea ce favorizează regresiunile în momentele de stres.

1) Stadiul oral se petrece între 0 şi 1 an, iar regiunea gurii este sursa principală de satisfacţii. El depinde de calitatea relaţiei mamă-copil în timpul alimentaţiei. Fixările pot determina mai târziu comportamente adictive.

2) Stadiul anal (între 2-3 ani) se concentrează asupra achiziţiei controlului sfincterian. În timp ce îşi satisface nevoile de „murdărire", copilul învaţă să regleze funcţiile excretorii cu sprijinul şi în cooperare cu părinţii săi. Orice forţare a învăţărilor poate declanşa reacţii psihopatologice, fie încăpăţânare, refuz, devianţe caracteriale obsesionale la vârsta adultului.

3) Stadiul falic (3-5 ani) se bazează pe recunoaşterea propriilor organe genitale şi a diferenţelor dintre sexe. Apare complexul oedipian la băieţi şi Electra la fete prin care copilul se ataşează de părintele de sex opus şi devine rival al celui de acelaşi sex. Depăşirea sa în bune condiţii presupune întoarcerea la părintele de acelaşi sex, care devine obiect de identificare. Se construieşte Superegoul, instanţa morală a psihicului. Rivalităţile şi conflictele născute inerent în această fază se pot fixa pentru decenii, ducând la dificultăţi în adoptarea rolului sexual şi a stabili relaţii sexuale intime, dar şi în contactele cu cuplul parental.

4) Stadiul de latenţă (5-12 ani) este o perioadă liniştită, copilul se întoarce la relaţiile cu părintele de acelaşi sex, adoptă conduita copiilor de acelaşi

sex. Se construiesc mecanismele de apărare ale Eului, care vor evolua apoi. Cele mai importante sunt negarea, raţionalizarea, regresiunea, deplasarea, formarea reacţională, sublimarea, intelectualizarea. În aceeaşi perioadă se constituie somatizarea, adică derivarea anxietăţii excesive, în vederea echilibrării tensiunii resimţite pe plan conştient, către spaţiul corporal, fapt ce se traduce în simptome.

5) Stadiul genital (12-18 ani) este perioada în care se definitivează preferinţa pentru sexul opus, se dezvoltă abrupt Eul sexual, fiind completate rolurile sexuale.

Dezvoltarea conştiinţei de sine

Conceptul de sine se referă la acea parte centrală a personalităţii prin care subiectul se delimitează de lumea înconjurătoare reflectat, conştient sau neconştientizat, definindu-şi identitatea, unicitatea sa psihologică. În componenţa sa se includ conştiinţa de sine, imaginea de sine, stima de sine, conştiinţa morală. Conştiinţa de sine începe să se formeze în primul an de viaţă prin sesizarea funcţionării ca o entitate independentă, prin delimitarea Eului de lumea înconjurătoare. Ea devine evidentă la vârsta de 3 ani, când copilul începe să utilizeze pronumele personal la persoana I şi îşi exersează conştient această nouă dimensiune a voinţei sale, prin repetate refuzuri „Nu" sau „Da".

În aceeaşi perioadă se construieşte identitatea de gen, copilul îşi cunoaşte sexul, începe să se identifice şi să preia cu sprijinul celor din jur multe din atributele respective „băiatului" sau „fetiţei". Foarte timpuriu se constituie imaginea şi stima de sine, acea opinie despre sine care în fapt reflectă opinia celor din jur despre el. Prin raportarea la ceilalţi se constituie mecanisme de evaluare a locului pe care copilul sau adolescentul îl ocupă în lume, a valorii sale, ceea ce duce la aprecieri comparative referitoare la înălţime, greutate, calităţile fizice şi mai târziu intelectuale, abilităţile sportive.

Rezultatele negative, o proastă stimă de sine generează suferinţă, depresie, anxietate (vezi dismorfofobiile adolescenţei), demobilizează, ducând la rezultate şcolare slabe. Descoperirea importanţei stimei de sine a declanşat puternice revizuiri în educaţie, care mizează acum mai mult pe răsplată, pe creşterea stimei de sine în stimularea adaptării familiale şi şcolare. Nevoia de îmbunătăţire sau de menţinere, un spaţiu de nesiguranţă al stimei de sine generează competiţie şi presiunea obţinerii realizării personale, „autoactualizarea" (A. Maslow, 1970).

Un moment cheie îl reprezintă dezvoltarea conştiinţei de sine în adolescenţă, care capătă un caracter chinuitor prin apariţia autoanalizei, introspecţiei şi depresiei normale de vârstă. Este din nou pusă în discuţie identitatea, care în multe privinţe este nediferenţiată de cea a familiei. Tensiunile legate de căutarea identităţii reprezintă o bună parte din substanţa crizei adolescenţei, cu mişcările sale de opoziţie, ruptură faţă de familie, incertitudine. Adolescentul îşi caută propria identitate, originalitatea (vezi „criza de originalitate juvenilă"), atât de zgmotoasă în modă şi purtări. Acum se definitivează identitatea de gen, fiind perioada propice manifestărilor de transsexualism.

Conştiinţa morală definită de Kohlberg (1964) (citat P. Hoare, 1993) parcurge o evoluţie distinctă şi reglează relaţiile cu ceilalţi, introducând valorile etice, respectul şi abţinerea sau apărarea corectă a drepturilor personale. Conştiinţa morală se leagă de minciună, furt şi delincvenţă. Ea parcurge trei stadii distincte în raport cu maturizarea inteligenţei şi calitatea educaţiei, cu modelele oferite de cei din jur, dar şi de societate, şi anume:

1) moralitatea preconvenţională (3-10 ani), caracterizată prin definiţia simplistă de bine şi rău, cu asumarea vinovăţiei fără reflecţii;

2) moralitatea convenţională, ce se conturează după vârsta de 10 ani, în care vinovăţia trece prin opinia şi atitudinea membrilor familiei. El este sensibil ca şi în stadiul anterior la corectitudine, respect, afecţiune din partea celorlalţi, încercând să le răspundă pe măsură. Treptat se extinde la şcoală şi restul societăţii;

3) moralitatea postconvenţională, începând cu adolescenţa, când se descoperă o oarecare relativitate a valorilor morale, situaţiile de excepţie şi se dezvoltă propria reflexie etică destinată situaţiilor îndoielnice. Principiile etice internalizate sunt aplicate în raport cu capacitatea psihică, cu discernământul.

Stadiile ciclului vieţii

Inspirate din modelul psihanalitic, stadiile ciclului vieţii (Erickson A. H., 1982) constituie o sinteză a

evoluţiei de-a lungul întregii existenţe, cu proiecţii dihotomice contrarii în raport cu aportul mediului. La copil şi adolescent corespund numai 5 etape din cele 8 descrise. Ele sunt următoarele:

1) Încredere versus neîncredere (0-1 an). Este etapa în care se stabilesc relaţiile sociale. Un răspuns sensibil, adecvat, iubitor din partea familiei duce la stabilirea încrederii fundamentale în ceilalţi, un echilibru emoţional de bază. În schimb, distanţarea, neîmplinirea nevoilor copilului prin teoria binecunoscută a bunicilor „lasă-l să plângă până se va potoli singur", poate duce la relaţii insecurizate, nesatisfacţie, suspiciune.

2) Autonomie către vinovăţie (2-3 ani) marchează începutul stăpânirii corpului şi al separării. O acceptare a nevoilor de autonomie, a dorinţei de a participa şi rezolva micile sarcini duce la competenţă şi siguranţă de sine. În schimb, neîncrederea şi supraprotecţia produc dependenţă şi nesiguranţă de sine.

3) Iniţiativă versus vinovăţie (4-5 ani) subliniază importanţa activismului psihic în formarea personalităţii de succes, cu încredere în sine. O anumită încurajare a angajării, o gândire pozitivă din partea celor din jur stimulează angajarea şi urmărirea propriilor scopuri. În schimb, descurajarea chiar involuntară, precauţiile exagerate duc la o personalitate nesigură de sine, ezitantă.

4) Hărnicie versus inferioritate (6-12 ani) corespunde perioadei de achiziţie a abilităţilor şcolare şi sociale, care, corect stimulată, duce la realizarea scopurilor şi integrare socială, în schimb opusul este reprezentat de slabe achiziţii şcolare şi izolare socială.

5) Identitate versus confuzia de rol. Reuşita acestei faze duce la stabilirea clară a identităţii, alegerea unei cariere potrivite şi relaţii heterosexuale satisfăcătoare. Proasta sa parcurgere duce la haos, ezitări, eşecuri multiple, izolare, depresie, opoziţie.

În înţelegerea copilului şi adolescentului un reper îl constituie teoria nevoilor, care afirmă că echilibrul emoţional depinde în mod fundamental de îndeplinirea numeroaselor nevoi, ierarhizate piramidal de către Maslow (1970). Peste nevoile fiziologice clasice, setea şi foamea, se suprapun cele psihologice de securitate, de dragoste şi apartenenţă la un grup, de acceptare socială şi de apreciere, de stimă de sine şi valoare, autoacceptare şi de autorealizare. La acestea se adaugă nevoile de mişcare şi de curiozitate, explorare, cunoaştere a lumii, generatoare de experienţe.

Multe conduite ale copilului şi adolescentului, aparent iraţionale, cum ar fi furtul generos, mitomania, aderenţa la grupuri de aceeaşi vârstă adesea antisociale pot fi înţelese prin prisma satisfacerii acestor nevoi ce pot prima asupra raţionalităţii, a conştiinţei morale.

Relaţiile părinţi-copil

În familie copilul experimentează primele legături cu lumea şi realizează socializarea primară între 0-3 ani. Mai târziu, în contactul cu alte instituţii comunitare, grădiniţă, şcoală, el va efectua socializarea secundară. Relaţiile părinte-copil cunosc o evoluţie complicată, de la la o primă etapă de apropiere în faza de sugar, denumită faza de ataşament, ele trec prin momente sinuoase, legate de începerea procesului de separare-individualizare (M. Mahler, 1974) prin care copilul tinde să-şi construiască propria autonomie. Lungul proces de desprindere părinte-copil este marcat de dorinţa părintelui de a ţine îngheţate relaţiile şi nevoia copilului de a se afirma şi individualiza, aceste tendinţe contradictorii exprimându-se în nenumărate conflicte.

Ataşamentul dintre părinte şi copil (M. Ainsworth, 1978) descrie predispoziţia sugarului de a căuta apropierea anumitor oameni, ceea ce îi conferă securitate. El se regăseşte la animale. La om, ataşamentul se construieşte în primele luni de viaţă prin interacţiunea mamă/figură mamă şi copil prin dezvoltarea interacţiunii mutuale dintre ei, prin satisfacerea nevoilor biologice şi psihologice ale copilului, prin comunicare, directă faţă în faţă, prin schimburi de zâmbete, gesturi tandre, vocalizări, iar mai târziu prin joc, ce reprezintă acţiuni plăcute, împărtăşite de ambii parteneri. Răspunsul prompt sensibil la chemările copilului creează ataşament, în timp ce detaşarea, lipsa sensibilităţii, absenţa sa, în stările de neglijare afectivă blochează ataşamentul sau îl distorsionează. După vârsta de 6 luni devine evidentă legătura părinte-copil, prin anxietatea faţă de străini.

Pornind de la ataşamentul normal, securizant, M. Ainsworth (1978) a descris ataşamentul insecurizat detaşat/evitant şi ataşamentul insecurizat rezistent/ambivalent. Ataşamentul se realizează faţă de persoana cea mai iubită de copil care poate să fie alta decât mama. Teoria ataşamentului este importantă pentru înţelegerea proceselor carenţiale din spaţiul instituţii-

lor de copii. Legat de ataşament a fost descrisă şi reacţia de separare după despărţirea brutală de mamă de scurtă durată sau durabilă, care evoluează după modelul reacţiei poststres a lui Selye în 3 faze: protest, disperare şi detaşare. Ultima creează aspectul de copil autist binecunoscut în leagăne.

Atitudinea parentală trebuie să cuprindă cel puţin 3 A: afecţiune, acceptare şi autoritate. Viaţa copilului este şi un şir de activităţi dirijate, de limitări sistematice prin intermediul educaţiei. Ea îndepărtează copilul de la principiul hedonic al plăcerii, îndreptându-l spre cel al datoriei (S. Freud). Aceasta aduce cu sine nevoia de autoritate, de fermitate în impunerea unor atitudini, conduite, activităţi, care se exercită de obicei prin activitatea tatălui, rolul tatălui. Ea permite copilului perceperea corectă a lumii din afară, a limitelor sale şi formează simţul datoriei.

Atitudinile parentale îşi au originea în modelele experienţelor trăite în trecut în copilărie, prin filiaţia psihică transgeneraţională, în trăirile actuale generate din contactul cu copilul şi în raportarea la regulile de conduită raţionale (C. Ciofu, 1998). Ele reflectă adesea frici iraţionale condiţionate de experienţe negative, de contactul cu personalitatea copilului.

Astăzi se consideră că sugarul este o fiinţă activă, pretenţioasă, care „îşi creşte" proprii părinţi prin bioritmurile sale, prin dispoziţia sa, prin nevoile sale, ei fiind siliţi să realizeze un proces de acomodare, adesea dureroasă. Atitudinea lor este marcată şi de conştiinţa că el face parte din „carnea lor", le aparţine şi au drepturi speciale pe care şi le exercită (vezi sindromul de maltratare).

De aceea, meseria de părinte este considerată dificilă, cu multe eşecuri şi riscuri şi împotriva abuzurilor a apărut mişcarea pentru drepturile copilului, concretizată în Charta drepturilor copilului, menită să aducă un oarecare respect faţă de opiniile sale, faţă de competenţele sale şi să echilibreze asimetria pronunţată a raporturilor de forţă dintre ei. Pentru a avea o anumită autoritate faţă de copil, este nevoie ca majoritatea timpului trăit împreună cu el să fie petrecută în mod cât mai plăcut, să fie răsplătitoare, cu multă comunicare în ambele sensuri. Amintirea sa va deveni capitalul preţios în viaţa ambilor; va genera atitudini parentale reuşite, dar şi acceptarea exigenţelor vieţii de către copil. Atitudinea copilului faţă de părinte este prototipul atitudinii faţă de figurile de autoritate de mai târziu: educator, şef la serviciu, şi faţă de persoanele iubite.

PSIHIATRIE

Psihiatria infantilă a cunoscut o dezvoltare furtunoasă în ultimele decenii şi speranţa a crescut datorită eficacităţii noilor mijloace terapeutice, psihoterapice, reabilitative şi psihofarmacologice. Au fost descrise noi entităţi, iar zona psihiatriei s-a extins.

Acumulările psihopatologice au impus diferenţierea unei psihiatrii a adolescenţei, relativ apropiată de cea a adultului, de psihiatria infantilă propriu-zisă şi descrierea recentă a psihiatriei sugarului şi a copilului mic, cu o clasificare proprie (Zeanah, 1994).

Etiologia afecţiunilor psihice

Psihicul uman ca sistem funcţional, dinamic, deschis este rezultanta interacţiunilor dintre activitatea fiziologică a creierului, influenţele venite din restul organismului şi cele din mediul extern. El îndeplineşte majoritatea funcţiilor de adaptare la mediu, relaţionarea cu societatea şi exercită importante funcţii reglatoare asupra celorlalte organe. Prin specificitatea în expresie, autoorganizare şi reglare, psihicul posedă un grad de autonomie, o dinamică şi o vulnerabilitate proprie.

Din punct de vedere etiologic, se poate diferenţia o *patologie psihică primară,* în care impactul factorilor patogeni se resimte iniţial la acest nivel, reprezentată de psihoze endogene şi boli psihogene, stări reactive, tulburări adaptative, nevroze şi poate avea un larg răsunet asupra funcţionării organismului prin verigile psihosomatice.

Un al doilea grup este cel al *patologiei psihice secundare* consecutive: 1) alterărilor funcţional/lezionale cerebrale, ce determină o simptomatologie neuropsihiatrică mixtă; 2) disfuncţiilor somatice grave, dramelor metabolice extracerebrale, ca simptome de acompaniament.

O clasificare etiologică divide factorii patogeni în endogeni, genetici, şi exogeni, mezologici, agresiuni cerebrale şi psihogenii. O asemenea delimitare clară se regăseşte rar în patologia psihiatrică, majoritatea bolilor psihice recunoscând o *etiologie multifactorială,* cu implicarea a numeroşi factori patogenici care se potenţează, ierarhizările fiind dificile. Este motivul pentru care sistemele actuale (ICD-10, DSM-IV)[1] au

[1] Vezi bibliografia.

introdus o parte din factorii predispozanţi şi declanşatori în diagnosticul multiaxial al calităţii dezvoltării mintale, al tipului de personalitate, al bolilor somatice, al nivelului de stres.

Acţiunea factorilor patogeni se poate lovi de rezistenţa factorului organism sau poate fi favorizată de vulnerabilitatea sa, determinată, la rândul ei, de numeroase variabile: constituţie, starea funcţională a organismului, vârstă.

Tipologia constituţională (Sheldon, Kretschmer), deşi mai puţin evidentă la vârsta copilăriei, corelată cu frecvenţa crescută a unor afecţiuni, este explicată prin existenţa unor fragilităţi biochimice cerebrale genetice (vezi markerii de trăsătură corelaţi cu psihozele endogene). Teoria vulnerabilitate/stres, aplicată în psihoze, dar şi în alte afecţiuni, explică transformarea vulnerabilităţii în boală printr-un mecanism în doi timpi prin intervenţia adiţională a factorilor de stres.

Fragilităţile sau slăbiciunile funcţionale, înnăscute, reprezentate de întârzierile maturaţionale sau câştigate, microlezionale, situate la nivelul unor organe sau aparate au fost denumite „locus minoris resistentiae", inferioritate de organ sau meiopragie de apel. Ele pot explica localizările nevrozelor specifice copilăriei sau ale unor boli psihosomatice. Fragilitatea poate fi dată şi de solicitarea funcţională mare, cum se întâmplă în nevrozele specifice copilăriei, în tulburările de alimentaţie, ticuri, balbism. Neregularitatea genetică a bioritmurilor poate sta la originea unor tulburări rezultate din ciocnirea cu exigenţele educaţionale, aşa-numitele tulburări reglatorii descrise recent în patologia primilor ani de viaţă (Zeanah, 1994).

Printre factorii constituţionali se plasează şi specificitatea genetică de răspuns (Kaplan şi Sadock, 1995) ce marchează zona de răsunet a stresului la nivel somatic sau psihic. Tipică este frecvenţa răspunsului cardiovascular în familiile de vasculari, a celui de digestiv în familiile celor cu insuficienţe digestive sau disfuncţii biliare etc. La personalităţile accentuate, dizarmonice, stresul accentuează simptomatologia psihică preexistentă, manifestările păstrând aceleaşi coordonate: o persoană cu răspunsuri agresive aflată sub presiunea evenimentelor va deveni mai dezechilibrată, mai agresivă.

Reactivitatea organismului apare ca rezultantă a interacţiunii dintre factorii constituţionali, de personalitate, calitatea răpunsurilor vegetative, echilibrul afectiv, stilul rezolvării conflictelor interne sau externe, condiţionările anterioare, modalităţile de confruntare (copying) şi starea funcţională actuală, ce poate fi marcată de boli somatice, de denutriţie.

În ultimii ani au fost studiaţi şi factorii protectori individuali şi sociali. Astfel, riscul neglijării scade în prezenţa bunicilor, iar o şcoală de bună calitate, cu educaţie individualizată, flexibilă, bazată pe răsplătire, reduce substanţial riscul de eşec şcolar, de părăsire timpurie a şcolii şi de delincvenţă.

Impactul timpuriu al factorilor patogeni provoacă daune mai mari, dar oferă şi şansa unor restructurări funcţionale pozitive, spontane, prin mobilizarea potenţialului psihic restant. Vulnerabilitatea psihică se măreşte în perioada pubertară când, paralel cu maturizarea bioendocrină, se înregistrează o stare de instabilitate funcţională fiziologică şi profunde restructurări cognitive şi de personalitate.

Factorii genetici sunt reprezentaţi de:

1) transmiterea poligenică, specifică afecţiunilor psihice, cu agregarea unui număr de gene nefavorabile, descrisă în oligofrenii, psihoze, psihopatii;

2) transmiterea mendeliană prin genă majoră specifică, ce se întâlneşte în demenţe şi oligofrenii evolutive;

3) cromozomopatiile ce generează deficienţe psihice majore.

Agresiunea cerebrală poate lua forma infecţiilor, intoxicaţiilor, radiaţiilor, traumatismelor, tulburărilor vasculare, a carenţelor nutriţionale ce pot acţiona prenatal, peri- şi postnatal, cu consecinţe diferenţiate în raport cu severitatea afecţiunii şi momentul impactului.

Factorii patogeni de natură socială pot fi clasificaţi în acuţi şi cronici. Cei acuţi au fost asimilaţi stresului, corespunzând evenimentelor de viaţă – bolii, decesului cuiva din familie, separării, mutării, eşecului la un examen important şi altora. Se creează situaţii neaşteptate, trăite ca penibile şi de necontrolat, schimbări ale existenţei care duc la pierderea sprijinului, a dragostei, a stimei de sine, la depresie, anxietate. Există o scală de intensitate a stresului adaptată la copil (DSM-III-IV, 1994).

Factorii generali cu răsunet asupra familiei sunt reprezentaţi de sărăcie, supraaglomerare, proaste condiţii de locuit, boli cronice. Ei împovărează viaţa familială şi reduc capacitatea de a fi părinte, cu consecinţe negative asupra educaţiei şi riscuri crescute de îmbolnăvire somatică.

Factorii familiali cu potenţial patogen cuprind relaţiile parentale încordate: divorţul, despărţirea, discordia şi rivalităţile între soţi, absenţa îndelungată a unuia dintre ei. Se produc suprasolicitare emoţio-

nală, neglijare, greşeli educative. Atitudinile parentale perturbate sau neadaptate nevoilor copilului, ca respingerea cu ostilitate pe faţă, neglijarea, perfecţionismul, supraprotecţia şi supraprotecţia compensatorie, inconsecvenţa, răsfăţul excesiv contribuie şi ele la dezechilibrul copilului (S. Milea, 1988; C. Ciofu, 1998).

Nu toate conflictele sunt provocate de părinţi. O parte dintre ele, ce aparţin normalităţii sunt generate de copilul însuşi în perioadele de afirmare a personalităţii, a autonomiei, în rivalitatea faţă de unul din părinţi (conflictul oedipian), din gelozie. Ele reprezintă conflicte de dezvoltare, latente sau manifeste, cronice sau acute, care pot provoca severe crize relaţionale. Tipic este conflictul educaţional, în jurul realizării unor obligaţii, învăţării deprinderilor, al activităţii şcolare. De rezolvarea sa pozitivă depinde echilibrul emoţional al familiei, al copilului însuşi şi aderenţa sa la societate. Conflictele se pot internaliza, trăirile emoţionale se pot condiţiona sau se pot declanşa tulburări psihopatologice de substanţă în sfera nevrotică, psihosomatică, a tulburărilor de conduită şi altele. Stresurile pot fi cumulative prin concomitenţa factorilor generali, a sărăciei, a patologiei familiale şi atitudinilor parentale perturbate.

Un ultim grup de noxe sunt cele ecologice, poluarea cu plumb ce afectează inteligenţa şi creşterea, artificializarea mediului ambiant prin aglomerarea de blocuri, fără spaţii de joacă şi recreaţie, suprastimularea prin oferta de mărfuri şi programele TV cu încărcare sexual-agresivă ce creează false nevoi şi stimulează conduitele agresive.

Clasificarea tulburărilor psihice ale copilului

Definirea, încadrarea şi clasificarea afecţiunilor psihice au fost supuse unui amplu proces de modernizare ştiinţifică pentru a crea un cadru nozografic omogen capabil să asigure validitatea cercetărilor ştiinţifice. Clasificările moderne recunoscute sunt: ICD-10 (1994) adoptată de OMS şi acceptată în ţara noastră, cea valoroasă a Asociaţiei Americane de Psihiatrie (DSM-IV, 1994), cea franceză dedicată vârstei copilăriei ce menţine cadrul nozografic clasic (S. Lebovici, R. Diatkine, M. Soule, 1997).

Printre elementele noi aduse de DSM-III şi IV (1980, 1994) preluate în ICD-10 se află criterializarea diagnosticului prin introducerea listei simptomelor obligatorii şi facultative definite psihopatologic şi prin parametrii cantitativi de intensitate, frecvenţă şi durată, vârstă de apariţie. Se realizează diferenţierea între fenomenul întâmplător, tranzitoriu, episodic, variantele genetice dismaturative ce aparţin totuşi normalităţii şi boala psihică, cu consistenţa sa internă şi stabilitatea temporală.

Un alt element este relativizarea conceptului de boală psihică în clasificările DSM, acceptată parţial de ICD-10, prin introducerea termenului generic de tulburare psihică în locul celor clasice de nevroză, psihopatie. Este o orientare potrivită vârstei copilăriei şi adolescenţei.

Următoarele afecţiuni psihice sunt considerate comune cu cele întâlnite la adult (DSM-IV, 1994): 1) delirium, demenţa, tulburările amnestice şi alte tulburări cognitive, 2) tulburările mentale datorate unei boli medicale, 3) tulburările legate de substanţe, 4) schizofrenia şi alte tulburări psihotice, 5) tulburările afective, 6) tulburările anxioase, 7) tulburările somatoforme, 8) tulburările simulatorii (factitious), 9) tulburările disociative, 10) tulburările de sexualitate şi de identitate de gen, 11) tulburările de alimentaţie, 12) tulburările de somn, 13) discontrolul impulsurilor, 14) tulburările de adaptare, 15) tulburările de personalitate, 16) altele.

Cele specifice vârstei (DSM-IV, 1994) cuprind: retardarea mintală, tulburările de învăţare, tulburările abilităţilor motorii, tulburările de comunicare (limbaj), tulburările durabile (pervasive) de dezvoltare, deficitul atenţional şi tulburările de conduită, tulburările de alimentaţie specifice sugarului şi micii copilării, ticurile, tulburările sfincteriene şi tulburări diverse, ca anxietatea de separaţie, mutismul selectiv, tulburarea reactivă de ataşament, tulburările stereotipe de mişcare.

Sistemul multiaxial de diagnostic (DSM-IV, 1994) include: axa I, rezervată afecţiunii de bază şi tulburărilor comorbide, axa II, dedicată retardării mintale şi tulburărilor de personalitate, axa III, concentrată asupra funcţionării somatice, a bolilor concomitente, axa IV, ce menţionează stresorii psihosociali şi axa V, care înscrie nivelul funcţionării psihosociale din ultimul an, evaluat prin scala de adaptare C.G.A.F.

Examenul psihologic al copilului

Examinarea psihică a copilului şi adolescentului presupune crearea unei ambianţe favorabile, umaniza-

rea spaţiului de consultaţie prin dotarea cu jucării, postere plăcute, retragerea oricărui instrument medical ameninţător şi, pentru copilul mic, renunţarea la obişnuitul halat alb, anxiogen.

Există o fază de acomodare cu copilul, în care acesta va fi lăsat să examineze el însuşi pe medic, acesta rămânând într-o atitudine de expectativă, cu zâmbetul pe buze. Ea se bazează în principal pe comunicarea neverbală.

După acest moment, examinarea va fi organizată în raport cu vârsta. Ea se va axa pe 2 direcţii: *observarea comportamentului spontan* şi interactiv potrivită sugarului şi copilului mic şi *interviul psihiatric* destinat copilului mare şi adolescentului. Comportamentul spontan relevă modul în care copilul percepe mediul înconjurător, capacitatea şi distributivitatea atenţiei spontane, ritmul activităţii motorii, gestualitatea, stilul jocului sau al manipulării obiectelor, dispoziţia şi reacţiile faţă de mamă şi examinator, calitatea comunicării spontane.

Evaluarea se continuă prin iniţierea de către examinator a interacţiunii prin schimbul de jucării, de obiecte, comunicarea prin priviri, gesturi de deschidere şi prin aprecieri verbale pe o voce blândă asupra jocului şi calităţilor sale. Astfel se poate realiza o relaţie pozitivă, de acceptare, de permisivitate şi încredere.

Examinarea se realizează în prezenţa mamei, care implicit intră în jocul relaţional, ceea ce permite şi evaluarea relaţiilor copil-părinte, dezvăluind partea neconştientizată înrădăcinată a unor atitudini parentale. Interacţiunea completează informaţiile asupra dezvoltării limbajului, intelectului, ataşamentului faţă de mamă şi abilităţile sociale.

La o vârstă mai mare sau la adolescenţă interviul devine fundamental. El completează datele obţinute prin observaţie/inspecţie, care oferă o imagine generală asupra înfăţişării, mimicii şi pantomimicii. Discuţia se desfăşoară în mai multe etape: o primă fază obligatorie de deschidere creează atmosfera şi relaţia interpersonală. Ea se va referi la subiecte plăcute sau neutre, la activităţile preferate, cu mici întrebări de detaliu menite să sublinieze interesul examinatorului.

Examinarea poate continua ca o discuţie nestructurată ce alunecă peste viaţa subiectului, stimulând povestirea spontană, dezvăluirea, dar numai dacă examinatorul urmăreşte îndeaproape dispoziţia copilului, îi oferă suport şi înţelegere. Ea permite clarificarea multora din itemurile examenului psihic: claritatea conştiinţei, inserarea în mediu, calitatea proceselor cognitive, dispoziţia, atitudinea faţă de lume, conflictele şi chiar filozofia de viaţă a copilului, printr-un grad de prelucrare a datelor brute.

Interviul structurat se concentrează asupra evaluării sistematice a funcţiilor psihice, a proceselor cognitive, afective şi aprofundării simptomatologiei, a subiectelor delicate semnalate în vederea aprecierii validităţii lor, semnificaţiei şi motivaţiei lor.

În completare se pot aplica mici probe psihologice denumite „creion şi hârtie", uzuale pentru cabinetele psihiatrice, cum ar fi testul celor trei dorinţe, trei supărări, desenul familiei, povestea vieţii, desenul spontan, examinarea scrisului şi cititului, interpretarea lor necesitând cunoaşterea psihologiei şi psihopatologiei infantile. Ele facilitează identificarea anxietăţilor, a tensiunilor interne, a imaginii de sine, a raporturilor afective şi de prestigiu cu membrii familiei, a aspiraţiilor (fig. 18.1).

Examinarea familiei este o operaţie delicată întrucât părinţii vin într-o stare de anxietate şi confu-

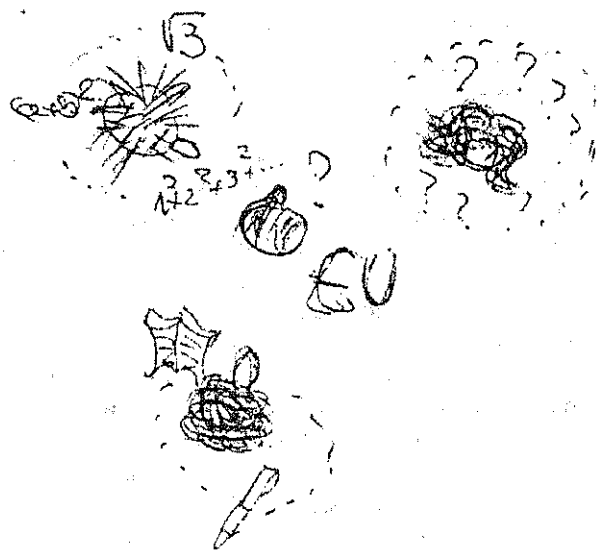


Fig. 18.1 – Desenul efectuat de un băiat în vârstă de 13 ani venit la consultaţii pentru reacţie de opoziţie. Reiese presiunea concentrică exercitată de membrii familiei asupra copilului, el reprezentându-se drept centrul preocupărilor exagerate ale familiei: tatăl (stânga sus), mama (dreapta sus), bunica (stânga jos). Reacţia de defensă, de opoziţie, se confirmă prin testul celor 3 dorinţe: 1) să nu mi se impună nimic, 2) să nu existe prea mulţi oameni mari, 3) să nu mi se pună întrebări. De remarcat inteligenţa, creativitatea şi capacitatea de sinteză remarcabilă a copilului.

zie, încărcaţi de nemulţumire şi subiectivitate. Ei au nevoie să fie ascultaţi, să se simtă înţeleşi şi ajutaţi, ceea ce impune o atitudine de interes, empatie, răbdare şi respect din partea examinatorului.

Se va parcurge o primă etapă de ascultare fără întrebări şi comentarii, în care se vor nota, pe cât este posibil, pe lângă motivele îngrijorării, adică stările, faptele copilului şi comentariile despre ele, calificativele şi vinovăţiile atribuite. Libertatea de expresie acordată părintelui permite definirea lumii în care trăieşte copilul, a afectivităţii faţă de el, a reacţiilor şi atitudinilor faţă de el, a problemelor personale ale părintelui şi ale familiei sale.

În acest context, se poate aprecia şi nivelul intelectual al părintelui, gradul său de cultură, maturitatea personalităţii, inserarea sa în realitate, resursele familiei. Anamneza sistematică va completa datele referitoare la simptomele principale, istoricul afecţiunii, antecedentele heredocolaterale şi personale, cu ample referiri la atmosfera familială, condiţiile de viaţă, sistemul educaţional, cine creşte copilul, cu cine doarme copilul, adaptarea sa familială şi socială, personalitatea sa premorbidă.

Cel puţin la copilul mic, examinările somatice şi neurologice vor fi efectuate după efectuarea examenului psihic.

Examinarea psihologică aduce un plus de informaţie prin utilizarea testelor psihometrice şi de proiecţie, evaluarea reacţiilor copilului în timpul examinării. Testele de dezvoltare psihomotorie cuprind chestionarul de screening Denver şi scalele Bailey, Griffith, Buhler-Hetzer, Casatti-Lezine. Cele destinate aprecierii dezvoltării intelectuale a preşcolarilor sunt reprezentate de testele: Binet-Simon, Stanford-Binet, Merill-Terman, WPSI. La vârsta preşcolară, pentru cei cu surditate se recomandă testul Noemi.

La şcolar se preferă testele WISC, Stanford-Binet, iar pentru examinarea performanţei, testul Raven. Se mai adaugă probe de atenţie, de memorie, de apreciere a gestului grafic, a capacităţii vizualo-constructive, cum ar fi testul omuleţului (Goodenough), Lauretta Bender şi altele. Examinarea performanţelor poate fi completată prin scalele de abilităţi: de autoservire, sociale Matson, Goldstein. Problematica afectivă se examinează prin interviu, testul de completare a frazelor Bonnet, testele C.A.T., Patte noire, Symmonds şi T.A.T., Rohrschach, Rosenzweig, iar pentru definirea orientării sexuale, testul Szondi.

Evaluarea paraclinică se completează, după caz, prin examenul EEG, un screening biochimic asupra funcţionării somatice, iar în cazul suspiciunii unor procese organice, examenul fundului de ochi, neuroradiologie, potenţiale evocate şi altele.

Retardarea mintală[1]

Este o stare de nedezvoltare sau de dezvoltare psihică incompletă, ce se produce ca urmare a afectării inteligenţei înainte de vârsta de 3 ani. Ea nu este o boală, ci o stare permanentă, neprogredientă, care creează persoanei respective un dezavantaj social denumit handicap. De obicei rămâne un rest de inteligenţă intact, un potenţial psihic restant, pe baza căruia copilul retardat va parcurge un proces de dezvoltare similar normalului, dar mai lent, care se poate prelungi până la 24-25 ani.

În cadrul retardării mentale sunt afectate în principal gândirea şi procesele cognitive, dar disfuncţia lor se răsfrânge global asupra întregului psihic. Funcţiile de realizare, cognitive exprimă structura sistemului nervos, echipamentul neuropsihologic şi sunt susţinute energetic de funcţiile apetitive, afective, concepute ca dispoziţie, pulsiune de a acţiona, intenţionalitate (Ajuriaguerra şi Marcelli, 1989). Funcţiile apetitive sunt perturbate de insuccese şi trăirile de insuficienţă.

Retardarea mintală se defineşte prin 2 criterii principale (DSM-IV, 1994):

1) reducerea performanţelor cognitive, reflectată în coeficientul intelectual care se situează sub 70 puncte şi vârsta mintală sub 14 ani, la adult. La copil diferenţa minimă este reprezentată de 2 etape de vârstă, adică de cel puţin 2 ani în perioada de început a şcolarităţii;

2) un minus în capacitatea de adaptare socială, constând în limitarea funcţionării în cel puţin 2 din ariile de funcţionare a persoanei: comunicare, autoservire, traiul în cadrul casei, abilităţile sociale/interpersonale, utilizarea resurselor comunitare, autoconducerea, abilităţi şcolare, de muncă, de distracţie, de îngrijirea sănătăţii şi asigurarea securităţii corporale. Capacitatea de adaptare socială îi diferenţiază pe cei independenţi social, de semidependenţi şi dependenţi social.

---

[1] Vezi şi capitolul 17, „Retardul mental".

În România retardarea mintală atinge 3,5% din populaţia generală sub forma uşoară şi 0,4% în forme grave (studiul Centaur, 1983, nepublicat).

Clasificare. Retardarea mintală se diferenţiază din punct de vedere psihopatologic şi etiologic. După intensitatea tulburărilor, oligofreniile se clasifică în forme uşoare, moderate, medii şi severe. Ele sunt diferenţiate în raport cu următoarele criterii: vârsta mintală, dezvoltarea limbajului, coeficientul intelectual şi capacitatea de adaptare socială.

Tablou clinic. Poate să fie complicat prin prezenţa semnelor neurologice de paralizie cerebrală, a epilepsiei, deficienţelor senzoriale, a tulburărilor endocrine, a malformaţiilor somatice, ceea ce creează tabloul de multiplu handicap, denumit altădată encefalopatie infantilă.

Forme clinice:

1) retardarea profundă se caracterizează printr-o vârstă mintală de 0-2 ani, un coeficient intelectual între 0-19. Copiii nu reuşesc să înveţe limbajul vorbit. Rareori pot pronunţa rudimentar câteva cuvinte-propoziţie. Gândirea este în stadiul senzorio-motrice, comunicarea este dificilă, datorită incapacităţii de înţelegere. Prezintă malformaţii somatice craniene, microcefalie, hidrocefalie şi faciale, paralizii cerebrale. Ele marchează severitatea afectărilor organice. Faciesul este nătâng, privirea nefocalizată. Activitatea este haotică, lipseşte schema de organizare gestuală. Ea constă adesea din acte de autolovire, legănat, apucarea brutală a obiectelor. Ei rămân total dependenţi fizic şi social, necesită îngrijire toată viaţa. Se internează în instituţii specializate;

2) retardarea severă se caracterizează prin întârziere psihomotorie însoţită sau nu de paralizii cerebrale. Malformaţiile sunt mai discrete. La vârsta adultă ei ating o vârstă mintală între 2-4 ani, un IQ între 20-34. Gândirea rămâne în stadiul preoperaţional, ei reuşesc să denumească o parte din obiectele uzuale, folosesc propoziţii de 2-3 cuvinte. Ei pot să achiziţioneze autoservirea, să efectueze activităţi elementare de muncă, domestică sau în agricultură. Fiind incapabili de orientare topografică, se rătăcesc uşor şi au nevoie de supraveghere. Sunt dependenţi social. Ei pot fi internaţi în cămine şcoală pe termen îndelungat, unde învaţă deprinderi utile;

3) retardarea moderată sau educabilii, se exprimă prin întârziere psihomotorie în primii ani de viaţă. Ei ating o vârstă mintală de 5-7 ani, un coeficient intelectual de 35-49, gândirea este în stadiul preoperaţional. Ea permite înţelegerea unor situaţii concrete, orientarea în mediu, pe stradă, achiziţionarea de deprinderi de autoservire şi operaţii simple de muncă. Vorbirea este mai dezvoltată, au un vocabular mai bogat dar au dificultăţi în sintaxă, asintaxie. Ca adulţi ei pot să rămână în familie, în comunitate, în case protejate, să lucreze în ateliere protejate, în centre de zi. Ei sunt semidependenţi social şi au nevoie de sprijin în cheltuirea banilor, menţinerea bugetului, evitarea maternităţii;

4) retardarea mintală uşoară sau debilitatea mintală. Ea poate să se exprime printr-o uşoară întârziere psihomotorie sau se remarcă abia la începerea şcolarităţii. La adult se atinge vârsta mintală între 8-12 ani, un coeficient intelectual între 50-69. Gândirea este bradipsihică, cu inerţie şi stereotipii şi rămâne într-un stadiu concret, prenoţional. Ei reuşesc să scrie, să citească, să efectueze operaţii aritmetice elementare, calculul până 100, să asimileze cu ajutorul metodelor pedagogice adaptate noţiuni corespunzătoare primelor 4 clase primare, dar într-un timp dublu în clase speciale, şcoli ajutătoare sau obişnuite.

Debilii reuşesc să se profesionalizeze în şcoli speciale calificându-se în meserii manuale simple şi se adaptează satisfăcător vieţii profesionale. Deşi pot să trăiască independenţi şi să întemeieze o familie, ei au mari dificultăţi mai ales în funcţia de părinte, dar şi în cea de soţ. Ei au un risc ridicat de tulburări neuropsihice asociate, ca epilepsie, tulburări psihotice nediferenţiate, tulburări de conduită, prostituţie, delincvenţă.

La handicapaţii sever se descriu impulsivitate, intoleranţă la frustraţii, agresivitate, acte de autoagresiune, generate şi de neglijare. La debili se întâlnesc instabilitate, irascibilitate, crize de mânie în faţa eşecurilor, opoziţie la interdicţii, fugi sau inhibiţie, pasivitate, supunere excesivă, atitudini de imitaţie şi demisie.

Etiologie. Cuprinde cauze endogene şi exogene.

Dintre cele *endogene* cea mai frecventă este transmiterea poligenică, întâlnită la familiile de oligofreni cu mare fertilitate. Ea determină apariţia formelor uşoare, considerate întrucâtva drept variante ale normalităţii.

Transmiterea prin genă majoră, unică, conform legilor mendeliene, defineşte bolile prin deficit enzimatic, tezaurismozele, care afectează cele 3 linii ale metabolismului: aminoacidopatii, dislipidoze, glicogenoze. Prototipul său este oligofrenia fenilpiruvică. Alte forme au un grad de evolutivitate, ca facomatozele (boala Bourneville) şi neuroangiomatozele (boala Sturge Weber) sau reprezintă sindroame specifice, neevolutive ca sindromul Rubinstein-Taiby.

În cadrul cromozomopatiilor sunt frecvente sindromul Down, trisomia 21 şi cele legate de sex, sindromul Klinefelter XXY şi boala Turner XO.

Formele exogene cuprind agresiuni ce se petrec în perioada embriopatică – prin radiaţii, substanţe chimice, rubeolă şi alte viroze ce dau naştere la malformaţii, în perioada fetopatică – prin malnutriţia fătului, bolile mamei sau fetoplacentare, infecţii (lues, SIDA, toxoplasmoză, boala incluziilor citomegalice). În faza perinatală se produc prin traumatisme obstetricale, asfixie, hemoragii şi ictere patologice neonatale, meningite purulente neonatale. Postnatal sunt recunoscute ca noxe cerebrale cu risc oligofrenogen distrofiile severe, îndelungate, traumatismele craniocerebrale, meningoencefalitele şi carenţele afectiv informaţionale îndelungate, sociale care pot crea oligofrenii sau accentua urmările unor adversităţi cerebrale.

În multe cazuri se constată lipsa unei corespondenţe stricte între severitatea retardării mentale şi cea a leziunilor cerebrale macroscopice, evidenţiate prin imagistica cerebrală.

Diagnostic. Este concentrat asupra stabilirii gradului de alterare a funcţiilor cognitive şi a etiologiei.

Diagnosticul pozitiv are o etapă de identificare activă, precoce a retardării mintale sau întârzierii psihomotorii, care se realizează la nivelul medicului de familie, cu ajutorul testului Denver, cu ocazia examinărilor periodice de sănătate ale sugarului şi antepreşcolarului. Odată apărută suspiciunea de întârziere psihomotorie sau de oligofrenie, copilul va fi examinat de un specialist psihiatru, iar diagnosticul de certitudine se stabileşte prin examenul psihologic, care certifică afectarea dezvoltării psihomotorii/psihice şi intensitatea sa. Se utilizează de principiu cel puţin 2 teste psihometrice diferite. Întotdeauna se va aprecia şi calitatea educaţiei şi a mediului de viaţă.

Cel puţin în primii 4-5 ani de viaţă diagnosticul se păstrează la formularea mai generală de întârziere psihomotorie. El dă o şansă copilului, întrucât presupune numai o reducere a ritmului de dezvoltare. De altfel întârzierea psihomotorie poate avea cauze spontan corectabile, ca variantele de dezvoltare lentă, poate fi depăşită prin tratarea pediatrică a unor deficienţe somatice, distrofii severe şi anemii sau prin intensificarea educaţiei în carenţele sociale. Formele severe de retardare mintală devin evidente în primul an de viaţă.

Diagnosticul psihopatologic va fi completat de cel etiologic, extrem de important. Realizarea sa poate necesita internarea într-o clinică şi o serie de explorări paraclinice complicate. Aproximativ 20-30% din cazuri nu pot fi diagnosticate etiologic cu precizie.

Diagnosticul diferenţial se concentrează asupra a 2 situaţii importante:

1) Întârzierea psihică severă, caracterizată prin absenţa limbajului ce trebuie diferenţiată de surditate, în care comunicarea neverbală, gestuală este bună şi există o schemă coerentă de acţiune, de întârzierile de limbaj expresiv, în care copilul aude şi utilizează adesea limbajul semnelor, de autism, în care există o retracţie, lipsă de interes faţă de ambianţă.

2) La vârsta şcolară retardarea mintală este suspectată în caz de eşec şcolar. Ea trebuie diferenţiată de dezinteresul şcolar banal, de pseudooligofrenie, o stare nevrotică depresiv-anxioasă cu importante inhibiţii, blocaje, răspunsuri date la întâmplare, de stări dismaturative tranzitorii, de sindromul de deficit atenţional, de stările hiperchinetice, de psihoze, de demenţe.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia este cronică, iar prognosticul este dependent de severitatea afectării cognitive, prezenţa handicapurilor asociate, calitatea intervenţiei recuperatorii şi a suportului familial. Apar crize periodice legate de dezvoltarea de simptome psihiatrice, de apariţia sexualităţii, de pierderea sprijinului din partea familiei.

Tratament. Este preventiv şi curativ.

Profilaxia se realizează printr-o bună îngrijire a sarcinii, naşterea în bune condiţii şi îngrijirea propice în primii 3 ani de viaţă. Sfatul genetic este obligatoriu în orice suspiciune de boală genetică, el asigură prevenirea apariţiei altor cazuri.

Tratamentul etiologic este posibil în foarte puţine cazuri, ca hipotiroidia congenitală, intoxicaţia cronică cu plumb, în deprivările masive educaţionale. În rest, tratamentul se concentrează asupra reducerii deficitului cognitiv prin mijloace educaţional/reabilitative. Intervenţia are mai multe componente: lucrul cu părinţii, alcătuirea programelor educaţional-recuperatorii, asigurarea integrării sociale prin „normalizare", tratamentul tulburărilor psihiatrice asociate.

Lucrul cu părinţii constă în aducerea cât mai precoce la cunoştinţă a diagnosticului de întârziere psihomotorie/retardare mintală, asistarea lor în a consuma reacţia de doliu faţă de copilul ideal, prelucrarea reacţiilor psihice secundare, instruirea lor pentru a deveni coterapeuţi.

6532239

Reacţia de doliu are un conţinut depresiv-anxios şi cuprinde 3 faze: a) centrată pe sine, asupra propriei suferinţe, b) centrată asupra copilului, pe suferinţa acestuia, c) centrată asupra comunităţii, asupra altor copii aflaţi într-o situaţie asemănătoare. Neasistată de un profesionist, cu calm şi simpatie, ea se poate transforma în reacţii secundare: depresie prelungită, izolare, idei paranoice de învinovăţire a specialiştilor, dragoste excesivă faţă de copilul handicapat cu neglijarea soţului şi celorlalţi copii, respingerea copilului, supraprotecţie, perfecţionism. Părinţii au nevoie de informaţii pertinente despre problemele copilului şi despre intervenţiile posibile.

În colaborare cu ei se va alcătui un program de recuperare, care implică circumscrierea ariilor disfuncţionale, a obiectivelor de realizat, a măsurilor de recuperare şi stabilirea celor care le vor aplica. Programul integrat de recuperare Portage oferă tehnici de intervenţie destinate copilului cu vârstă mintală între 0 şi 6 ani. Părintele va fi instruit asupra nevoilor speciale ale copilului deficient, a metodelor de învăţare corespunzătoare, ca răsplătirea diferenţiată, experienţa socială, a condiţiilor de ambianţă şi va fi sprijinit în aplicarea lor. Copilul poate fi recuperat în centre de zi, grădiniţe speciale, centre de recuperare motorie sau la domiciliu de către părinţi.

Educaţia specială se efectuează în cămine-şcoală, şcoli ajutătoare, clase speciale în şcoli generale. Tendinţele moderne sunt către încadrarea în clase normale, însă cu educaţie diferenţiată şi menţinerea în mediul social obişnuit, care oferă o diversitate de experienţe şi învăţări. În plus, este necesară o mare doză de optimism şi perseverenţă pentru a înainta pe lungul şi spinosul drum al recuperării. Principiul modern de încadrare în instituţii este de a-l plasa în mediul „cel mai puţin restrictiv". Se recomandă internarea în cămine-spital numai a cazurilor severe, în care familia este depăşită şi nu există servicii de zi comunitare.

Tratamentul medicamentos se rezumă la roborante cerebrale ca piracetam, encefabol, lecitină care îmbunătăţesc întrucâtva funcţionarea cerebrală. La ele se adaugă temporar sedative, neuroleptice, antidepresive destinate tulburărilor psihiatrice asociate.

Tulburări de limbaj

Din punct de vedere etiologic ele se clasifică în 3 grupe distincte:

1) tulburări de dezvoltare a limbajului, defectual-instrumentale: dislalia, tulburarea de articulare, tulburarea de limbaj expresiv, întârzierea simplă de limbaj şi alalia şi tulburarea de limbaj receptiv;

2) pierderea limbajului prin leziuni cerebrale câştigate, afaziile;

3) tulburări cu aspect predominant reactiv-nevrotic: balbismul, mutismul total şi mutismul electiv durabil.

Tulburările de dezvoltare a limbajului apar în absenţa unor tulburări intelectuale, neurologice, de auz. Etiologia lor este biologică, fiind incriminaţi factori genetici, agresiuni perinatale şi imaturitatea sistemelor neuropsihologice integrative ale limbajului, a procesării auditive şi a coordonării motorii.

Dislalia reprezintă articularea defectuoasă a unor consoane, în principiu aceleaşi pentru fiecare copil. S-au descris rotacismul, pronunţia dificilă a fonemei r, sigmatismul, pronunţia imperfectă a consoanei s, care devine ş, thetacismul în care t devine d, lambdacismul în care este problematică pronunţarea lui l. La acestea se adaugă inversiunea de silabe, simplificarea fonemelor complexe. Până la vârsta de 5 ani dislalia este fiziologică, fiind determinată de imaturitatea procesului articulator. După aceea se recomandă reeducarea logopedică.

O menţiune specială o merită **regresiunile de limbaj**, reapariţia bruscă a unui limbaj infantil la o vârstă mai mare, dislalic şi împănat cu diminutive, care indică declanşarea unei stări de regresiune afectivă legată de rivalitatea cu un frate mic. Regresiunea afectivă necesită intervenţie psihoterapică.

Tulburările de limbaj expresiv se referă la întârzierea apariţiei vorbirii, deşi copilul înţelege bine ceea ce i se spune şi are o dezvoltare psihomotorie satisfăcătoare. Există variaţii genetice în apariţia vorbirii până la vârsta de 4 ani, întârzierea fiind compensată de prezenţa unui vocabular remarcabil de la început.

Întârzierea simplă de limbaj se întâlneşte la copii cu coeficientul de dezvoltare sau IQ în limite normale. Ea se caracterizează prin apariţia primelor cuvinte după vârsta de 2 ani, limbajul menţinându-se apoi sărac, cu multe cuvinte-propoziţie sau propoziţii de 2 cuvinte, organizare sintactică defectuoasă. Limbajul se structurează mult mai târziu. Întârzierea de limbaj se asociază cu slaba achiziţie a spaţiului şi timpului, cu întârzieri în achiziţia schemei corporale, evidenţiată prin probe speciale (Frostig).

Ea poate să rezulte şi din carenţe de stimulare din partea familiei. Lipsa vorbirii după vârsta de 2 ani impune o intervenţie logopedică.

Alalia sau audimutitatea este o formă severă de tulburare a limbajului expresiv, în care începerea vorbirii este foarte întârziată. Pragul până la care poate să apară vorbirea este vârsta de 8 ani (Rutter şi Hersov, 1995). După reeducare prelungită copilul abia poate să spună câteva cuvinte, există un grad de agramatism. Tulburarea se poate asocia cu o dispraxie bucofacială, cu dificultăţi de reproducere a ritmurilor, cu tulburări spaţiale. Copiii alalici sunt irascibili, coleroşi, pretenţioşi.

Există un continuum de forme clinice intermediare între întârzierea simplă şi alalie. În orice întârziere de limbaj este necesară o examinare audiologică cu audiometrie, pentru a elimina hipoacuziile cu sunete înalte sau joase protezabile.

Tratamentul constă în reeducare ortofonică şi psihomotrice cu asimilarea ritmurilor melodice, a schemei corporale, învăţarea cuvintelor prin crearea imaginii lor pe mai multe canale senzoriale, susţinerea psihologică a mamei.

Tulburarea limbajului receptiv este denumită şi agnozie auditivă, surditate verbală, impercepţie auditivă congenitală. Deşi copilul aude, nu reuşeşte să înţeleagă sensul cuvintelor şi să le reproducă. Există perturbări pe traseul procesării auditive, evidenţiate cu ajutorul potenţialelor evocate auditive ce arată atingeri intracerebrale, dar audiometria este normală. Afectarea limbajului este mixtă, fiind atinsă şi latura expresivă ; copilul nu reuşeşte să pronunţe corect cuvinte recepţionate distorsionat.

De aceea, când învaţă să vorbească, copiii pronunţă cuvintele foarte deformat, cu un grad de parafazie similară adultului cu afazie senzorială Wernicke. Chiar dacă vor învăţa să vorbească, limbajul va fi sărac, slab articulat, telegrafic, cu structuri sintactice defectuoase. Prognosticul este rezervat. Tratamentul este logopedic. În caz de eşec, se introduce limbajul semnelor utilizat în surditate.

Pierderea limbajului se produce prin afectarea emisferei dominante datorită diferitelor procese organice cerebrale, traumatismelor craniocerebrale, intoxicaţiei alcoolice acute, encefalitelor acute. Pierderea vorbirii se însoţeşte de semne neurologice de focar, de paralizii de hemicorp. La copil, afazia este considerată tranzitorie, fiind posibilă preluarea funcţiilor de limbaj de către emisfera intactă, datorită dominanţei încă imperfect stabilite. Formele durabile de afazie necesită reeducare logopedică.

Sindromul Landau-Klefner este constituit din epilepsie şi afazie apărute brusc la vârsta de 5-7 ani. Afazia poate să fie şi receptivă, lăsând copilul fără mijloace de comunicare verbală, într-o stare de perplexitate. Evoluţia sindromului este ondulantă, cu frecvente recăderi şi o tendinţă către demenţiere.

Tulburări predominant nevrotice:

– *Balbismul* este o tulburare în fluenţa vorbirii caracterizată prin blocaje ale emisiunii verbale. Apare la 1% din copii, marea majoritate fiind băieţi. Balbismul este tonic, când se blochează emisia primei silabe a cuvântului creându-se o pauză stânjenitoare, şi clonic, când se produce repetiţia sacadată, explozivă a unei silabe. De obicei ele se combină. Tulburarea vorbirii se însoţeşte de crisparea feţei, ticuri, gesturi impulsive şi roşeaţă, transpiraţii.

Există o perioadă de balbism fiziologic, între 3-5 ani, legată de nesiguranţa în articularea cuvintelor, care se şterge spontan cu condiţia ignorării sale. Balbismul patologic apare brusc în copilărie sau adolescenţă, după un şoc psihic şi se poate prelungi timp de decenii. Există o variabilitate situaţională a simptomelor în funcţie de interlocutor, de starea de dispoziţie, fiind accentuate de emoţii. Ele se reduc în timpul recitării şi cântatului. În jurul său se organizează logofobia, teama de a vorbi în prezenţa altora, alte fobii sociale sau agresivitate, tulburări de caracter.

Drept cauze se recunosc predispoziţia genetică prezentă în 30% din cazuri, tulburările în lateralizare, preexistenţa unei întârzieri de limbaj la 50% din balbici, dar şi relaţiile proaste mamă/copil prin agresivitatea acesteia, anxietate exagerată, distanţă afectivă. Copiii au o incapacitate în a exprima agresivitatea.

Tratamentul început între 5-7 ani este predominant logopedic, dar şi prin terapie de joc, care permite exprimarea agresivităţii. În adolescenţă el devine mai dificil şi necesită psihoterapie expresivă, psihodramă, exerciţii de relaxare, terapie cognitivă (Ladouceur, Fontaine, Cottraux, 1992).

Mutismul reprezintă dispariţia vorbirii la un copil care a vorbit anterior şi nu suferă de afazie. Există un mutism total câştigat, declanşat de un şoc afectiv la adolescenţă şi care este pasager. La sfârşit se trece printr-o perioadă de vorbire şoptită sau de balbism. Mutismul electiv durabil se poate produce nu-

mai în şcoală sau în familie, faţă de anumite persoane. Apare pe la 6-7 ani şi poate dura ani de zile. El se asociază cu inhibiţie motorie, opoziţie, enurezis. Copilul poate conserva scrisul şi să-şi continue şcolaritatea, chiar dacă nu vorbeşte la şcoală.

În explicarea mutismului se recunosc mecanisme isterice. Copilul comunică normal prin scris şi prin semne. Etiologia poate fi legată de situaţii psihotraumatizante, de existenţa unor secrete de familie care îl copleşesc, de tensiuni în relaţiile mamă copil. Necesită tratament psihiatric, anxiolitic, antidepresiv şi psihoterapie expresivă prin desen. Poate fi nevoie de separarea temporară de familie.

Tulburări de învăţare

Au mai fost denumite şi tulburări ale abilităţilor academice, instrumentale, fiind centrate asupra asimilării scrisului, cititului, calculului şi abilităţilor motorii. Sunt considerate stări defectuale strict specifice. Ele nu sunt datorate retardării mintale, proastei şcolarizări, deficienţelor senzoriale de văz şi auz, tulburărilor neurologice, deficitului atenţional. Dificultăţile şcolare create determină apariţia de stări fobice, aversiune faţă de învăţat, trăiri de inferioritate, fugă de la şcoală, tulburări de conduită. Etiologia lor este neclară. Au fost incriminaţi factorii genetici, tulburările în dominanţă, sindromul de disfuncţie minimă cerebrală, imaturitatea.

Dislexia sau tulburarea cititului se referă la dificultăţi în recunoaşterea literelor şi cuvintelor scrise şi imposibilitatea citirii cuvintelor, propoziţiilor. Scrisul poate fi şi el alterat, însă copierea este posibilă. Tulburările de citit persistă peste vârsta obişnuită pentru asemenea dificultăţi, adică clasele a II-a - a III-a.

Etiologia este genetică, cu transmitere dominantă, legată de sex, majoritatea dislexicilor fiind băieţi. Există o importantă agregare familială. Întrucât performanţele se mai îmbunătăţesc cu vârsta, este implicat şi un factor maturativ.

Tratamentul este educaţional, prin metode ajutătoare. Recunoaşterea naturii defectuale a dislexiei reduce presiunea şi morala făcută copilului de către familie. În formele uşoare, învăţarea cititului se reuşeşte abia în adolescenţă, iar în cele grave copiii rămân aliteraţi.

Disgrafia, sau tulburarea de scris, se caracterizează prin scrierea mâzgălită, neinteligibilă, substituţii, inversări de litere, cuvinte scrise incomplet. În schimb, forma gramaticală şi conţinutul ideativ sunt corecte. Nu sunt mai reuşite nici copierea sau scrierea după dictare, desenul. Disgrafia exprimă imaturitatea ariei vizualo-constructive din zona posterioară parieto-occipitală dreaptă însoţită de imaturitatea imaginii corporale.

Tratamentul constă în exerciţii laborioase care se adresează şi dezvoltării imaginii corporale şi a abilităţilor vizualo-constructive. Este posibilă utilizarea computerului ca mijloc de ajutor.

Discalculia, sau tulburarea de calcul, este reprezentată de dificultatea de citire a cifrelor, cu inversări între 9 şi 6, 6 şi 3 şi altele. Calculele aritmetice sunt dificile, datorită impreciziei perceptuale. Se însoţeşte de agnozie digitală, ceea ce aminteşte de sindromul Gerstman de lob parietal drept.

Cauza este genetică şi este apreciată ca un minus de abilitate înnăscută. Tratamentul se efectuează prin educaţia specială, iar prognosticul este rezervat. Este utilă folosirea calculatorului de buzunar.

Stângăcia gestuală şi motorie reprezintă o disfuncţie exprimată în dispraxie, nesiguranţă în mers, căderi frecvente şi inabilitate sportivă. Copiii sunt înceţi la îmbrăcare, alimentare, mers, scapă obiectele, au dificultăţi în desen, scris. Au coeficient intelectual verbal bun şi unul de performanţă foarte slab. Originea sa poate fi genetică, dismaturativă, microlezională sau lipsă de exersare. Prin exerciţii fizice susţinute defectul se reduce încet, dar niciodată definitiv.

Tulburări durabile (pervasive) de dezvoltare

Cuprind tulburări de dezvoltare cu durată îndelungată: autismul infantil, sindromul Asperger, tulburări dezintegrative: sindromul Rett şi demenţa Heller.

Autismul infantil este o afecţiune cronică ce survine înainte de vârsta de 30 luni, în centrul căreia se situează autismul, starea de retragere în sine şi de dezinteres faţă de alţii. Descris iniţial ca o afecţiune, autismul infantil precoce (Kanner, 1943) este considerat astăzi şi ca sindrom însoţitor al unor boli organice cerebrale severe, al deficienţelor senzoriale sau ca efect al deprivării sociale grave.

Prevalenţa sa este între 2-13 ‰ de copii, cu netă predominanţă a băieţilor, 3/1 (M. Rutter; L. Hersov, 1995).

În simptomatologie, pe prim plan stau lipsa de interes pentru cei din jur, privirea absentă, mimica detaşată, lipsa de zâmbet. Ei îşi privesc mâinile şi se joacă stereotip cu ele sau cu alte părţi ale corpului. Au fost luaţi drept surzi, datorită lipsei de răspuns la solicitările verbale. Autiştii sunt indiferenţi, nu dezvoltă ataşament faţă de mamă, faţă de cei apropiaţi. Nu îi interesează jocul şi relaţiile cu alţii. Este posibil ca indiferenţa să se reducă în timp, iar ei să se dezautizeze. În contrast, se situează interesul selectiv şi ataşamentul faţă de anumite obiecte.

Comunicarea este dificilă, datorită vocii inexpresive, monotonă, a mimicii şi gesticii rigide, mecanice. Jumătate din copiii autişti nu reuşesc să înveţe să vorbească. Ceilalţi au un limbaj particular, nefuncţional, caracterizat prin ecolalie imediată, repetă mecanic spusele interlocutorului, sau ecolalie întârziată, în care repetă în afara contextului fraze auzite anterior, vorbirea „în bandă de magnetofon". Autiştii folosesc persoana a II-a sau a III-a în locul persoanei I. De exemplu: „vrei prăjitură?" înseamnă în fapt „vreau prăjitură". Autiştii au probleme în realizarea conştiinţei propriei persoane, învăţând foarte greu utilizarea adecvată a cuvântului Eu. Ei folosesc neologisme sau cuvinte inventate ad hoc.

Comportamentul este dominat de grija obsesională pentru stabilitate, pentru ordine, cu ritualuri de spălat, în aşezarea la masă, în poziţia jucăriilor şi obiectelor. Orice schimbare le declanşează crize de furie. Jocurile lor sunt stereotipe, mecanice, repetate la nesfârşit. Există o fascinaţie faţă de mişcare, lumini, sunete. Au un miros hiperdezvoltat şi adesea explorează obiectele mirosindu-le. Autiştii sunt inabili motor, adesea hiperactivi, iar la pubertate mişcările lor devin manierizate.

Majoritatea copiilor autişti suferă de deficienţă mintală. Numai 20-30% dintre ei au un IQ în limite normale, dar cu dificultăţi în gândirea abstractă, secvenţială, în fantezie. Toţi au o slabă capacitate de memorare, uitând cu uşurinţă cele învăţate. La puţini dintre ei există insule de funcţionare normală, ca aptitudinile muzicale sau „calculatorii calendaristici", sau au abilităţi motorii, se caţără bine.

Etiologia este genetică, cu transmitere recesivă, rata gemenilor monozigoţi atingând 36-91% (M. Rutter; L. Hersov, 1995), iar în fratrie se întâlnesc tulburări cognitive. S-au identificat disfuncţii neconfirmate ale neuromediatorilor cerebrali.

Pentru formele cu afectare organică certificată, anamnestic, clinic şi neuroradiologic, s-au descris modificări în trunchiul cerebral rezultate din agresiuni severe pre-, peri- şi postnatale, prin neuroinfecţii, epilepsie severă. Trăsăturile autiste sunt expresia incapacităţii de fixare a atenţiei datorată alterării cerebrale.

Etiologia psihogenă neconfirmată insistă asupra comunicării confuze, cu dublă semnificaţie realizată de mamele „schizofrenogene". Sindromul autist poate apărea în condiţii de carenţă afectivă severă, în hospitalism.

Evoluţia copiilor autişti a fost îmbunătăţită, dar nu hotărâtor, prin introducerea tehnicilor terapeutice. Prognosticul este mai bun în prezenţa vorbirii şi a unui coeficient intelectual normal. Între 5-17% dintre autişti reuşesc să aibă o viaţă socială satisfăcătoare, să se încadreze profesional. Până la 3/4 din totalul autiştilor de vârstă adultă ajung să fie instituţionalizaţi. Altă evoluţie negativă este cea către schizofrenie.

Tratamentul este educaţional-recuperator, cu programe speciale adresate dezvoltării perceptuale, achiziţiei, cunoştinţelor şi deprinderilor. Se folosesc meloterapia, terapia comportamentală cu răsplătire diferenţiată, relaţia afectivă preferenţială, structurarea programului de viaţă, mişcare, contacte sociale. Asemenea programe implică formarea părinţilor ca terapeuţi şi introducerea în centre de zi, clase specializate. În tratament se utilizează: neuroleptice, haloperidol, trifluoperazină, rispolept, litium carbonic, levomepromazină, pe perioade relativ scurte datorită riscului dischineziei tradive şi altor efecte secundare.

Psihopatia Asperger (autistă) sau tulburarea schizoidă a copilăriei apare după vârsta de 3 ani, predominant la băieţi. Sunt copii izolaţi, excentrici, cu jocuri stereotipe. Intelectul este normal, ei au unele preocupări abstracte ciudate. În timp reuşesc să muncească, dar rămân izolaţi social, nu se căsătoresc. Cauzele sunt genetice. Tratamentul neuroleptic este rezervat stărilor de agitaţie.

Tulburările dezintegrative includ afecţiuni cu evoluţie nefavorabilă, demenţială.

Sindromul Rett este o afecţiune cronică progresivă, caracteristică fetelor, de etiologie genetică, cu transmitere recesivă legată de sex, de cromozomul X. Se declanşează la vârsta antepreşcolară, după o perioadă de normalitate de 6-18 luni.

Treptat încep mişcări stereotipe ale mâinilor (fig. 18.2 A, B, C şi D) cu închiderea şi deschiderea palmelor şi gestul de a şterge mâinile una de alta, alte gesturi automate, se pierde înţelegerea limbajului şi vorbirea, apoi apar regresiunea psihică, dificultăţi de mers, apraxia mersului, crize convulsive, distonii musculare. Pot să se producă tulburări în ritmul respirator, hiperventilaţie alternată cu perioade de apnee. În acelaşi timp, stagnează creşterea perimetrului cranian şi a restului corpului. Nu există tratament. Deşi există evolutivitate, bolnavii pot să supravieţuiască până la vârsta de 40 ani.

Demenţa Heller este o afecţiune cronică foarte rară, ce se declanşează după vârsta de 3-4 ani. Se produce o pierdere progresivă a capacităţii intelectuale, însoţită de o stare de agitaţie extremă, până la imposibilitatea de contact psihic, fără vreo simptomatologie neurologică. Datele neuropatologice sunt negative. Nu există tratament.

Schizofrenia

Este o psihoză endogenă cu evoluţie îndelungată a cărui nucleu simptomatologic este dominat de disocierea autistă a personalităţii. Datorită evoluţiei sale defectuale, forma infantilă a schizofreniei a fost denumită demenţa precocissimă.

Schizofrenia este o boală a tinereţii. Excepţională la copil, la adolescent ea atinge o frecvenţă de 3‰. Pe măsura înaintării în vârstă riscul de îmbolnăvire creşte până la 1,3%.

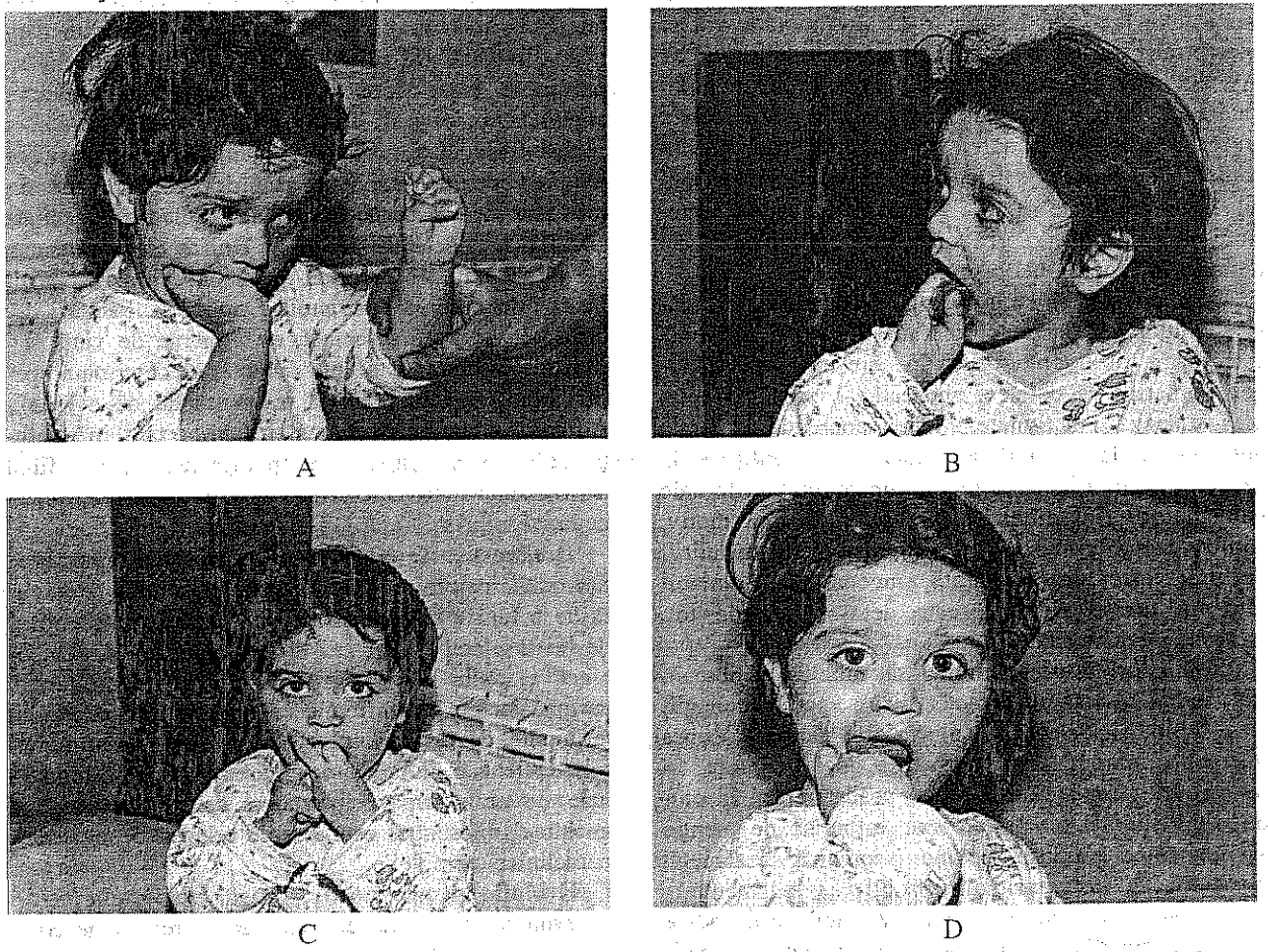


Fig. 18.2 – A, B, C, D: Sindrom Rett. Imagini secvenţiale care demonstrează mişcările obsesive ale mâinilor, care sunt îndreptate continuu spre gură, mişcările de închidere şi deschidere a palmelor. (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

Simptomatologie. Debutul poate să fie acut, printr-un episod psihotic. Într-un interval de câteva zile, bolnavul devine neliniştit, apar o puternică tensiune interioară nemotivată, suspiciune, insomnii, nevoie de mişcare, care se pot transforma în agitaţie psihomotorie. Adesea bolnavul are o stare de perplexitate, trăiri de depersonalizare sau de derealizare.

Pe acest fond apar tulburări de percepţie, iluzii, halucinaţii auditive şi vizuale, rareori olfactive, gustative sau tactile, pseudohalucinaţii cu senzaţia de „gânduri străine", de „telepatie". În raport cu conţinutul halucinaţiilor apar idei delirante nesistematizate de persecuţie, de urmărire, religioase şi altele. Delirul poate să apară şi prin filiera ideilor de relaţie, de interpretare şi de persecuţie. Gândirea devine dezlânată, se disociază, apar idei absurde, bizare.

Dispoziţia poate să fie euforică, cu veselie necomunicativă sau, din contră, tristă, posomorâtă, pot să apară trăiri de vinovăţie exagerată, de inutilitate. Se mai întâlnesc inversiunea afectivă, ostilitatea nemotivată faţă de părinţi şi disociaţia, incongruenţa ideoafectivă, adică exprimarea unor emoţii total neconcordante cu situaţia sau cu ceea ce gândeşte pacientul. Bolnavul poate să aibă gesturi neinteligibile, agresiuni, fugi bizare, refuză mâncarea, se izolează sau rămâne în poziţii neobişnuite, catatonic.

Debutul insidios se întinde pe mai multe luni, scăpând iniţial atenţiei celor din jur. Cea mai frecventă este forma pseudonevrotică, în care apar vagi plângeri somatice de cefalee, oboseală, insomnii. Treptat se instalează inactivitatea, lenea aparentă, izolarea, autismul. Adolescentul stă toată ziua, nepăsător la ceea ce se întâmplă în jur, cufundat în trăirile sale halucinatorii, în fantezii delirante, râde fără motiv, solilocvează, grimasează. Apare disocierea gândirii, vorbirea este dezorganizată, incoerentă. Bolnavul prezintă tocire afectivă, este detaşat faţă de tot, inclusiv de viitorul său.

O altă formă este dominată de ritualuri şi obsesii. Ele capătă treptat un caracter bizar, apar halucinaţii, stări fobice, în special dismorfofobii centrate asupra unor imaginare defecte corporale, idei delirante. În unele cazuri randamentul şcolar scade treptat, în ciuda eforturilor subiectului, apar tulburări de atenţie şi memorie, gândirea devine imprecisă, dezlânată, disociată, se instalează un aspect pseudodementţial.

Simptomatologia evoluează variabil. Episoadele acute, marcate de delir, halucinaţii, tulburări afective de tip depresiv sau maniacal, se şterg mai uşor, în timp ce semnele negative de dezintegrare a personalităţii, disocierea, tocirea afectivă, apatia, abulia se instalează pe perioade îndelungate şi creează invaliditate. Se constată pierderea durabilă, organică a capacităţilor cognitive prin tulburări mixte de atenţie, memorie şi gândire.

Se descriu următoarele forme clinice: 1) paranoidă, caracterizată de delir şi halucinaţii, 2) catatonică, dominată de sindromul catatonic, negativism, stereotipii de atitudine şi de mişcare, sugestibilitate crescută, 3) nediferenţiată şi dezorganizată, denumită şi simplă, în care se întâlnesc apatie, abulie, autism, inafectivitate, disociere a gândirii, 4) reziduală, care reprezintă mănunchiul de simptome negative rămas după remisiunea unui episod psihotic acut. La copil formele oscilează între cea paranoidă tipică şi aşanumitele psihoze infantile ale şcolii franceze, nediferenţiate, marcate de anxietate extremă, gândire haotică, disociată, dificultăţi în a distinge realul, comportament bizar şi un grad de deficienţă intelectuală (S. Lebovici, R. Diatkine, M. Soule, 1997).

Etiologie. Este neclară. Se admite un factor major de predispoziţie genetică spre dezechilibrul neuromediatorilor cerebrali. Riscul de transmitere este de 14-15% la rudele de gradul I. Unii schizofreni au o afectare cerebrală precoce, pre- şi perinatală, certificată prin mărirea ventriculilor cerebrali. Factorii declanşatori de natură socială, evenimente de viaţă sau situaţiile psihotraumatizante durabile ar determina apariţia bolii, deşi în practică nu sunt atât de evidenţi. Atitudinea familiei joacă un rol important în evoluţia bolii, în prevenirea sau apariţia recăderilor, fiind nocivă exprimarea puternică a emoţiilor, de obicei negative.

Diagnostic. Se bazează pe prezenţa simptomelor psihotice majore timp de cel puţin o lună şi durata de 6 luni a bolii. Schizofrenia trebuie diferenţiată de boala afectivă, dar există şi forme mixte, schizoafective. Psihozele exogene pot prezenta un tablou asemănător cu schizofrenia: cele organice, toxice, determinate de droguri, alcool, posttraumatice, tumorale, epileptice, infecţioase, şi cele psihogene, funcţionale survenite după psihotraume severe. Pentru diagnosticul diferenţial este nevoie adesea de examene paraclinice complexe.

Evoluţie şi prognostic. Există mai multe feluri de evoluţie: episodică, cu perioade de remisiune completă sau parţială, cu persistenţa unui sindrom rezidual sau evoluţie continuă, caracteristică formelor

cu debut insidios, cu fluctuaţii minime. Nivelul intelectual scăzut, prezenţa altor cazuri de schizofrenie în familie, sexul masculin, debutul insidios cu simptome negative, slaba aderenţă la tratament sunt indicii ale evoluţiei nefavorabile.

Tratament. Se bazează pe chimioterapie: neuroleptice tipice, haloperidol, levomepromazină, trifluoperazină, clordelazin, antidepresive, neuroleptice atipice de ultimă generaţie: clozapină (Leponex), risperidonă (Rispolept), olanzapină (Zyprexa) destinate formelor rezistente (30%). Ele se administrează în timp de câteva luni, după care se trece la tratamentul de întreţinere de ani de zile cu preparate depôt: fluanxol, modecate, haldol, menit să prevină recăderile.

Se recomandă suport afectiv, reînceperea cât mai curând a şcolii, fără pretenţii de performanţă, stimularea angajării în societate şi activităţi, resocializarea, fără presiuni ce pot decompensa bolnavul foarte sensibil, vulnerabil, dependent şi posibil defectual. Familia va fi educată pentru a adopta o atitudine echilibrată, fără emoţii exagerate, să recunoască semnele recăderii şi să acţioneze timpuriu. Foarte rarele cazuri defectuale la această vârstă se tratează în cadrul staţionarelor de zi cu programe de reabilitare, învăţarea abilităţilor sociale, terapie cognitivă sau în ateliere protejate în care este stimulată activitatea productivă.

Tulburări afective

Au ca nucleu schimbările patologice ale dispoziţiei în sensul depresiei sau al euforiei. Trăsăturile lor clinice sunt asemănătoare cu cele întâlnite la vârsta adultă, cu excepţia conţinutului ideativ, care este mai sărac la copil. La adolescent tabloul clinic se exprimă complet.

Epidemiologie. Pentru vârsta preşcolară procentajul de depresie şi nefericire este de 5%, la cea şcolară el atinge între 10-12% (M. Rutter şi L. Hersov, 1995), iar în adolescenţă poate fi afectată 25% (P. Hoare, 1993) din populaţia respectivă. Boala afectivă primară este rară la copil, ea crescând abrupt în adolescenţă cu o netă predominanţă a episoadelor depresive.

Simptomatologie. *Depresia* se defineşte prin dispoziţia tristă, cu toate nuanţele sale, plictiseală, dezinteres, anhedonie, pierderea capacităţii de a se bucura, starea morocănoasă sau inhibată. Tristeţea este mai accentuată dimineaţa iar spre seară ea se reduce. Periodicitatea circadiană poartă pecetea depresiei endogene. Tristeţea poate fi însoţită de plâns facil, nemotivat sau din motive minore. Depresia se reflectă în mimică. Ea este serioasă, încruntată, privirea este tristă, colţurile gurii sunt coborâte. Vocea este înceată, lipsită de vigoarea vârstei, lipsesc glumele, râsul şi ghiduşiile copilăriei. În cazurile severe înfăţişarea este de persoană copleşită, doborâtă, cu umerii căzuţi şi gesturi lente.

Se descriu astenia, oboseala inexplicabilă, lipsa de chef de muncă, de energie. Pot apărea cefalee difuză nemotivată, cenestopatii abdominale, inapetenţă. Copilul se concentrează greu, are hipomnezie, gândirea este greoaie, parazitată, are pesimism faţă de viitor, trăiri de incapacitate, lipsă de sens a vieţii, de vinovăţie, de idei de suicid, apar preocupări obsesive de perfecţiune. Scad încrederea în sine, stima de sine, interesul pentru distracţii, muzică, petreceri, performanţe şcolare. Câteodată se înregistrează irascibilitate, acte de violenţă survenite pe un fond de tensiune interioară fără legătură cu momentul respectiv, pulsiuni suicidare. Pot să apară insomnii de trezire, vise urâte, coşmaruri. Anxietatea se manifestă prin nelinişte motorie, printr-o stare de „supărare" cu viziune catastrofică asupra viitorului.

Motivele consultaţiei sunt banale: scăderea randamentului şi dezinteres şcolar, cefalee, acte impulsiv-agresive, insomnii, inapetenţă, iar dispoziţia depresivă de fundal este reflectată în mimică, gestică, tonul vocii şi în producţiile copilului, de exemplu în desenul devitalizat, lipsit de culoare sau în culori sumbre. Depresia poate să aibă o intensitate variabilă: uşoară (nevrotică), severă (psihotică), depresie majoră sau să aibă o durată îndelungată în forma distimică.

Sindromul maniacal major, psihotic se caracterizează prin starea neobişnuită de bună dispoziţie, euforie, trăirea de mulţumire, fericire, cu un viitor luminos, cu supraevaluarea posibilităţilor, exaltare. Mimica exprimă aceeaşi mulţumire, ochii sunt strălucitori. Rareori, în mania coleroasă pot să apară treceri bruşte la încordare şi mânie. Există o sociabilitate crescută, plăcerea de a intra în vorbă cu oricine. Procesele psihice sunt accelerate, atenţia involuntară este crescută, adolescentul observă toate amănuntele, are hipermnezie, o bogăţie de detalii, gândirea este rapidă, stufoasă datorită afluenţei ideilor, fugă de idei, prezintă logoree cu digresiuni, observaţii foarte acute, planuri mari, compune şi recită poezii proprii.

Există o mare nevoie de mişcare, hiperactivitate care poate ajunge la agitaţie, tendinţă la vagabondaj, insomnie, apar pulsiuni sexuale. În stările hipomaniacale, tulburările se prezintă în forma atenuată ca tulburări de conduită.

Clasificarea clinică include:

1) boala afectivă, genetică, bipolară, în care există episoade maniacale şi depresive, şi monopolară, când survin numai episoade depresive;

2) stări depresive predominant reactive, determinate de situaţii nefavorabile, evenimente de viaţă, depresia nevrotică;

3) simptome depresive în cadrul altor boli, ca anorexia nervoasă, tulburări de conduită, stări anxioase cronice, schizofrenie sau boli somatice, diabet, astm, invalidităţi fizice, stări de convalescenţă postgripală, după mononucleoză;

4) legate de consumul de substanţe, droguri sau tuberculostatice, steroizi;

5) depresia fiziologică a adolescenţei. Un caz particular îl constituie depresia anaclitică – prin lipsă de sprijin a sugarului sever carenţat afectiv, caracterizată prin apatie, detaşare de mediu, tristeţe, inapetenţă, insomnie.

Etiologie. Cuprinde factori genetici, psihogeni şi maturaţionali. Boala afectivă este o afecţiune predominant genetică, poligenică sau prin genă dominantă. Este mai frecventă la sexul feminin. Ea se regăseşte la descendente într-un procent care variază între 5 şi 15%. În declanşarea sa intervin şi factorii psihogeni. Tipice sunt „pierderea": unei situaţii, a unui examen, a unei legături afective, a părintelui, a iubitului, a sprijinului grupului, a imaginii de sine, şi trăirea de neajutorare, învăţată, generată de eşecuri şcolare, de nereuşita adaptării la situaţii noi, de invaliditate.

Diagnostic pozitiv. Admite că pentru a fi considerat patologic un episod depresiv trebuie să dureze minimum două săptămâni, iar pentru a defini o tulburare afectivă independentă trebuie să treacă 15 zile de la încetarea utilizării consumului de droguri. Intensitatea depresiei se evaluează la adolescent prin scalele de depresie Beck, Hamilton, Zung şi K-SADS la copil.

Evoluţie. A fost mult influenţată de răspunsul excelent la chimioterapie. Bolile afective primare, denumite şi psihoze periodice, au o evoluţie episodică, iar depresiile psihogene sau secundare, nevrotice au risc scăzut de recidivă. Depresia la copil şi adolescent evoluează bine. În schimb, episoadele maniacale sunt rezistente la tratament şi au un risc de 20% de cronicizare.

Tratament. Este chimio- şi psihoterapic. Chimioterapia cuprinde antidepresive triciclice: Antideprin, amitriptilină, Anafranil, tetraciclice: Ludiomil, mianserină, sau inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei: fluoxetină, Fevarin, Prozac. Datorită riscurilor cardiotoxice, antidepresivele se utilizează numai după vârsta de 7 ani şi în doze mici. Abordarea psihoterapică exclusivă se foloseşte la copilul mic şi în depresia anaclitică a sugarului.

Mania se tratează cu neuroleptice în doze mari, haloperidol, Majeptil, Clopixol, levomepromazină, benzodiazepine, Romparkin şi stabilizatori de dispoziţie, ca valproatul de sodiu, carbamazepina, Rivotrilul. Profilaxia recăderilor se realizează cu litium carbonic, pe lungă durată, sub strictă monitorizare clinică şi a concentraţiei sanguine, optimă între 0,5-0,8 mEq, sau stabilizatori de dispoziţie.

Psihoterapia se adaptează vârstei. Se oferă suport emoţional copilului şi familiei sale pentru a favoriza dezvăluirile şi ventilarea trăirilor de neajutorare, iar intervenţia cognitivă atacă problematica nerezolvată şi creşte abilităţile de rezolvarea a problemelor.

Tentativa de suicid

Este considerată o problemă de sănătate publică prin riscul major de deces, mai ales la vârsta adolescenţei.

Epidemiologie. Există mari variaţii de incidenţă, în funcţie de factorii culturali, de ţară, regiune, etnie. În Japonia suicidul a fost considerat ca un mod onorabil de a soluţiona problemele spinoase ale existenţei. În Franţa se semnalează o prevalenţă de 0,35% a tentativelor de suicid la adolescent, cu o proporţie de 2/1 în favoarea fetelor. Mortalitatea prin suicidul realizat este de 1/60 cazuri, cu predominanţă netă a băieţilor, care folosesc mijloace dure, defenestrare, spânzurare etc. (Marcelli şi Braconnier, 1992).

Manifestări clinice. Există următoarele forme de expresie psihopatologică strâns legate între ele: ideaţia suicidară, intenţia suicidară, tentativa de suicid şi suicidul realizat. Dintre ele, ideaţia suicidară este întâlnită ocazional la orice persoană aflată într-un moment de cumpănă existenţială.

Dezechilibrul emoţional negativ ce generează ideaţia suicidară poate fi reprezentat de depresie, nemulţumire, frustraţie, disperare neputincioasă, furie

autodistructivă, „furia narcisică" (Ladame, 1997), mânie orientată asupra propriului corp. Actul suicidar este considerat ca o autoagresiune.

Ideaţia care pluteşte în spaţiul fantasmatic ca o posibilă soluţie se transformă în intenţie suicidară când subiectul se concentrează asupra actului în sine. Trecerea la act presupune o anumită tensiune internă, impulsivitate şi hotărâre care, în final, se materializează în gestul suicidar. Distanţa dintre ideaţia suicidară şi gestul suicidar diferenţiază 2 tipuri de tentative de suicid: impulsivă şi premeditată.

Tentativa impulsivă de sinucidere se declanşează fără prea multă reflectare, brutal, ca un răspuns repede găsit şi adoptat. Ea este mai obişnuită firilor impulsive, dezechilibrate, suprasenzitive la criticism, personalităţii de limită, „borderline" şi poate deveni modalitate de răspuns oricând repetabilă.

În contrast, se află suicidul rumegat, pregătit, cu scrisoare de scuze şi justificări, în care se parcurge o etapă pregătitoare, definită prin sindromul presuicidar. Subiectul se retrage în sine, este tăcut, întunecat, în tensiune posomorâtă, depresivă sau de nemulţumire. Depresia se poate exprima indirect prin încăpăţânare, iritabilitate, labilitate, plâns uşor. Performanţa şcolară se prăbuşeşte. În final este posibilă apariţia unei stări de muţenie negativistă ce seamănă cu liniştea dinaintea furtunii, în care se produce obişnuirea cu ideea morţii. El are mari şanse de reuşită.

Motivaţiile cu semnificaţie imediată sunt dorinţa de a fugi, de a evada dintr-o situaţie trăită ca insuportabilă, reacţia de doliu, vinovăţia faţă de fapte reale sau imaginare, răzbunarea, pedepsirea altuia prin ricoşeu, şantajul, sacrificiul pentru atingerea unei valori superioare sau jocul de-a moartea pentru a dovedi forţa, sinuciderea-pariu. Riscul unei tentative serioase stă în trăirea de disperare a adolescentului, în durerea intolerabilă, în autoînvinovăţirea fără proiecţii asupra altora. Semnificaţia generală a suicidului la adolescent este de strigăt de ajutor.

După Ladame (1997), toate tentativele de sinucidere sunt serioase şi ameninţă viaţa, întrucât adolescenţii şi mai ales copiii nu cunosc consecinţele exacte ale actului lor, nu percep realitatea morţii, ireversibilitatea ei, iar un comportament demonstrativ manipulator se poate sfârşi prin exitus.

Etiologie. În etiologie se împletesc factorii predispozanţi personali, familiali, sociopsihologici şi cei declanşatori. Printre factorii predispozanţi personali se enumeră bolile psihiatrice cu un procentaj de 25-30% reprezentate de depresie, nevroza isterică, consumul de droguri şi alcool, personalitatea borderline şi histrionică, anxios-perfecţioniştii.

Constituie vulnerabilităţi: lipsa de speranţă, slaba capacitate de rezolvare a problemelor datorită rigidităţii, mecanismele de confruntare paranoide generatoare de mânie şi răzbunare, stilul pesimist de atribuire. Ei îşi fac probleme, dar nu reuşesc să le rezolve, iar drumul către autonomie este în dificultate.

Familia viitorului suicidar este în incapacitate de a-i oferi suportul datorită deficitului de relaţionare, a crizelor conjugale şi dezorganizării, neglijării, schimbării persoanelor de îngrijire. Stilul educaţional este haotic, oscilând între supraprotecţie, lipsă de afectivitate şi ostilitate. Discordia îndelungată părinte-copil este strâns legată de suicidul adolescentului. Sociopsihologic se semnalează traiul în arii urbane supraaglomerate, lipsa de oportunităţi de petrecerea timpului, plictiseala, însingurarea.

Factorii precipitanţi pot să fie: o criză disciplinară, aşteptarea unei pedepse, rezultate şcolare proaste, descoperirea unei fapte imorale, pierderea cuiva iubit, eşec, conflicte. Multe apar insignifiante, dar ultimul eveniment este un simbol al modelului uzual de eşecuri personale şi interpersonale.

Evoluţie. Este în general bună, însă riscul de recidivă este de 30% şi poate fi redus printr-o intervenţie psihiatrică ulterioară.

Tratament. Cuprinde o fază medicală, pediatrică în care se rezolvă tulburările medicale create de tentativa de suicid şi una de intervenţie psihiatric-psihoterapică pentru care selecţia se realizează direct în secţia de terapie intensivă, prin interviuri de screening, chestionare. Cazurile selectate vor face o cură psihoterapică scurtă cu profil adaptat fiecăruia, având ca obiective restabilirea echilibrului emoţional prin suport şi ascultare empatică urmată de restructurarea cognitivă, adică a modului în care suicidarul îşi apreciază existenţa şi a stilului adaptativ. Tratamentul se adresează şi familiei. Sunt internate la psihiatrie tulburările psihice severe, depresia majoră, schizofrenia, cei cu tentative repetate de suicid sau care au utilizat mijloace dure.

Psihiatria organică

Reprezintă un grup neomogen de tulburări ce cuprind: stările confuzive, adică reacţia imediată a cre-

ierului faţă de agresiuni de orice tip, sindroamele psihoorganice definitorii pentru etapa lezională şi reacţiile psihologice din jurul defectualităţii, a disabilităţii şi handicapului social (Thomas şi Willems, 1997).

Stările confuzive acute corespund edemului cerebral, hipoxiei, atacului toxic, excitaţiei supraliminare datorate traumatismului cranian. Impactul se situează în formaţiunea reticulată a trunchiului cerebral, în sistemul mezencefalic şi în cel limbic, producând tulburarea vigilităţii, de la comă, ca în comoţia cerebrală de după traumatismele craniocerebrale, în abcesul cerebral, în intoxicaţiile acute, până la confuzia mentală, reprezentată de psihozele traumatice şi de delirurile din timpul infecţiilor generale sau cerebrale. La apariţia lor contribuie şi dezechilibrul hidroelectrolitic, variaţiile glicemiei, substanţe toxice ce trec pe prim plan în patogenia stărilor confuzive postoperatorii.

Descoperirea mediului străin agresiv al serviciilor de terapie intensivă la revenirea din comă poate să înspăimânte şi să dezorienteze, iar prezenţa cuiva din familie reduce substanţial anxietatea de trezire. Se admite şi existenţa unui factor individual, aşa-zisa aptitudine de a delira (Trousseau, 1880), care ar explica frecvenţa ridicată şi repetiţia lor la unii copii.

Caracteristica stărilor confuzive acute, denumite şi psihoze funcţionale este vindecarea lor fără sechele şi absenţa unui substrat histopatologic clar. Formele cele mai cunoscute sunt delirul febril şi delirul infecţios.

Delirul febril este o stare de scurtă durată ce însoţeşte hipertermia din bolile infecţioase. În perioada prodromală apar stări de slăbiciune emoţional-hiperestezică, cefalee, hiperestezie senzorială, irascibilitate, frică, labilitate afectivă, capricii, astenie, dificultăţi de concentrare, somn neliniştit. Odată cu creşterea febrei, gândirea devine încâlcită, apar dezorientarea temporospaţială, incoerenţa. Rareori se produce o stare de depersonalizare somatopsihică, în timpul căreia copilul simte că i se modifică membrele sau trupul. Pot apărea iluzii şi halucinaţii vizuale, terifiante, anxietate, agitaţie. Ele se accentuează vesperal. Bolnavii păstrează conştiinţa propriei persoane şi a episodului respectiv. Tulburările dispar odată cu reducerea febrei.

Delirul infecţios este o stare confuzivă, nelegată de febră, ce poate să apară în tot cursul bolii. Se descriu tulburări de conştiinţă de tip delirant, bogate în halucinaţii şi stări de agitaţie, dispoziţia variază între anxietate şi euforie. Unele forme au caracter catatonic, cu mutism, achinezie, ecolalie, ecomimie. După ştergerea tabloului catatonic iese la iveală un sindrom confuziv tipic. Foarte rară este starea amentivă, gravă, în care se pierde conştiinţa propriei persoane, bolnavul stă în pat şi repetă cuvinte fără sens. Evoluţia este dependentă de cea a procesului infecţios. În gupul reacţiilor psihice acute infecţioase se mai includ stările afective şi reacţia schizofreniformă (ICD-10, 1998). Perioada convalescenţei poate fi marcată de stări astenice funcţionale, cum ar fi cerebrastenia posstraumatică, infecţioasă.

Sindroamele psihoorganice exprimă alterări funcţionale sau definitive ale ţesuturilor cerebrale. În perioada postagresivă, simptomatologia este bogată, dar tranzitorie, profilul definitiv al sindroamelor secheleare urmând a se stabili într-o perioadă de până la 2 ani. Există o dinamică reparatorie a proceselor cerebrale postagresive, cu reducerea simptomatologiei prin ştergerea edemului, revenirea funcţionalităţii sistemelor parţial lezate, intrarea în funcţie a mecanismelor compensatorii. Abia după 6 luni se pot face predicţii mai apropiate.

Sindromul psihoorganic afectează procesele cognitive, afectivitatea şi comportamentul şi se manifestă prin deteriorări intelectuale şi prin tulburări organice de personalitate.

În sfera cognitivă pot apărea deficite senzoriale, dificultăţi în concentrarea atenţiei, scăderea memoriei, deteriorarea sau oprirea dezvoltării gândirii de diferite intensităţi. Sunt caracteristice organicităţii bradipsihia, inerţia, tendinţa la perseverare, sărăcia şi concreteţea gândirii. Scad capacitatea de înţelegere şi reflectare, flexibilitatea gândirii, imaginaţia.

Tulburările de afectivitate sunt marcate de creşterea pulsionalităţii, a agresivităţii, a sexualităţii, a nevoilor de mişcare, scăderea pragului de toleranţă la frustraţie, izbucniri violente de mânie, labilitate afectivă, stări de proastă dispoziţie, disforice. Rareori apar apatia, abulia, dezinteresul faţă de activităţi.

Comportamentul psihoorganic este marcat de un grad de dezorganizare a activităţii datorită hiperchineziei, perioadelor de agitaţie psihomotorie cu acte agresive, a sexualităţii precoce exprimate în masturbaţie rebelă, relaţii sexuale precoce, agresiuni sexuale şi perversiuni. Copilul are un grad scăzut de adaptabilitate socială, familială şi şcolară, ceea ce antrenează tulburări de conduită.

Reacţiile psihologice din jurul handicapului cognitiv, al dezechilibrului emoţional şi pulsional intrinsec şi al invalidităţii fizice prin deficite neuroendocrine şi epilepsie oferă imaginea unei persoane dependente, ce se impune prin opoziţie, sfidare, acte agresive şi încearcă să obţină independenţa prin plecări de acasă, vagabondaj. Adesea transpar trăiri de inferioritate, stări depresive, fobii, izolare, stări de apatie. Este dificil de stabilit unde se termină organicul şi începe reacţiile psihogene în manifestările polimorfe ale copilului şi adolescentului cu un creier lezional.

În acelaşi context se înscriu **tulburările psihice intercritice în epilepsie,** legate atât de substratul lezional, cât şi de răspunsul la handicap. Personalitatea epileptică descrisă cu decenii înainte, cu un nucleu disfuncţional cognitiv afectiv, alcătuit din vârscozitate psihică, tendinţă la perseveraţie, lentoare, gândire concretă, tulburări de atenţie şi memorie şi tulburări secundare: politeţe exagerată, caracter ascuns şi răzbunător, tendinţe agresive extreme, tinde să se modifice substanţial. Multe din trăsăturile descrise erau determinate de impregnarea barbiturică şi de frecvenţa ridicată a crizelor.

Eficacitatea noilor medicamente a permis epilepticului să se integreze social cu succes, eliminând marginalizarea socială şi mare parte din tulburările de caracter. Rămân problemele psihologice ale oricărui tratament îndelungat, legate de acceptarea medicamentelor pentru care s-au creat noi strategii, cum ar fi implicarea adolescentului epileptic în îngrijirea bolii sale, prin cunoaşterea problematicii şi acceptarea conştientă a servituţilor şi restricţiilor.

Diagnostic. Diagnosticul episoadelor confuzionale presupune o bună anamneză, examinarea pediatrică şi neuropsihiatrică, explorarea paraclinică a sistemului nervos, cu puncţie lombară, fund de ochi, neuroimagistică. Există şi o patologie psihogenă, reactivă acută, reacţiile de şoc declanşate după traume psihice severe, agresiune, viol, ameninţare cu moartea, care au un tablou asemănător dar în centrul discursului incoerent stă tematica psihotraumatizantă, care revine prin fragmente halucinatorii sau trăiri de spaimă.

Diagnosticul psihosindroamelor organice cerebrale câştigate presupune: 1) existenţa unei agresiuni cerebrale, 2) a unei simptomatologii de debut, 3) a unui complex simptomatologic specific, certificat prin probe psihologice, 4) probe paraclinice, EEG, neuroimagistică şi altele, menite să evidenţieze afectarea cerebrală. Componenta psihogenă supraadăugată reiese din trăirile copilului, din reacţiile familiei, nepotrivite cu nevoile sale speciale, din probele psihologice de proiecţie.

Tratament. Va fi adaptat fiecărei etape. În faza acută el se adresează bolii medicale de bază, iar pentru simptomatologia psihică se vor folosi benzodiazepine în doze mici, depletive şi corticoterapie. În faza lezională, tratamentul cuprinde intervenţia recuperatorie motorie şi psihică şi terapia medicamentoasă: cure antiinflamatorii cu dexametazonă, roborante cerebrale: piracetam, piritinol, lecitină, vitamine; sedative: clordelazin, neuleptil, tioridazin, levomepromazină, clopixol şi antidepresive. Se recomandă internări periodice pentru a se obţine reducerea tensiunilor părinte/copil. Psihoterapia include suport emoţional faţă de reacţiile psihogene secundare, iar terapia comportamental-cognitivă este menită să îmbunătăţească adaptarea socială. Programele educaţional-recuperatorii contribuie hotărâtor la crearea unei autonomii reale prin abilitarea copilului handicapat.

Tulburări anxioase

Anxietatea este o emoţie fundamentală cu rol adaptativ, expresie a instinctului de conservare, prezentă aproape tot timpul în viaţa omului. Anxietatea este caracteristică perioadelor de slăbiciune, de neajutorare, de dependenţă tipice copilăriei şi de dificultăţi existenţiale ale adolescenţei. Anxietatea are şi părţi pozitive: ea creşte motivaţia, îmbunătăţeşte performanţele în învăţare, stimulează găsirea de soluţii. În reglarea răspunsurilor anxioase intervin factorul experienţă şi învăţarea socială. Obţinerea unor rezultate pozitive duce la mărirea încrederii în sine, întărirea personalităţii şi reducerea la un nivel suportabil a reacţiilor anxioase.

Expresia anxietăţii este asemănătoare la toate vârstele, cu unele nuanţe. Copilul mic o trăieşte emoţional nereflectată în gândire, în timp ce adolescentul, datorită capacităţii de autoanaliză, poate să o descrie ca o stare de nelinişte difuză, de îngrijorare, de aşteptare a unei nenorociri plasate în viitor.

Ceea ce diferenţiază anxietatea patologică de cea normală, cea „de toate zilele" este intensitatea, frecvenţa crescută sau durata neobişnuită a stării emoţionale, desprinderea de contextul situaţional şi constituirea unui nucleu de suferinţă perceput ca atare. La

copil şi adolescent se regăsesc toate entităţile vârstei adulte: anxietatea generalizată, inclusiv cea legată de afecţiunile medicale şi de consumul de substanţe, nevroza atacurilor de panică, fobiile specifice şi sociale, tulburările obsesiv-compulsive şi formele specifice vârstei: anxietatea de separaţie, fobia şcolară.

La sugar, anxietatea se exprimă prin ţipete, nevoia de liniştire, nevoia de contact cu alţii. Faciesul copilului anxios este caracteristic. Anxietatea se manifestă şi prin agitaţie, insomnie, somn superficial cu treziri dese, apetit capricios. La copilul mai mare se adaugă coşmaruri, vise terifiante, pavor nocturn, enurezis sau encoprezis. Neliniştea se poate materializa prin întrebări nenumărate asupra unor eventuale pericole.

Prin cristalizări fobice anxietatea se poate deplasa către exterior, către lumea înconjurătoare. Ea capătă un obiect precis. Apare frica de singurătate, de întuneric, de animale mari, de monştrii.

La copilul mare sunt semnificative tulburările somatice: starea de încordare, de tensiune musculară, cefaleea, tremurăturile, simptomele cardiovasculare, cu palpitaţii, tahicardie, tulburări vasomotorii, stări de hiperventilaţie cu respiraţie amplă, frecventă, ameţeală, dureri toracice, câteodată semne gastrointestinale, greţuri, dureri abdominale, micţiuni frecvente.

La adolescent, anxietatea se poate exprima prin dismorfofobii, frica de urâţenia propriului trup, a zonelor cu semnificaţie sexuală care îi apar ca diforme, apoi frica de nereuşita integrării sociale, sexuale, de inadecvare şi ridicol. În situaţiile sociale comportamentul anxiosului se inhibă sau, din contră, apar reacţii exagerate, refuz de angajare.

Starea de anxietatea patologică implică un fond de tensiune exagerată continuă, denumită anxietate flotantă. Peste ea se pot suprapune momente de paroxism, atacurile de panică, mai caracteristice adolescenţei.

Atacul de panică începe brusc, nemotivat. Imediat se ajunge la paroxism, apare senzaţia insuportabilă de moarte iminentă, produsă de tahicardia accentuată, de extrasistole, de hiperventilaţie, care produce ameţeli şi tremurături. El durează cam 30 minute, dar se poate repeta, creându-se un lanţ aproape neîntrerupt. De multe ori se constituie agorafobia secundară.

Fricile infantile sunt relativ banale, au tematică multiplă, cele mai obişnuite fiind cele de animale, de înălţimi. În majoritatea cazurilor ele sunt comune cu ale altor membri ai familiei de la care au fost preluate prin învăţare. Ca şi fobiile, ele sunt stări emoţionale situaţionale declanşate în prezenţa obiectului respectiv. Mai severe decât fricile, fobiile sunt stări de frică iraţională, disproporţionată faţă de obiecte şi situaţii anodine, care scapă controlului voinţei şi declanşează măsuri de apărare, ca securizarea şi evitarea.

Fobiile obsesionale sunt desprinse de situaţie şi generează gânduri obsesive, de exemplu fobia de microbi, misofobia cu ritualuri de spălare, frica de boli (SIDA, cancer), care duce la efectuarea de nenumărate analize şi interogaţii.

Fobia sau anxietatea socială se caracterizează prin frica de străini, de situaţii sociale noi, cu potenţial de risc de compromitere, de umilinţă şi disconfort. La copilul mic refuzul poate fi violent, cu ţipete, crize de mânie, înţepenire sau fugă, iar la vârste mai mari se manifestă prin excesivă timiditate şi ruşine.

Anxietatea de separaţie este o stare normală în primii 3 ani de viaţă. După aceea, devine anormală prin intensitatea sa excesivă şi blocarea desprinderii copilului de familie, îndeosebi de mamă. Ea este stimulată de grija exagerată, de supraprotecţie şi precipitată de naşterea unui frate mai mic, de plecarea temporară a mamei, de stresul şcolar. Se manifestă prin nevoia de a avea tot timpul în preajmă pe unul din părinţi, de a dormi împreună, prin neputinţa de a pleca din ambianţa familiară, prin preocupări ruminativ-catastrofice cu privire la riscul unui accident, a decesului părinţilor când sunt absenţi, prin frica de întuneric, coşmaruri cu teme de separare. Pentru a deveni patologică anxietatea de separaţie trebuie să dureze cel puţin 4 săptămâni.

Fobia şcolară, sau refuzul şcolar, este o manifestare relativ rară, care apare în primii ani de şcoală, la pubertate, în clasele a VII-a - a VIII-a sau chiar în liceu. Fobia şcolară se manifestă prin frica iraţională de intensitate neobişnuită de a pleca la şcoală, ce apare dimineaţa, însoţită de dureri abdominale, crampe, vărsături, cefalee, tremurături. Ea se poate declanşa ca urmare a unei boli intercurente, a unui incident şcolar, a unui eşec sau fără un motiv clar. Familia acceptă situaţia şi tratează copilul ca pe un bolnav, reţinându-l acasă, hotărâre după care tulburările se estompează temporar. Ele vor reapărea a doua zi, în orele dinaintea începerii şcolii sau chiar la apropierea de clădirea şcolii.

La şcolarul mic, fobia şcolară este considerată o formă a anxietăţii de separaţie, în timp ce la pubertate poate fi o simplă fobie pe un fond de imaturitate emoţională, o reacţie de orgoliu, expresie a unei depresii psihice sau marchează debutul unei schizofrenii. Ea este o tulburare extrem de rezistentă, cam 1/4 din copii pierd anul şcolar şi poate deveni cronică în pofida tratamentului şi a insistenţelor celor din jur.

Etiologie. Se împletesc factorii personali, firile fricoase, greu adaptabile, cu atitudinile parentale anxiogene, supraprotectoare, de supraimplicare, generate la rândul lor de sindromul copilului special (P. Hoare, 1994) şi propriile anxietăţi infantile. Sindromul de copil special se naşte în sufletul părinţilor ca urmare a trăirii unor pericole: naşterea prematură, boli grave, operaţii, dintr-un ataşament anxios sau din conştiinţa că este copil unic, imposibil de înlocuit.

Un rol important în etiologia anxietăţii îl au stresurile, bolile grave, separările, decesul unui părinte, problematica şcolară. Conform teoriei psihanalitice, în spatele anxietăţii poate să stea un conflict interior. Fobiile urmează legile condiţionării şi se reîntăresc prin evitarea obiectului fobogen, ceea ce creează riscul perpetuării lor.

Diagnostic. Diagnosticul stărilor anxioase şi fobice necesită o bună explorare pediatrică în vederea identificării formelor secundare suferinţei fizice. În etiologia atacurilor de panică a fost incriminat între altele şi prolapsul de valvă mitrală.

Evoluţie. Este variabilă, cele mai stabile fiind fobiile.

Tratament. Este chimioterapic şi psihoterapic. Pentru început se preferă o cură scurtă, de 2-3 săptămâni, cu anxiolitice benzodiazepinice, Napoton, bromazepam, hidroxizin, încercându-se totodată înlăturarea factorilor anxiogeni sau a eventualilor stresori. În atacurile de panică, se preferă asocierea dintre antidepresive şi benzodiazepine (Rivotril, alprazolam). Există un risc de dependenţă la benzodiazepine.

Psihoterapia individuală este menită se reducă tensiunile emoţionale şi să îmbunătăţească capacitatea adaptativă. Se folosesc tehnici de dezvăluire analitice, artterapia (J. Sudres, 1998), metode cognitive pentru dezvoltarea asertivităţii, a capacităţii de rezolvarea problemelor, psihoterapie comportamentală cu desensibilizare şi modelare, sfătuirea familiei.

În cazul fobiei şcolare se va adopta o atitudine raţională. Copilul va fi pus să-şi facă lecţiile şi să se intereseze de şcoală, nu va fi răsplătit cu atenţie specială şi va fi stimulat să meargă la şcoală. Se utilizează anxiolitice şi antidepresive pe o perioadă îndelungată. Excepţional se acceptă renunţarea la anul şcolar şi se încurajează maturizarea prin trăirea după caz a copilăriei sau a autonomiei.

Tulburări obsesiv-compulsive

Tulburările obsesiv-compulsive sunt relativ rare la copil şi adolescent, se caracterizează prin apariţia nesiguranţei, a indeciziei, a nevoii de verificare a lecţiilor, a caligrafiei, a închiderii uşii, aranjarea în ordine şi simetrie excesivă a obiectelor, curăţenie excesivă, perfecţionism, trăiri de imperfecţiune şi vinovăţie. Pe acest fond, apar ideile obsesionale, fobii obsesive, obsesii de contrast, impulsiunea de a insulta părinţii, de a înjura şi a injuria divinitatea, impulsiuni agresive, resimţite ca înfricoşătoare, denumite compulsiuni, ritualuri de atingere, conjuratorii, exprimarea unor formule de apărare. Părinţii sunt angajaţi în manifestările obsesive prin impunerea unor ritualuri de întrebări şi răspunsuri.

Etiologie. Presupune existenţa în 50% din cazuri a predispoziţiei genetice, exprimată în trăsături de personalitate obsesională ce se potenţează cu perfecţionismul educaţional, stresul, surmenajul. Prin PET[1] a fost evidenţiată activarea unor structuri subcorticale serotoninergice, ceea ce justifică abordarea chimioterapică modernă.

Diagnostic. Este relativ uşor. Încadrarea nozologică presupune diferenţierea sindromului obsesiv compulsiv reactiv-nevrotic de decompensările personalităţii obsesionale sau de obsesiile din cadrul depresiilor sau schizofreniei.

Evoluţie. Este variabilă: 1/3 din cazuri se remit complet, revenind episodic, o treime au ameliorări cu simptome reziduale şi o treime cu evoluţie cronică cu simptomatologia staţionară.

Tratament. Este combinat. Chimioterapia cuprinde medicaţie complexă: antidepresivă (Anafranil), inhibitorii de recaptare a serotoninei (fluvoxetină, Prozac, sertralină, zoloft) şi sedativă (fenotiazine: Majeptil,

[1] PET – positron emition tomography.

pimozide, benzodiazepine, carbamazepină, carbonat de litiu), administrate pe lungi perioade de timp, posibil de ani. La ea se adaugă psihoterapia de joc, expresivă, de dezvăluire, analitică, sfătuirea familiei.

Tulburări isterice

Cuprind un grup polimorf de tulburări nevrotice diferenţiat din trunchiul comun al isteriei: tulburările conversive, disociative şi somatoforme. Ele au o expresie asemănătoare cu cea a vârstei adulte, dar ceva mai săracă. În producerea şi persistenţa lor se descriu 2 mecanisme fundamentale: câştigul primar prin deplasarea anxietăţii declanşate conflictual, în afara conştiinţei, în plan somatic, prin mecanismele de conversiune şi somatizare, şi câştigul secundar, ce constă din evitarea situaţiilor stresante şi obţinerea de beneficii rezultate din adoptarea noului rol de „bolnav". El este stimulat de atitudinile exagerate, supraprotective sau rejectante ale familiei. Conflictul emoţional generator este mai ameninţător decât simptomatologia neurologică sau somatică faţă de care isteric ul afişează adesea un grad de detaşare, acea clasică „belle indiference".

Tulburările isterice sunt rare înainte de vârsta de 8 ani, dar relativ frecvente la adolescenţă, mai ales la sexul feminin. Ele pot să îmbrace forme epidemice, „isteria de masă", descrisă în Evul Mediu, după un eveniment tulburător, în care fetiţe sugestibile intrau în rezonanţă afectivă cu cazul inductor. Ea este caracteristică ignoranţei împletite cu credinţe mistice înfricoşătoare.

Simptomatologia conversivă cuprinde un important număr de manifestări motorii: criza convulsivă majoră (Charcot), absenţe, tremurături polimorfe grosolane, paralizii; tulburări de echilibru, sindromul de astazie/abazie, afonie şi mutitate, cefalee foarte zgomotoasă; tulburări senzitive şi senzoriale, sindrom de durere sau anestezii dureroase în mănuşă sau ciorap, orbire, surditate.

Este caracteristică lipsa bazei organice, caracterul funcţional tranzitoriu. Ele pot fi provocate prin sugestie şi eliminate prin persuasiune sau sugestie armată cu mijloace anodine. Tulburările apar de obicei după un incident, o „supărare" şi pot fi precedate de plâns, de o criză de mânie foarte demonstrativă, „scandalul isteric", de cefalee şi au o durată variabilă de ore şi zile întregi. Ele apar întotdeauna în prezenţa altor persoane. O criză isterică ce survine în solitudine şi fără circumstanţe declanşatoare este suspectă de organicitate.

Simptomatologia disociativă la copil şi adolescent cuprinde amnezia psihogenă şi fugile psihogene. Amnezia de evocare psihogenă constă în blocarea reamintirii unor situaţii sau a unor cuvinte evocator psihotraumatizante. O fată de 15 ani nu îşi putea reaminti numele de familie în condiţiile în care tatăl era puşcăriaş şi toată lumea o întreba pe stradă ce s-a întâmplat. Fugile psihogene impulsive se declanşează brusc, nemotivat. Subiectul intră într-o stare de tensiune psihică accentuată, însoţită de îngustarea conştiinţei de tip crepuscular. El pleacă din casă pe tăcute, îmbrăcat sumar, merge haotic pe străzi, pe câmp şi se trezeşte după un timp de până la 1 oră fără să priceapă ce s-a întâmplat cu el. Există un grad de amnezie a actului respectiv. În etiologia lor au fost incriminate conflicte plasate în subconştient a căror tensiune scapă de sub controlul mecanismului de represiune şi se exprimă exploziv sub forma fugilor.

Tulburările somatoforme includ un grup de plângeri de suferinţă fizică prelungită, adesea cronic fluctuantă, polisimptomatică, ce se referă la cel puţin 4 regiuni: capul, abdomenul: cu dureri şi disfuncţii gastrointestinale, greţuri, balonare, dureri articulare şi osoase, tulburări urinare, iar la vârstă mai mare tulburări menstruale sau sexuale. Tulburările capătă un aspect greu de precizat, variind între parestezii, dureri intense şi convingeri hipocondrice. Ele nu pot fi explicate printr-o disfuncţie somatică sau o boală mentală bine precizată.

– **Sindromul cefalalgic** depăşeşte spaţiul clinic al tulburărilor somatoforme, existând o cefalee organică, neurologică, în sindromul de hipertensiune intracraniană, tumori cerebrale, meningite, traumatisme craniene, nevralgia trigeminală dar şi în boli somatice, însă în majoritatea cazurilor se întâlneşte o cefalee funcţională de cauză psihogenă. La copil se descriu 2 grupe de cefalee recurentă: boala migrenoasă, familială, şi cefalalgiile, cu tendinţe la repetiţie.

Boala migrenoasă este familială şi se întâlneşte la 0,5% din copii. Ea se manifestă prin hemicranie cu pulsatilitate, hiperestezie senzorială, fotofobie, posibil vărsături, jenă şi agravare la activităţile fizice. Poate fi precedată de o aură, cu durată de sub o oră, alcătuită din unul din următoarele simptome: pares-

tezii, scotom sclipitor, hemianopsie, tulburări motorii, oftalmoplegie. Forma abdominală este definită prin dureri paroxistice difuze, periombilicale sau epigastrice, vărsături, fotofobie, nevoie de linişte şi singurătate. Cefaleea este pe plan secund sau lipseşte. Migrena survine pe un teren alergic, la copii cu un trecut încărcat de crize de paloare la sugar, vărsături, rău de automobil, crize de dureri abdominale (S. Lebovici, R. Diatkine, M. Soule, 1997).

În grupul cefaleelor recurente se descriu cefaleea nevrotică, cu durere imprecisă şi capricioasă, resimţită ca o apăsare, arsură, umflătură, senzaţie de căldură, ale cărei orar şi sediu sunt schimbătoare. Sunt prezente manifestări nevrotice anxioase, fobice, obsesive. La adolescent cefaleea occipitală, în vertex sau frontală se defineşte ca cefalee de tensiune sau de atenţie, legată de efortul de concentrare, ce apare în partea a doua a zilei ca o „provocare faţă de munca intelectuală". Cefaleea se însoţeşte frecvent de inhibiţie intelectuală. Ea apare în condiţii de surmenaj, de frică de eşec.

La copil ea poate să fie şi un simptom de imitaţie a altor cazuri în familie, aducând atenţiei şi alte beneficii secundare. Personalitatea poate să fie reprimată, supercontrolată, incapabilă să-şi exprime nemulţumirile, conştiincioasă, extrem de ambiţioasă. Cefaleea nevrotică poate fi numită boala premianţilor.

Diagnosticul este dificil, necesită multiple explorări neuropsihiatrice şi psihologice, iar tratamentul implică psihoterapie, relaxare, schimbări în regimul de viaţă, pe lângă antialgice, anxiolitice, soluţie de ergotoxină.

– **Abdomenul cronic dureros** este un sindrom caracterizat prin prezenţa a cel puţin trei crize dureroase în trei luni, fără cauză organică, suficient de intense pentru a afecta activitatea copilului. Expresia lor poate fi zgomotoasă, ca în migrena abdominală, sau mai ştearsă, sub formă de dureri trenante, fără localizare precisă, eventual periombilical, fără orar digestiv şi semne fizice la examenul de rutină (S. Lebovici, R. Diatkine, M. Soule, 1997). În cadrul lor au fost diferenţiate migrena abdominală, care duce de obicei la apendicetomie, constipaţiile funcţionale, colita spastică, durerile abdominale funcţionale.

Ele pot să survină într-un context nevrotic, însoţite de anxietate şi de frici parentale sau în condiţiile unei întârzieri pubertare generatoare de trăiri de inferioritate şi mari nevoi de protecţie. Ele mai apar în cadrul unei crizei zgomotoase de adolescenţă ca simptom într-un context depresiv, obsesional, psihotic. Pentru diagnostic, pe lângă examinarea neuropediatrică este necesară analiza contextului psihologic, a atmosferei familiale, a locului simptomului în registrul reacţiilor copilului, a beneficiului secundar. În tratament, pe lângă medicaţia antispastică îşi au loc anxioliticele, antidepresivele şi psihoterapia.

Tulburările somatoforme ating până la 10% din consultaţiile pediatrice şi sunt mai frecvente la sexul feminin. În etiologia lor, Minuchin (1998) implică familia „psihosomatică", care impune restricţii în exprimarea trăirilor negative, în clarificarea conflictelor. Ea este generatoare de ostilitate prin relaţii prea strânse, preocupări exagerate ale părinţilor pentru conformism şi atenţie exagerată acordată sănătăţii, plângerilor minore.

Asemenea tulburări pot să reprezinte numai ecran zgomotos în spatele cărora se ascund boli somatice severe. De aceea, pentru un diagnostic corect este necesară înainte o bună explorare pediatrică sau neurologică, clinică şi paraclinică.

Tratament. Tratamentul imediat al tulburărilor isterice se face prin intervenţia clasică asupra simptomelor cu ajutorul sugestiei şi persuasiunii, prin injecţii subcutanate cu ser fiziologic, „serul american", manevre dureroase, ca injecţia intradermică „butoane" cu apă distilată sau apăsarea în anumite puncte, zone erogene, injecţii intravenoase cu calciu, calciu bromat sau diazepam. Intervenţiile se efectuează în condiţii de linişte, optimism, fără aparţinători, însoţite de afirmarea sugestiv-convingătoare a unor efecte benefice imediate. În plus se pot administra benzodiazepine în doze mici, bromazepam, Napoton, fără să lipsească preparatele cu brom, recte bromovalul.

Se vor defini conflictele, situaţiile dificile în care se află bolnavul, impasul existenţial dureros şi semnificaţia rolului de bolnav. Prin acţiunea psihoterapică suportivă şi de sfătuire se urmăreşte acceptarea realităţii bolii şi apoi trecerea lentă către sănătate, ignorarea pe cât posibil a manifestărilor isterice şi încurajarea autonomiei, răsplătirea atitudinilor proadaptative.

Reacţii adaptative faţă de stres

Denumite şi stări reactive, ele sunt exprimate prin răspunsuri emoţionale anxioase, depresive, de inten-

sitate psihopatologică până la psihoză şi răspunsuri comportamentale, tulburări de conduită, declanşate de un stres conştientizat, bine definit. Conţinutul tulburărilor reflectă stresul, un eveniment de viaţă neplăcut, posibil dramatic, catastrofic, inundaţie, cutremur, accident auto, viol, agresiune sau o situaţie psihotraumatizantă mai îndelungată. Reacţiile imediate se constituie în sindromul tulburărilor de stres posttraumatic, în timp ce tulburările ce apar în perioada primelor 3 luni de la o schimbare în viaţa subiectului, separare, divorţ, mutare şi altele, sunt denumite tulburări adaptative.

Tulburările posttraumatice de stres cuprind o fază acută dramatică, definită prin spaimă, teroare, însoţită de tulburări vegetative sau paralizie emoţională, retrăirea fragmentară, posibil halucinatorie a momentelor traumatice, insomnie, depresie şi anxietate, cu tulburări vegetative, uşoară obnubilare sau hipervigilitate. Alteori ea se exprimă printr-o fugă patologică. După depăşirea fazei acute ce durează câteva zile se pot constitui reacţii fobice în jurul traumei, stări depresive cu trăiri de vinovăţie, reacţii de doliu sau „vinovăţia supravieţuitorului" sau o organizare psihopatologică de durată.

Deşi pot fi exprimate prin stări depresive sau depresiv anxioase, **tulburările adaptative** sunt dominate de reacţii comportamentale, sub forma stărilor conflictuale. Tulburările de conduită se caracterizează prin irascibilitate, crize de afect, opoziţie, fugă la rude, dezinteres faţă de şcoală, desprinderea de familie într-o încercare disperată de independenţă, căutarea sprijinului la prieteni. În timp, originea reactivă, psihogenă poate să se estompeze.

În etiologia tulburărilor adaptative se împletesc factorii de mediu nefavorabili cu trăsăturile temperamentale, ca hiperchinezia, impulsivitatea, rigiditatea, capacitatea adaptativă redusă şi vulnerabilitatea specifică vârstei. Contează foarte mult prezenţa factorilor protectivi, securizarea oferită de un părinte echilibrat, care ştie să asculte cu răbdare, manifestă afecţiune, interpretează faptele mai optimist şi micşorează din impactul psihotraumelor.

Tratamentul este chimioterapic şi psihoterapic. Sedarea copilului sau adolescentului în cazurile acute cu benzodiazepine, haloperidol în doze mici reduce furtuna emoţională. Pentru cele adaptative se recomandă reechilibrarea emoţională mai îndelungată cu clordelazin, tioridazin. Elementele cheie sunt timpul şi acţiunea psihoterapică, menită să elimine afectele negative prin ventilare şi prelucrare cu ajutorul ascultării empatice, al terapiei de joc, expresive, al desenului şi povestirilor libere. În situaţiile dificile se elaborează noi soluţii şi strategii. Poate fi nevoie de internare şi separarea temporară de familie.

Sindromul copilului maltratat sau abuzat grupează semnele rezultate din agresarea fizică, sexuală şi psihică, neglijare. Intensitatea lor diferă în raport cu tipul de abuz, durata sa, vârsta la care se produce. În majoritatea cazurilor agresiunile se produc în familie. Ele pot exprima momente tensionate în relaţiile părinte-copil, declanşate de particularităţile nefavorabile ale personalităţii părintelui sau copilului, aşa-numiţii copii dificili.

În alte cazuri pot fi expresia măsurilor educative excesive sau a unor grave devianţe etice, ca perversiunile sexuale. Întrucât mai mult de jumătate dintre maltratări se produc în perioada de sugar şi de copil mic, fiind cauzate de părintele iubit, semnificaţia lor reală de „agresiune" nu apare suficient de clară nici unuia dintre ei.

În faza acută suferinţa psihică se exprimă mai puţin zgomotos decât ne aşteptăm. În cazul agresiunii fizice, care este cea mai frecventă, suferinţa psihică este legată de durere şi de percepţia brutalităţii gestului. Ea se manifestă prin plâns, tristeţe, insomnie, gesturi involuntare de apărare la apropierea adulţilor. Efectele cele mai severe se produc înainte de vârsta de 3 ani, prin afectarea organică cerebrală: paralizii, epilepsie, deteriorare cognitivă, tulburări de limbaj, surditate. În formele mai uşoare ataşamentul devine nesigur sau anxios.

Maltratarea în copilărie este la originea unor comportamente violente prin reducerea serotoninei cerebrale, care diminuează şi modulează emoţiile (Lewis, 1992), şi creşterea dopaminei şi testosteronului, care stimulează comportamentul agresiv, hipervigilitatea, înfricoşarea, paranoia. S-au descris 4 tipuri de tulburări emoţionale ale copilului abuzat (Zeanah, 1993):

1) Cei întârziaţi în dezvoltarea motorie şi afectivă (40%). Ei au suferit de neglijare şi sunt întârziaţi mental, pasivi social, neatenţi la stimulii veniţi din afară, emoţiile sunt şterse.

2) Depresivii (20%) prezintă trăsături de tristeţe, sunt sensibili la orice pierdere, sunt uşor descurajabili. Pot să-şi revină dacă sunt stimulaţi normal.

3) Ambivalenţii, labilii afectiv (25%) care la început manifestă plăcere, dar devin mânioşi la orice

obstacol. Pe lângă maltratare ei au trăit şi perioade bune.

4) Mânioşii (20%) se aprind repede la o nedreptate cât de mică, manifestă multă mânie, sunt activi, dar dezorganizaţi. Au trăit într-un mediu haotic cu pedepse aspre. Datorită agresivităţii şi ostilităţii nemotivate faţă de alţi copii, ei sunt marginalizaţi. Ca adulţi apar impulsivi, iritabili, cu gândirea afectată de inabilitatea de a recunoaşte durerea proprie şi pe cea a altora.

Abuzul sexual, chiar dacă nu este perceput ca atare la vârsta copilăriei, provocând o trezire precoce a sexualităţii, este conştientizat abia în adolescenţă ca o psihotraumă severă, cu culpabilităţi, inhibiţii majore şi devalorizarea sexualităţii. Multe fetiţe violate devin mai târziu prostituate.

Prima măsură de tratament este internarea în spital şi separarea de agresor. Tratamentul psihologic constă într-o atitudine caldă, iubitoare, echilibrată, de înţelegere faţă de eventualele manifestări ale copilului. El va stabili o legătură preferenţială cu o persoană anume. Când manifestările psihiatrice trec pe primul plan se recomandă internarea într-o secţie de psihiatrie pentru psihoterapie.

Faţă de părinţi se aplică ascultarea empatică, care permite reechilibrarea emoţională, iar refacerea legăturii părinte-copil se va efectua după învăţarea tehnicilor educaţionale adecvate. Prevenirea recăderilor se realizează prin frecvente vizite la domiciliu din partea asistentei sociale. În cazuri grave se propune decăderea din drepturi a părinţilor şi încredinţarea copilului unei familii crescătoare.

Tulburări nevrotice specifice copilăriei

Ticurile. Reprezintă mişcări bruşte, involuntare, imperioase, imprevizibile, dezordonate, cu tendinţe la repetare. Ticurile sunt precedate de o stare de tensiune, de disconfort, care se reduce temporar după efectuarea mişcării. Ele pot fi controlate prin voinţă, dar numai pentru scurtă durată şi dispar în somn.

Ticurile au un mare polimorfism, pot fi mişcări simple sau complexe cu aspect de gest sau pronunţarea de cuvinte. Cele mai frecvente sunt cele faciale: de clipit, de mişcare a buzelor, de protruzie a limbii. Urmează cele de la nivelul gâtului, al umerilor, braţelor, degetelor şi membrelor inferioare. Există ticuri respiratorii, de tuşit, de dres glasul şi ticuri fonatorii, emisia involuntară de sunete, strigăte articulate până la lătrat. Ticurile fonatorii pot fi constituite şi din repetarea de cuvinte sau fraze în afara contextului, cu conţinut agresiv/obscen, denumite coprolalie. Ticurile au un mare polimorfism, mobilitate şi variabilitate în exprimare, accentuându-se în situaţii stânjenitoare, anxiogene, faţă de persoanele străine sau de cele cu care copilul se află în conflict.

Ticurile sunt expresia motorie a unei stări de anxietate, care se poate manifesta şi prin emotivitate crescută, stări de tensiune, irascibilitate, timiditate, enurezis, instabilitate motorie, dificultăţi şcolare, tulburări obsesiv-compulsive.

Ele au o frecvenţă de 4-5‰ în populaţie, cu o dominanţă de 1,5-3 ori mai mare la băieţi (DSM-IV, 1994). Ele apar insidios, în perioada 4-7 ani.

Ticurile au o etiologie complexă, în care intervin factorii de teren, particularităţi temperamentale: hiperchinezia, impulsivitatea, timiditatea excesivă, conflictualitatea sau organicitatea, ticurile organice pe fond lezional cerebral.

Printre factorii declanşatori se enumeră iritaţiile locale, tusea cronică, o rosătură de la gulerul cămăşii, dar mai ales presiunile exagerate de autocontrol motoriu, imitaţia, perfecţionismul educaţional, blocarea exprimării ostilităţii. Un rol important în menţinerea şi agravarea ticurilor îl au solicitările de autostăpânire şi urmărirea continuă a stării copilului prin „ochiul critic" al părinţilor. Ele creează culpabilitate şi contribuie la obsesionalizarea ticurilor.

Pot fi diferenţiate următoarele forme clinice în raport cu durata, aspectul clinic şi etiologia: ticuri tranzitorii, de durată scurtă, ticuri cronice cu durată de peste 1 an de zile şi boala Gilles de la Tourette ce se menţine toată viaţa.

• **Boala Gilles de la Tourette** este de natură genetică, are un debut timpuriu şi se caracterizează prin ticuri polimorfe, la care se adaugă cele vocale, complexe, ţipete, articulări asemănătoare cu lătratul, coprolalie, acte impulsive de atingere a organelor genitale ale altor persoane, agresivitate, instabilitate accentuată, emotivitate.

Tratamentul este chimioterapic şi psihoterapic. Se administrează neuroleptice incisive (haloperidol, Majeptil, Orap), dar şi sedative (neuleptil, tioridazin, Rivotril) ce se adresează anxietăţii subiacente, clonidină. Psihoterapia constă în terapie de joc, relaxare, tehnici cognitive de prelucrarea conflictelor, dezvol-

tarea afirmării de sine, posibil psihanaliză. Familiei i se solicită reducerea presiunilor educaţionale, blândeţe, ignorarea ticurilor.

În domeniul ticurilor nevrotice având ca fundal creşterea tensiunii psihice, se plasează şi deprinderile patologice ca suptul degetului, rosul unghiilor, legănatul trunchiului la copiii neglijaţi. Tricotilomania, adică smulsul părului, genelor sau sprâncenelor este un act impulsiv autoagresiv la copiii introvertiţi, nemulţumiţi şi cu dificultăţi de comunicare. Fiecare presupune o strategie diferită de abordare, în general psihoterapic/educaţională, cu excepţia tricotilomaniei, în care sunt utile antidepresivele şi neuroleptice antiimpulsive, ca majeptil sau clopixol.

Tulburări de alimentaţie psihosomatice. Includ manifestări digestive declanşate de stări emoţionale negative apărute în primii ani de viaţă. Alimentaţia este axul cel mai timpuriu de interacţiune părinte/copil. Ea poate să devină o ocazie plăcută de întâlnire socială prin disponibilitatea afectivă a părintelui, contactele vizuale, zâmbetele şi comunicarea verbală, care favorizează ataşamentul, rafinează gustul, creează plăcerea de a mânca şi obiceiurile alimentare.

Din păcate, alimentaţia poate fi tulburată de trăirile mamei reflectând ostilitate faţă de copil, anxietatea şi apăsarea obligaţiilor de mamă, grijile căsniciei şi frustraţii de tot felul. Tensiunea emoţională se traduce în gesturi bruşte, precipitare, faţă de care copilul va reacţiona prin nemulţumire, mânie, refuz alimentar şi alte forme de răspuns patologic.

Se descriu 2 grupe de tulburări: 1) psihotoxice, legate de perturbarea relaţiilor cu o mamă reală, prezentă în viaţa copilului: colicile idiopatice de la vârsta de 0-6 luni, vărsăturile de prim trimestru, anorexia celui de-al doilea trimestru şi de mai târziu, durerile abdominale de la 3-4 ani, 2) carenţiale, definite prin absenţa completă a mamei sau neglijare severă: ruminaţia şi distrofiile grave. Alte tulburări psihosomatice, ca anorexia nervoasă a adolescenţei, bulimia, obezitatea, pica, gusturi şi dezgusturi selective au cauze mai puţin clare.

• **Colicile idiopatice** apar după un interval liber de 8-10 zile de la naştere şi se caracterizează prin crize de ţipete ce se declanşează după masă, nelinişte accentuată, balonare abdominală. Copiii sunt hipertonici, mănâncă bine. Criza încetează la primirea biberonului, dar reapare curând. Se consideră că sunt legate de supraalimentarea copilului de o mamă anxioasă care nu ştie ce să facă.

• **Vărsăturile perioadei de sugar** reprezintă refuzul său de a se supune solicitărilor unei mame grăbite. Ele exprimă o frică de alimentaţie şi pot alterna cu refuzul înghiţirii alimentelor. Ele se exersează şi se repetă periodic, ca formă de protest. La copilul mare, vărsăturile pot deveni o cale privilegiată de a descărca tensiunile şi neliniştea. Tratamentul este reprezentat de îmbunătăţirea relaţiilor mamă-copil, învăţarea răbdării şi înţelepciunii, respectarea apetitului copilului şi prudenţă. În cazul vărsăturilor ciclice „acetonemice", este necesară o explorare a conflictelor copilului, a imaginii de sine şi o intervenţie psihoterapică elaborată.

• **Ruminaţia** este o manifestare rară, tipică celui de-al doilea trimestru de viaţă, de 5 ori mai frecventă la băieţi. Copilul readuce prin regurgitaţie intenţionat alimentele în gură, le menţine, le mestecă şi apoi le înghite din nou sau le scuipă. Ea produce relaxare extremă şi ar fi o manevră de autoerotism, în condiţii de neglijare afectivă. Mamele sunt reci, distante, educaţia este rigidă. Ruminaţia se reduce în condiţiile unei relaţii călduroase cu copilul, ale creşterii atenţiei acordate.

• **Anorexia** celui de-al doilea trimestru apare după o schimbare a regimului alimentar. Ea poate să reprezinte simple capricii, determinate de dorinţa sugarului de a alege alimentele de care are nevoie. Copiii sunt tonici, vioi, se dezvoltă bine psihomotor. Refuzul poate să devină total şi mama să recurgă la manevre de distragerea atenţiei sau la alimentaţia forţată. Această atitudine este selectivă numai faţă de mamă. Prin refuzul alimentar copilul se luptă pentru un dram de independenţă. Eforturile terapeutice se centrează asupra relaţiilor părinte-copil şi a nevoilor alimentare ale copilului, alcătuindu-se o dietă echilibrată în raport şi cu gusturile copilului. În hrănire se aplică principiul „ia sau lasă" mâncarea.

În familiile foarte perturbate se ajunge la anorexia severă, însoţită de insomnie, treziri frecvente, spasmul hohotului de plâns, colici abdominale, frică faţă de încercările de hrănire. Copilul devine palid, slăbeşte. Unii autori consideră anorexia gravă a sugarului, distrofia sub 1 an, drept eşecul nonorganic al creşterii provocat de probleme afective (P. Hoare, 1993) însă în 20-35% din distrofiile grave există diferite boli cronice ale copilăriei (Zeanah, 1993).

Copiii sunt iritabili, trişti, detaşaţi, lipsiţi de vioiciune, apar nanismul psihogen, întârzierea psihică.

Mamele din această categorie au un ataşament nesigur, sunt autoritare, manipulatoare, au angoasă de moarte sau abandon, frică de eşec. Distanţarea faţă de copil poate rezulta din iritabilitatea acestuia, dificultăţile sale de somn şi altele. Woolston (1983; citat de Zeanah, 1993) descrie 3 tipuri de eşec de creştere: 1) asociat cu tulburări de ataşament, 2) refuz alimentar patologic, 3) simplă malnutriţie protein-calorică prin regim inadecvat, realizat de mame neştiutoare.

Tratamentul presupune intervenţie psihoterapică interactivă vizând îmbunătăţirea relaţiei mamă-copil, preluarea alimentaţiei de altă persoană, modificarea dietei, separarea de familie cu internare în spital.

• **Pica** reprezintă ingestia de substanţe necomestibile peste vârsta de 1 an. Sunt înghiţite cele mai variate substanţe, vopseaua de pe pereţi cu plumb, pământ etc. Pica se consideră expresia unei carenţe afective profunde, fiind întâlnită la copiii abandonaţi, la psihotici, la neglijaţi, dar şi la anemici. Copilul va fi antrenat în activităţi plăcute pentru a i se distrage atenţia.

• **Coprofagia** este o tulburare foarte rară, în care copiii între 2-4 ani îşi înghit propriile excremente. Ea poate constitui un accident, care se poate repeta dacă familia neglijează copilul sau îl pedepseşte foarte aspru. Mamele sunt reci, inafective, pedepsitoare. Ca şi în pica, pentru tratament se creează preocupări concurente plăcute şi se îmbunătăţeşte relaţia părinte-copil.

• **Potomania** este consumul exagerat de lichide întâlnit la copil şi la adolescent. Ea este fie expresia unei boli somatice, diabet zaharat, insipid, o formă de protest faţă de o mamă restrictivă sau face parte dintr-un ritual obsesional.

• **Anorexia nervoasă** este o boală tipică adolescenţei, deşi excepţional se poate întâlni şi la copilul mare. Proporţia fete/băieţi este de 10/1. Este o boală mai frecventă în ţările în care se pune mare preţ pe siluetă, ca Franţa, S.U.A., Anglia şi este relativ rară în ţara noastră.

Anorexia se instalează insidios. Adolescenta începe să-şi reducă raţia alimentară, selectează dieta, alegând alimentele cu un conţinut sărac în calorii, fructe, legume. Treptat se produce scăderea în greutate, care este apreciată de familie, dar curând ea se accentuează şi, în momentul în care depăşeşte 15% din greutatea obişnuită, începe să îngrijoreze părinţii, în timp ce adolescenta este satisfăcută. Ea îşi continuă activitatea cu sârg, face numeroase exerciţii fizice, sportive, pentru a accentua consumul de calorii. Pentru a obţine o slăbire mai rapidă adolescenta poate să folosească purgative şi diuretice.

La examinare, fetele apar neobişnuit de vioaie, pline de viaţă, de planuri de viitor şi de performanţă, care sunt în puternic contrast cu starea lor fizică precară. Ele par detaşate în raport cu situaţia şi încearcă să îşi ascundă grija obsesivă pentru slăbire şi aversiunea faţă de alimentele bogate în calorii. În timp poate să apară o stare de depresie. Există o tulburare a imaginii corporale reflectată în desenul propriei persoane: subiectul se vede mult mai gras decât este în realitate, idealul său este de-a dreptul starea de caşexie. Dorinţa de slăbire poate fi stimulată de comentariile critice la adresa sa realizate de colegi, prieteni, propria mamă, mai ales dacă adolescenta a fost mai plinuţă.

Pe plan somatic se constată emaciere, pielea devine palid albăstruie, uscată, sânii se aplatizează şi dispar, menstruaţia se opreşte.

Boala are cauze psihologice. Ea survine la persoane disciplinate, conştiincioase, premiante, conformiste, cu probleme în afirmarea socială şi în exprimarea agresivităţii. Stimulate de un incident neplăcut, ca ironia, ele intră într-o criză de afirmare a personalităţii în familie, prin exercitarea controlului asupra greutăţii. Familiile sunt în relaţii strânse, părinţii exercitând o autoritate excesivă. Anorexia mai poate reprezenta şi un mod de a atrage atenţia familiei în situaţii de rivalitate în fratrie. Ea poate să fie o formă de apărare faţă de maturizarea sexuală, fetiţele pubere refuzând feminitatea. Printr-o mişcare de apărare care include de asemenea ascetizarea şi intelectualizarea, ele speră să rămână „ca înainte". Anorexia mintală este considerată şi boala manechinelor.

Evoluţia este variabilă. Vindecarea poate surveni după un episod ce durează 2-4 luni sau se instalează un curs cronic fluctuant, ce se întinde pe ani de zile. Mortalitatea este de până la 10% (DSM-IV, 1994).

Diagnosticul de anorexie nervoasă se realizează prin excludere, după eliminarea afecţiunilor somato-endocrine, a tumorilor hipofizare, cancerului, SIDA etc. El include şi tulburări comorbide: depresia majoră, tulburarea obsesiv-compulsivă sau isteria. În

forma catatonică a schizofreniei refuzul alimentar este însoţit de negativism verbal, atitudini catatonice, dificultăţi de contact.

Tratamentul cuprinde o primă etapă evaluativă, în care rolul esenţial îl are pediatrul, care va stabili obiectivul: greutatea de atins în negociere cu adolescenta şi familia sa. Apoi intervenţia va fi preluată de psihiatru, care va decide dacă tratamentul se poate efectua acasă sau este nevoie de internare. Chiar în rarele cazuri de menţinere în familie, intervenţia este complexă: medicaţie, psihoterapie individuală şi terapie familială. Internarea într-o secţie de psihiatrie implică separarea de familie şi plasarea într-o cameră izolată, cu acordarea de îngrijiri speciale. Poate fi necesară alimentaţia lichidă prin sondă nazală. Un rol special îl au privilegiile ce se câştigă în raport cu atingerea parametrilor de greutate.

Psihoterapia de dezvăluire este menită să ventileze fricile de asumarea feminităţii, conflictele infantile. Alternativ se pot aplica tehnici de reconstrucţie a personalităţii cu încurajarea autonomiei, asertivităţii. Medicaţia este în principal antidepresivă şi anxiolitică.

• **Bulimia** este o afecţiune rară, feminină, care se declanşează frecvent după o perioadă de anorexie. Ea constă în ingurgitarea compulsivă într-un timp foarte scurt a unei cantităţi impresionante de mâncare, „un lighean de mâncare", după afirmaţiile unei mame. După aceea subiectul se linişteşte sau este cuprins de vinovăţie şi îşi provoacă vărsături. Pentru menţinerea greutăţii se utilizează laxative, diuretice, exerciţii fizice. În aceste condiţii, cei cu bulimie au greutatea normală, dar suferă de distensie abdominală. Datorită vărsăturilor frecvente se instalează un dezechilibru hidroelectrolitic, cu parestezii, contracturi musculare, senzaţii de slăbiciune. Pacienta are o grijă excesivă faţă de corp şi contururile sale, petrecând majoritatea timpului în autoexaminări. Ea are o stimă de sine scăzută, este îngrijorată de opinia altora, este perfecţionistă, se izolează. Persoanele bulimice îşi reduc tensiunile agresive prin alimentaţie.

Cauzele bulimiei sunt necunoscute.

Diagnosticul bulimiei porneşte de la existenţa a 2 episoade de acest tip în ultimele 3 luni. Ea trebuie diferenţiată de hiperfagie, simptom cu cauze diverse în care lipsesc exploziile alimentare.

Tendinţa evolutivă dominantă este către cronicitate, cu oscilaţii. Complicaţiile fizice sunt reprezentate de afectări dentare, parodontoză şi hipertrofia glandelor parotide, iar cele psihice de modificare caracterială. Ele devin pretenţioase, nesatisfăcute şi conflictuale.

Tratamentul bulimiei este medicamentos, cu antidepresive, asemănător cu cel al sindroamelor obsesiv-compulsive, mai eficace fiind fluvoxetina, prozacul care acţionează foarte rapid. Psihoterapia a dat rezultate modeste.

Enurezisul[1]. Este pierderea involuntară a urinei, cel puţin o dată pe săptămână, după vârsta de 5 ani în absenţa anomaliilor fizice. Se descrie un enurezis diurn, în condiţii de trezire, şi unul nocturn, în timpul somnului. Enurezisul diurn semnalează o patologie mai severă, de obicei psihiatrică. S-a diferenţiat un enurezis primar, în care copilul nu a achiziţionat încă reglarea sfincteriană, de enurezisul secundar, ce apare după 6 luni de la câştigarea controlului sfincterian.

Epidemiologic este o tulburare foarte frecventă, predominantă la băieţi, cu o prevalenţă de 10% la vârsta de 5 ani, de 5% la 10 ani şi de 1% după 15 ani (P. Hoare, 1993). Frecvenţa depinde şi de calitatea educaţiei curăţeniei, fiind cunoscut numărul mare de enuretici în familiile sărace, cu mulţi copii şi în caselę de copii.

Cele 2 forme de enurezis primar şi secundar au o etiologie şi evoluţie diferită.

Enurezisul primar recunoaşte un factor genetic, familial care atinge 70% din cazuri. El se asociază şi cu inteligenţa scăzută, slaba educaţie sfincteriană, alte tulburări psihiatrice (25%), imaturitatea bioritmului somn veghe, cu predominanţa somnului profund şi dificultăţi de trezire spontană, o vezică urinară iritabilă, cu capacitate mică prin accentuarea tonusului parasimpatic, fobii nocturne, dezinteres faţă de curăţenie.

Enurezisul secundar apare după evenimente stresante personale sau familiale, în condiţii de încordare psihică, în nevroze, alături de balbism, terori nocturne, stări anxioase, depresie.

Există şi cauze organice, ca infecţiile urinare, malformaţiile tractului urinar, diabetul zaharat sau insipid, crizele epileptice generalizate morfeice cu emisie involuntară de urină, afecţiunile medulare. Este important de diferenţiat enurezisul de incontinenţa urinară, în care pierderea se produce continuu, picătură cu picătură.

---

[1] Vezi şi capitolul 11.

Diagnosticul enurezisului implică o bună anamneză, cu definirea calităţii educaţiei sfincteriene. Se vor analiza şi aranjamentele pentru somn, profunzimea somnului, visele, trezirile din timpul nopţii, eventualele anxietăţi, atitudinea celor din jur faţă de simptom şi a subiectului însuşi, măsura în care îşi asumă responsabilitatea de a se trezi. În cazul enurezisului diurn sau rezistent la tratament este nevoie de un examen urologic.

Tratamentul enurezisului este chimio- şi psihoterapic. Intervenţiile necesită lungi perioade de timp de la 3 la 6 luni de aplicare, pentru a obţine rezultate durabile, maturizarea bioritmurilor cerebrale. În enurezisul primar a fost preferată o combinaţie între medicaţia psihostimulantă, ca Antideprinul, recomandat numai după vârsta de 7 ani datorită riscurilor cardiotoxice, meclofenoxatul şi anticolinergicele, tinctura beladona şi alte preparate asemănătoare. Astăzi este utilizat cu succes Adiuretinul, hormonul antidiuretic, în picături nazale care realizează controlul vezical pe timpul nopţii.

Copilul trebuie să-şi asume răspunderea pentru controlul sfincterian, fiind răsplătit pentru realizări. Se va realiza trezirea integrală înainte de micţiune. Tot pentru enurezisul primar au fost utilizate internarea în spital, condiţionarea operantă cu sonerie de alarmă plasată sub cearceaf (alarm-trainer), pictura cu degetele, metodă prin care şcolarul mic îşi consumă nevoile de murdărire, hipnoza şi altele.

Pentru enurezisul secundar se administrează anxiolitice de tipul clordiazepoxid (Napoton), preparate anticolinergice (Epirax), se efectuează psihoterapie de dezvăluire, expresivă şi de susţinere a Eului.

Encoprezisul. Reprezintă pasajul involuntar sau intenţional al materiilor fecale în perioada de trezire, după împlinirea vârstei de 4 ani în absenţa altei patologii. Este o tulburare mai rară, care ar afecta 1,3% din copii la vârsta de 10 ani. Severitatea sa este variabilă, de la simpla murdărire a chiloţilor până la pierderea completă a materiilor fecale. Se asociază foarte frecvent cu enurezisul.

Există un encoprezis primar, ce semnifică lipsa deprinderilor de control al eliminării materiilor fecale şi un encoprezis secundar, ce se declanşează după stabilirea curăţeniei.

Se descrie un encoprezis nonretentiv şi unul retentiv, în care copilul îşi reţine defecaţia, dar are loc un fenomen de prea plin. Deşi copilul este constipat, prin iritaţia anorectală se produce o secreţie care păteză chiloţii aproape continuu. El încearcă să se ascundă, dar îl trădează mirosul. Encoprezisul retentiv poate fi confundat cu megadolicocolonul.

Voinţa de a defeca rar sau deloc apare după achiziţia controlului sfincterian. Ea poate fi rezultatul durerii printr-o fisură anală sau al fricii apărute la vederea unui ascarid în scaun. Teoria freudiană incriminează refuzul inconştient de a defeca, care simbolizează autonomia, încăpăţânarea, mânia copilului faţă de presiunile parentale exagerate. Encoprezisul ar fi expresia fazei „sadic-anale" a „jocului în ţărână" nesatisfăcută datorită exigenţelor de curăţenie ale părinţilor.

Encoprezisul primar poate fi rezultatul neglijării severe, al slabei educaţii sfincteriene, al nivelului intelectual scăzut, al severităţii excesive din partea familiei, care creează un comportament fobic; copiii evită oliţa.

Encoprezisul secundar se declanşează după stabilirea controlului sfincterian şi poate fi atât de tip *retentiv*, cât şi *nonretentiv*. În cazul encoprezisului secundar nonretentiv, care poate fi circumstanţial sau continuu, par implicate situaţii stresante acute, de mare intensitate, în care copilul „se scapă", ca maltratarea, abuzul emoţional şi altele. Accentul cade asupra stării de anxietate sau de depresie. În situaţii nefavorabile de durată, cum ar fi rivalitatea faţă de un frăţior nou-născut sau sugar, căruia i se acordă toată atenţia, se declanşează o stare afectiv regresivă în care nevoia de atenţie se împleteşte cu pulsiunea agresivă, de pedepsire. Apar irascibilitatea, crizele de furie, criticile, iar encoprezisul devine un act agresiv-demonstrativ. Copilul pictează mobila şi pereţii cu materiile fecale.

În encoprezisul primar tratamentul constă în însuşirea controlului sfincterian într-o atmosferă relaxată, prin îmbunătăţirea relaţiilor părinte/copil, iar în cel retentiv se asigură şi dietă necesară unui tranzit intestinal normal.

Medicaţia antidepresivă şi anxiolitică reduce tensiunea emoţională şi favorizează reluarea controlului. Obligatoriu ea se va completa prin terapie comportamentală cu răsplătirea asumării rolurilor vârstei, terapie de joc cu sau fără interpretare, pictură cu degetele. Spitalizarea stimulează adoptarea responsabilităţii de a se menţine curat.

Tulburări de somn. Cuprind numeroase manifestări: insomnia şi dificultăţile de somn ale sugarului, parasomniile şi hipersomniile.

• **Insomnia** apare de obicei în primele luni de viaţă, în perioada de instalare a bioritmurilor. Ea se referă la refuzul copilului de a adormi, care se extinde până la frica de a sta în pătuţ. Insomnia poate fi asociată cu treziri frecvente şi nelinişte, plânsete, ţipete în timpul nopţii. Tulburările apar în familii cu mame anxioase, nesigure, cu aşteptări exagerate în privinţa disciplinei sau în care sunt ignorate igiena somnului şi particularităţile copilului. Astfel, copiii excitabili, hiperchinetici au nevoi mai mici de somn şi un bioritm dezordonat. Strategia culcării poate fi inadecvată. Sugarii puşi în patul lor încă treji se trezesc în cursul nopţii, dar readorm în linişte. Cei ce sunt plasaţi în pat deja adormiţi, când se trezesc singuri se sperie şi încep să ţipe.

Ca tratament sunt importante suportul emoţional şi educarea părinţilor, punerea unei jucării în pătuţ, care devine obiect tranziţional, utilizarea suzetei ca pacificator şi răbdare. Foarte rar se foloseşte diazepamul pentru scurtă durată, dar mai mult pentru mame. Se poate utiliza psihoterapia interactivă în cuplu cu mama. Ea este centrată asupra ataşamentului, proiecţiilor materne asupra copilului, anxietăţilor materne izvorâte din propria copilărie.

• **Parasomniile** sunt reprezentate de coşmaruri, de pavorul nocturn, automatismul ambulator nocturn şi apneea de somn. Coşmarurile, visele urâte anxiosdepresive sunt fenomene banale, care devin semnificative când se repetă obsesiv, monotematic. Copiii îşi păstrează amintirea lor. Ele corespund stadiului 4 non-REM al somnului.

Pavorul nocturn este o trezire parţială; copilul se ridică din pat, stă în şezut, faciesul este terifiat, plânge sau ţipă fără să se trezească. La trezire are amnezia episodului respectiv. Pavorul corespunde stadiului 4 non-REM de somn profund.

Somnambulismul apare la copiii şcolari. Aparent este trăit conţinutul unui vis, copilul se ridică din pat şi merge în cameră, cu faciesul încordat şi privirea fixă, nu comunică cu cei din jur, deşi poate să solilocveze. El se află într-o stare crepusculară ce corespunde stadiului de somn profund non-REM.

Etiologia parasomniilor corespunde imaturităţii familiale a tranziţiei între stadiile de somn, care poate fi accentuată de tensiuni relaţionale, boli febrile. Rareori pavorul şi somnambulismul pot să reprezinte echivalenţe epileptice. Ele sunt considerate tulburări tranzitorii, uşoare, dar dacă familia este îngrijorată se pot administra hipnotice, anxiolitice pentru reglarea somnului însă pe perioade scurte. Sfătuirea familiei reduce presiunea emoţională exercitată asupra copilului.

Apneea de somn apare în contextul unor tulburări mai complexe cu sforăit, treziri frecvente, insomnie nocturnă şi somnolenţă diurnă. Ea poate fi obstructivă prin hipertrofie amigdaliană şi adenoidiană sau neobstructivă, centrală sau să apară la marii obezi sub numele de „sindromul Pickwick". Cea obstructivă cedează la extirparea amigdalelor sau a vegetaţiilor adenoide.

• **Hipersomniile** cuprind narcolepsia, sindromul Kleine-Levine şi hipersomnia adolescenţei.

Narcolepsia este o tulburare rară, ce apare după vârsta de 10 ani, caracterizată prin accese de somn ce apar brusc, posibil pe stradă sau în mijloacele de transport, însoţite de cataplexie, pierderea tonusului muscular şi cădere, fără pierderea cunoştinţei, inhibiţie a mişcărilor, posibil halucinaţii hipnagogice vii, imagini vizuale terifiante. Se produce o intrare rapidă în stadiul 4 REM de somn cu vise. În 10% din cazuri se asociază cu epilepsia. Narcolepsia se tratează cu metilfenidat sau cu antidepresivul Anafranil (clomipramină).

Sindromul Kleine-Levine reprezintă o stare de somnolenţă cu perioade prelungite de somn, ce poate dura timp de săptămâni şi apare mai ales la bărbaţi, fiind însoţită de bulimie, iritabilitate, hipersexualitate, depresie (Haynal, Pasini, Archinard, 1997). Psihologic corespunde unei „fugi" în somn. Rareori poate rezulta din afectarea mezencefalică. În general corespunde unei supraactivări funcţionale hipotalamice. Explorările paraclinice sunt normale. Răspunde bine la tratamentul prelungit cu antidepresive triciclice activatoare, Antideprin, Anafranil.

Hipersomnia adolescentului este o stare benignă, în care adolescenţii se simt obosiţi tot timpul, ar fi gata să se culce în orice moment. Somnul prelungit predispune sau este un semn de depresie. Astenia considerată ca o abdicare faţă de obligaţii poate fi mai bine corectată prin expunerea la soare şi plimbări.

Tulburări factice sau sindromul Münchausen

Reprezintă fabricarea de simptome în scopul atragerii atenţiei personalului medical pentru a obţine statutul de bolnav, fără alte câştiguri. În sindromul Münchausen bolnavul însuşi descrie diferite sim-

ptome sau se plânge de dureri, îşi provoacă sângerări, creează impresia de hematurie, de hemoptizie etc. La copilul mic se descrie sindromul Münchausen by proxy, prin cei apropiaţi. Părinţii povestesc istorii de boală ale copilului pentru a obţine consultul şi internarea. Cei cu tulburări factice sunt dispuşi să se lase operaţi de mai multe ori, trec dintr-un spital într-altul. Cel mai bine se simt în preajma personalului medical, prezenţa acestuia creându-le o stare de securitate. Ei trebuie diferenţiaţi de simulanţi, care urmăresc obţinerea de avantaje, ca scutirea de armată, de muncă, de şcoală etc. Evoluţia este cronică. Tratamentul este psihoterapic în cazul în care copilul însuşi este iniţiatorul.

Tulburări de conduită

Sunt un grup polimorf de tulburări, a căror trăsătură principală este dezadaptarea socială. Termenul de conduită subliniază caracterul gândit, planificat, responsabil al acţiunilor, specific uman, spre deosebire de acela de comportament, care are un caracter general biologic şi înseamnă „tot ce mişcă".

Simptomatologia tulburărilor de conduită cuprinde instabilitatea, irascibilitatea, crizele de mânie, nesupunerea, opoziţia, agresivitatea, minciuna, dezinteresul şcolar, furtul, fuga, vagabondajul, delincvenţa, prostituţia, consumul de alcool şi droguri. Prezenţa lor creează o imensă povară pentru familie, şcoală şi societate.

Ele pot fi apreciate atât din perspectiva individuală, a copilului şi adolescentului, cât şi din cea a instituţiilor sociale implicate, a familiei, şcolii sau legală, ceea ce introduce criterii divergente, variabile, dependente de obiceiuri, de cultură. În plus, o bună parte dintre manifestările deviante sunt rezultatul unor interacţiuni nereuşite între copil şi ambianţa sa, în care fiecare parte are contribuţia sa, încărcată de subiectivitate. Simptomele pot avea la rândul lor multiple semnificaţii, înţelegerea lor implicând o analiză atentă, a motivaţiilor, circumstanţelor şi efectelor actului respectiv, a reacţiilor celor din jur.

Epidemiologie. Frecvenţa lor este variabilă, între 6-16 % la băieţi şi 2-9% la fete (DSM-IV, 1994), cu un vârf de morbiditate în adolescenţă şi o netă suprareprezentare în ariile supraaglomerate şi deprivate din mediul urban. Tulburări de conduită apar rareori înainte de 5-6 ani sau după vârsta de 16 ani. În România se semnalează o creştere de 10 ori a delincvenţei juvenile după 1989 până în prezent, ceea ce aduce în discuţie importanţa factorilor sociali.

Simptomatologie. Instabilitatea este cel mai frecvent simptom al tulburărilor de conduită. Ea se traduce prin continuă mişcare, cu trecerea de la o activitate la alta, fără a o finaliza pe nici una. Atenţia involuntară este crescută, iar cea voluntară redusă, gândirea este dispersată. Instabilitatea poate să debuteze timpuriu, ca o trăsătură temperamentală, expresia unui sindrom psihoorganic, a lipsei de structurare educaţională la copiii carenţaţi, ca o formă a tensiunii interne legată de situaţii conflictuale sau de invazia hormonilor sexuali la pubertate.

Irascibilitatea de diferite intensităţi, ca iritabilitate, obrăznicie, crize de afect, reprezintă o stare de excitabilitate crescută, cu activarea în sens ofensiv a mecanismelor de apărare. Rareori irascibilitatea este o trăsătură temperamentală a unor personalităţi dizarmonice. De obicei ea exprimă tensiuni conflictuale generate de subiectul însuşi, prin pragul său scăzut de toleranţă la frustraţie sau de ciocnirea cu cerinţele percepute ca exagerate ale ambianţei.

Agresivitatea este o stare de tensiune interioară, de mânie sau proastă dispoziţie, ce se concretizează în acte agresive de diferite intensităţi pornind de la agresivitatea verbală, ironii, injurii, ameninţări până la cea fizică: distrugeri de obiecte, vandalism, violenţă până la crimă. Ea este îndreptată împotriva animalelor, a altor persoane sau împotriva propriei persoane, prin autolovire, arsuri, tăieturi.

Clasic, agresiunea este privită ca o formă de descărcare a frustraţiilor, a nemulţumirilor. Ea poate însemna o acţiune de pedepsire, de răzbunare.

Din perspectiva psihanalitică, E. Fromm consideră că o persoană furioasă este una care se simte ameninţată, dezarmată, care nu ştie să-şi rezolve problemele şi este neajutorată. Agresivitatea este şi o cale de comunicare, de atragere a atenţiei, folosită de persoanele cu dificultăţi de limbaj sau cu slabă capacitate de comunicare şi de rezolvare a problemelor (vezi furia neputinciosului). La copil şi adolescent agresiunea poate deveni un mijloc de afirmare a propriei persoane, de impunere a propriei legi, de descărcare a pulsiunilor sadic-agresive.

Minciuna reprezintă ascunderea deliberată a adevărului pentru acoperirea unei greşeli sau fapte ne-

conforme. Ea poate fi considerată ca atare abia după vârsta de 7 ani. Minciuna este stimulată de pedepsele aspre sau exemplele trăite în familie. În contrast se află mitomania, descrierea unor fapte imaginare al căror erou este copilul, motivată de dorinţa câştigării prestigiului în faţa altora.

Furtul devine semnificativ după vârsta de 7 ani. Până atunci există o nevoie firească spre posesiune. Furtul are multiple semnificaţii: de compensare în absenţa dragostei materne, de act de răzbunare faţă de familie. El poate deveni o necesitate în caz de vagabondaj, de sărăcie lucie sau poate căpăta semnificaţia de business, având un scop lucrativ, de aventură, pentru a demonstra curajul. În furtul generos se fură de la unii pentru a se face cadou altora care „nu au", în care autorul se doreşte privit ca un binefăcător.

Fuga de acasă poate să reprezinte împlinirea dorinţei de îndepărtare de familie, în condiţii de mare tensiune relaţională, o ruptură, posibil stimulată cu dorinţa de independenţă, mai ales la adolescent. Ea poate să aibă un caracter impulsiv sau deliberat de frica unei pedepse. Fuga reactivă este orientată către rude, bunici, persoane apropiate care pot să ofere protecţie sau copilul pleacă în lume ca să i se piardă urma sau ca să fie căutat de părinţii îngrijoraţi.

Fuga aventură este declanşată din plăcere. Copilul sau adolescentul pleacă din curiozitate, pentru a trăi senzaţii excitante, a cunoaşte spaţii noi. Nesatisfăcut de rezultatele sale şcolare el porneşte să se înroleze în legiunea străină, dar eşuează în postura de copil al străzii. Există o fază premergătoare de detaşare faţă de familie.

Dezinteresul şcolar exprimă răspunsul la reale dificultăţi şcolare de diferite cauze, ascunzând o reală dezamăgire, care poate fi complicată de aversiune şi evitarea şcolii sau de chiul, cu angajarea în activităţi atractive.

Tulburările de sexualitate se caracterizează prin acte homosexuale, raporturi sexuale precoce, ambele considerate jocuri, exhibiţionism, adică masturbarea în faţa altor persoane, încercări pedofile la adolescenţi cu imaturizare în alegerea obiectului sexual, acte de viol. În adolescenţă ele nu sunt încă expresia unor perversiuni sexuale, ci mai curând experienţe al căror drum se va bătători în timp sau subiectul se va orienta pe drumul sexualităţii normale. Necesită evaluare psihiatrică. Transsexualismul şi confuziile de identitate sexuală, de gen se exprimă mai clar către sfârşitul adolescenţei, deşi procesul de devianţă apare timpuriu în primii ani de viaţă, încurajat de dorinţa părinţilor de a avea un copil de sex opus. Masturbaţia este considerată un act fiziologic normal, foarte obişnuit la băieţi, care poate fi nevrotizat prin culpabilizarea de către părinţi.

Clasificarea clinică a tulburărilor de conduită recunoaşte grupul celor primare, de sine stătătoare şi pe cele secundare din psihoze, schizofrenie, sindromul maniacal, tulburări de personalitate, retardarea mintală, tulburări de dezvoltare şi învăţare, boli organice cerebrale, epilepsie.

Etiologie. Pentru majoritatea cazurilor se recunoaşte o etiologie multifactorială, în care factorii personali genetici, lezional/ disfuncţionali sau maturaţionali se împletesc cu cei sociali, familiali şi ecologici. Printre factorii genetici se enumeră suspiciozitatea, rigiditatea, impulsivitatea, agresivitatea.

În antecedentele celor cu tulburări de conduită au fost semnalate un număr important de agresiuni cerebrale, pre-, peri- şi postnatale care duc la disfuncţii cognitive şi tulburări emoţionale: labilitate, impulsivitate, agresivitate, stări disforice ce interferează cu succesul şcolar şi reglarea emoţională fină situaţională. Semnele neurologice grosolane sunt de obicei absente, iar cele discrete (soft) sunt inconstante.

Printre factorii maturaţionali, cea mai importantă rămâne adolescenţa, în care restructurările hormonale cu presiunea pulsiunilor sexuale, de mişcare, creşterea impulsivităţii, nevoia de noi experienţe, accentuarea tendinţelor de autonomie şi de definire a identităţii pot constitui factori declanşatori în sine ai „crizei de adolescenţă", ai „tulburărilor de conduită de adolescenţă" sau developează fragilitatea structurilor preexistente la timizi, dependenţi, hiperchinetici.

Malmquist (1991) sintetizează următoarele caracteristici familiale nefavorabile: 1) prevalenţa ridicată a conflictelor, discordiei, violenţei familiale, a divorţurilor. Absenţa tatălui ca factor de autoritate, cu risc de educaţie laxă, inconsistentă; 2) bogata psihopatologie familială, alcătuită din delincvenţă, alcoolism, agresivitate, psihopatii. Sunt favorizate neglijarea şi maltratarea; 3) poziţia mijlocie în fratrie; 4) numărul mare de copii, familiile lărgite; 5) clasa socială joasă, sărăcia, traiul aglomerat în condiţii proaste; 6) tehnici disciplinare inadecvate, aspre, indulgenţă exagerată, inconsistenţă prin dezacordul din-

tre părinţi. Mediul apropiat poate contribui prin calitatea scăzută a şcolii, traiul în cartiere cu rată crescută de dezadaptare, delincvenţă, în ghetouri în care se aglutinează subcultura antisocială.

Mecanismele intermediare implicate sunt reacţiile patologice (S. Milea, 1988): 1) reacţia de imitaţie, prin care unii copii preiau comportamentul negativ al altora. Se întâlneşte în delincvenţă, la debilii mintal, la cei sugestibili, desprinşi de familie, la adolescenţi; 2) reacţia de opoziţie pasivă, copilul ignoră solicitările familiei pe care el le refuză în mod clar şi adesea sfidător; 3) reacţia de compensare. Ca răspuns la trăirile de inferioritate, copilul şi adolescentul îşi găsesc alte surse de satisfacţie: conduite de adultizare, fumatul, consumul de droguri, prostituţia, chiulul; 4) reacţia de supracompensare prin care copilul sau adolescentul încearcă să depăşească inferioritatea demonstrând că este mai tare, prin bravadă, acte brutale şi altele; 5) reacţia de demisie, de esenţă depresivă, duce la părăsirea şcolii.

Mecanisme psihogene specific situaţionale au fost descrise pentru copilul adoptat, copilul din divorţ, băieţii crescuţi în familia monoparentală.

Prelungirea unor reacţii psihogene dezadaptative poate să conducă la deviaţii caracteriale, la structurări patologice stabile psihogene ale personalităţii întărite prin adoptarea unei concepţii filozofice justificative (vezi psihologia violenţei), „dreptul celui mai tare" clamat de agresivi.

DSM-IV (1994) defineşte tulburările de conduită prin agresiuni împotriva oamenilor şi animalelor, distrugerea proprietăţii, furturi, delicte, violarea serioasă a regulilor înainte de vârsta de 13 ani, prin întârzierea sau lipsa de acasă peste noapte, chiul. Se diferenţiază forme cu debut timpuriu în copilărie, înainte de 10 ani, şi tardive, ce apar în adolescenţă, în aşa-numita fază negativă a preadolescenţei. Ele pot fi uşoare, moderate şi grave.

O formă distinctă este tulburarea opoziţionist/provocatoare (oppositional-defiant disorder), marcată de un model repetitiv de comportament negativist, provocator, de nesupunere şi ostilitate faţă de figurile de autoritate, care persistă mai mult de 6 luni şi se caracterizează prin prezenţa a cel puţin 4 din următoarele semne: irascibilitate, încăpăţânare, rebeliune activă, refuz de a se supune ordinelor, iniţiere deliberată de acţiuni care enervează pe alţii, acuzarea altora, furie, nemulţumire, revendicări, culpabilizarea altora, alterarea semnificativă a adaptării.

Evoluţie. Prognostic. Evoluţia tulburărilor de conduită este variabilă. Mai mult de jumătate se şterg. Manifestările antisociale persistă la adult în 23-41% din cazuri sub formă de delincvenţă, de psihopatie antisocială, alcoolism, consum de droguri, somatizare, dificultăţi în căsătorie, profesionale, sănătate fizică afectată, multiple spitalizări.

Factori de prognostic sever sunt: debutul timpuriu, manifestările agresive, diversitatea actelor antisociale, care exprimă în mai multe cazuri tulburări familiale îndelungate, lipsa tatălui şi a tratamentului.

Tratament. Presupune un program ce are ca obiective: reechilibrarea emoţională, îmbunătăţirea relaţiilor cu familia, corectarea disabilităţilor cognitive şi sociale, reintegrarea şcolară şi socială. Pentru reechilibrarea afectivă este nevoie de un tratament sedativ cu neuroleptice, haloperidol, clopixol, tioridazin, clordelazin, neuleptil, separarea de familie prin internare fie pe termen scurt într-o secţie de psihiatrie, fie mediu, pe perioade de 3-9 luni într-un spital şcoală la Lugoj, Voila sau Pîclişa. Îmbunătăţirea relaţiilor cu familia se realizează prin sfătuire şi terapia familiei. Corectarea disabilităţilor cognitive înseamnă educaţie suplimentară, învăţarea abilităţilor sociale, îmbunătăţirea capacităţii de comunicare, învăţarea rezolvării problemelor. Metodele utilizate sunt terapia relaţională, de joc, sfătuirea, terapia cognitiv-comportamentală, psihodrama.

Consumul de droguri[1]

Experienţa internaţională semnalează un important număr de consumatori ocazionali şi un număr redus de toxicomani, de persoane dependente care au nevoie de asistenţă medico-socială îndelungată.

Drogurile utilizate se înscriu în 6 clase:

1) Canabis sau cânepa indiană, marijuana. Se fumează în ţigarete. Produce stări de linişte, uşoară euforie şi rareori halucinaţii. Consumul prelungit produce psihoze cronice, dar şi stări de anxietate severă.

2) LSD, alcaloid semisintetic din secara cornută, care se utilizează în cocktail cu alte droguri, sub formă de pilule sau soluţie. Produce „voiaje" cu tulburări perceptuale, halucinaţii, trăiri de depersonalizare, de eliberare. Adesea se declanşează efecte nedorite, stări de anxietate severă, impulsiuni suici-

[1] Vezi şi capitolul 25.

dare, impresia de persecuţie, disociere de tip schizofren, reacţii delirante acute, psihoze cronice.

3) Calmantele: analgezice, anxiolitice, diazepam, hipnotice, barbiturice. Sunt utilizate în asociere cu alcoolul pentru a obţine uitarea. Riscurile sunt legate de supradozare, de alterări ale personalităţii, stări demenţiale.

4) Amfetaminele provoacă stări de euforie şi hiperactivitate, energie extremă. Pot produce explozii de plăcere, „flash", orgasm, urmate de o stare de profundă tristeţe. Utilizarea cronică produce psihoze şi trăiri de persecuţie.

5) Opiaceele: morfina şi heroina, derivat sintetic de morfină, se prizează sau se injectează. Efectul căutat este de plăcere paroxistică faţă de care subiectul devine foarte repede dependent. Apare starea de nevoie, caracterizată prin anxietate severă, tulburări vegetative, transpiraţii profuze, dureri musculare, osoase, tulburări digestive cu vărsături, insomnie, confuzie mintală. Pericolele sunt supradoze mortale, infecţii, degradarea hepatică, dezadaptarea socială. Medicamente de substituţie sunt codeina, metadona, utilizată şi terapeutic la vechii heroinomani.

6) Diverse: cocaina, care produce halucinaţii şi delir; solvenţii organici eteraţi, aurolacul, care prezintă riscul de grave alterări hepatice, pulmonare şi deces, antiparkinsonienele de esenţă atropinică, Romparkinul, în doze de 5-6 tablete, care produce stări de euforie şi psihoze halucinator-delirante cu agitaţie de scurtă durată.

Epidemiologie. Abia după 4 ani de la începerea consumului de droguri într-o regiune încep să se acumuleze cazurile de toxicomanie, ceea ce este cazul României. Vârstele cele mai sensibile sunt adolescenţa şi tinereţea până la 25 ani, când sunt maxime curiozitatea, gustul pentru experienţe, pentru aventură insolită.

Simptomatologie. Debutul este marcat de o experienţă realizată din curiozitate, din nevoia de evaziune, la presiunea grupului. Ulterior, pe prim plan trec nevoia, prin apariţia dependenţei fizice, şi nevoia psihică, dorinţa irezistibilă de a repeta experienţa plăcerii iniţiale. Ambele se satisfac pentru scurtă durată prin repetarea consumului. Treptat se produce toleranţa, obişnuirea organismului, care impune creşterea dozelor.

Experienţa toxică parcurge 3 etape: 1) o fază iniţială de plăcere orbitoare, de extaz de neuitat; 2) o fază plăcută de desprindere, de visare, de eliberare; 3) o fază finală de revenire penibilă, dacă subiectul se află într-o situaţie existenţială problematică sau nefericită. Consumul de droguri produce o ruptură a personalităţii, cu scindarea într-o parte toxicofilică care caută plăcerea fără încetare şi fără limite, şi una nedrogată, culpabilă, care suferă, este deprimată sau prepsihotică. Aceasta ar explica şi ambivalenţa continuă a toxicomanilor faţă de tratament

Etiologie. Dezorganizarea familială atinge 50% prin divorţ şi deces (Marcelli şi Braconnier, 1989). Părinţii sunt bogaţi şi au profesiuni inactive. Printre factorii personali se citează inactivitatea, dezinserţia socială, eşecul şcolar, suferinţele afective şi fizice în copilărie, tentativele de suicid, obişnuinţa de a utiliza medicamente. Patologia psihiatrică comorbidă este reprezentată de depresia gravă, alcoolismul, personalitatea antisocială.

Evoluţie. Arată posibilitatea tratării cu succes a toxicomanilor dar într-un timp mai îndelungat. Pe termen lung numai 25% dintre ei ar rămâne în aceeaşi stare. Riscurile grave sunt moartea prin suicid sau supradoză, degradarea fizică şi psihică, dezadaptarea socială.

Tratament. În prezent în Romania s-au introdus programe de prevenţie în şcoli, având drept obiective învăţarea abilităţilor pentru viaţă şi o mai bună inserţie socială a copiilor. Intervenţia curativă începe printr-o fază de dezintoxicare, detox, efectuată în condiţii de strictă supraveghere prin internare în spital, eventual împreună cu un părinte, pe o perioadă de câteva săptămâni.

Pentru a reduce suferinţa sevrajului se introduc: neuroleptice, ca haloperidol, levomepromazină în doze mari, buspironă, anxiolitic neadictiv, clonidină pentru tulburările vegetative, Mydocalm. Pornind de la ideea că toxicomania este un refugiu faţă de o zonă de suferinţă psihică, evaluarea psihiatrică urmăreşte definirea problemelor nerezolvate ale subiectului, a punctelor sale slabe, a nevoilor sale stringente, a resurselor sale.

Psihoterapia începută prin sprijinul acordat în timpul perioadei de detox va continua pentru o perioadă de încă câteva luni până la un an, fie prin internare într-o instituţie medico-educativă specializată închisă, fie ambulatoriu într-un centru de criză cu menţinerea în familie şi în activitate. Programul psihoterapic dezvoltă strategii de reinserţie socială, reorientarea existenţei, o bună petrecere a timpului

liber. Există posibilitatea recidivelor şi se vorbeşte de parcurgerea mai multor cicluri până la desprinderea definitivă de drog.

Sindromul hiperchinetic

Reprezintă un ax psihopatologic, ce creează reale dificultăţi adaptative persoanei purtătoare. În practică el se asociază cu tulburările de conduită, cu ticurile, cu alte manifestări nevrotice, cu predispoziţia la accidente. Există mai multe sinonime, ca instabilitatea, hiperactivitatea, hiperchinezia. Clasificarea americană pune pe prim plan deficitul atenţional cu efecte negative asupra eficacităţii individului, hiperchinezia nefiind constantă.

Sindromul hiperchinetic (ICD-10, 1994) se defineşte prin: durata scurtă a activităţilor spontane, slaba persistenţă şi incapacitatea de a duce sarcinile la bun sfârşit, frecventele schimbări ale activităţii, distractibilitatea ridicată, neliniştea motorie, frământări ale mâinilor când stă pe scaun, dificultăţi în a sta jos când este solicitat. Adesea se adaugă un grad de impulsivitate, de agresivitate, labilitate afectivă, vorbă excesivă şi familiaritate cu străinii. Printre criteriile de diagnostic se enumeră: debut înainte de 6 ani, durată de mai mult de 6 luni, coeficient intelectual de peste 50%.

Se diferenţiază o hiperchinezie durabilă, de peste 6 luni, ce aparţine adevăratului sindrom hiperchinetic, şi una situaţională, de scurtă durată, intermitentă, ce marchează tulburările reactive, predominant emoţional/anxioase.

Etiologie. Tulburarea hiperchinetică este o cale finală pentru numeroase cauze. Pe prim plan trec cele genetice, ce ţin de temperament, existând familii de hiperchinetici (Thomas şi Willems, 1996). Organicitatea cerebrală, cu sau fără deficit cognitiv, se exprimă prin hiperchinezie şi deficit atenţional, dar şi sindroamele hipomaniacale, coreea Sydenham, hipertiroidia. Hiperchinezia poate exprima reacţii secundare faţă de medicamente ca barbiturice şi benzodiazepine, corticoterapie, psihostimulante, cure vitaminice prelungite.

Diagnostic. Este îngreunat de apropierea de registrul manifestărilor normale şi de uşurinţa în a atribui tulburărilor intrinseci semnificaţia de rea voinţă, de nesupunere. Testul Conners (1969, 1986) delimitează corect ceea ce este sindrom hiperchinetic, dar explorarea se completează prin identificarea eventualelor reacţii psihopatologice secundare, a patologiei comorbide, a problematicii adaptative, stresante, a atitudinilor parentale. Se iau în consideraţie nivelul intelectual, datele EEG, prezenţa eventualelor leziuni cerebrale sau a bolilor somatopsihice.

Evoluţie. Este în general lent favorabilă, cu condiţia asigurării unui regim de protecţie specific persoanelor defectuale. Există riscul tulburărilor de conduită, al manifestărilor isterice, al consumului de alcool şi droguri, al depresiei.

Tratament. Este chimioterapic, educaţional şi psihoterapic. În tratamentul sindromului hiperchinetic se utilizează sedative, în cure de 3-4 luni, urmate de un tratament de întreţinere, cu doze mici şi cu pauze în medicaţie. La vârsta preşcolară se utilizează tioridazinul şi neuleptilul, iar la vârsta şcolară clordelazinul, levomepromazina, haloperidolul, clopixolul. În străinătate se utilizează psihostimulantele: Ritalinul, derivat de amfetamină, magnezium pemoline, deanolul.

Tratamentul educaţional presupune asigurarea unei structuri echilibrate a activităţii de-a lungul zilei, cu pauze şi relaxare, jocuri, atmosferă pozitivă şi permisivitate faţă de micile iregularităţi ale bioritmului în somn şi alimentaţie. După principiile terapiei comportamentale se aplică răsplătirea diferenţiată şi se ignoră abaterile minore. Părinţii vor fi instruiţi să evite pisălogeala şi observaţiile dure. Psihoterapia individuală presupune realizarea unei bune relaţii terapeutice, terapie de joc, învăţarea abilităţilor sociale.

Tulburări de personalitate

Psihopatiile sau tulburările de personalitate au fost definite plastic de către K. Schneider ca incluzând pe aceia care „suferă ei şi fac pe alţii să sufere".

Ele reprezintă tulburări limitate în controlul emoţiilor şi comportamentului, devianţe stabile în raport cu normalul statistic, apărute la persoane cu inteligenţă normală. Tulburările de personalitate debutează timpuriu, fiind considerate afecţiuni predominant genetice, apropiate de sfera temperamentului. Ele păstrează o anumită continuitate de-a lungul procesului de dezvoltare şi cunosc o îmbogăţire simptomatică pe măsura diferenţierii persoanei, tabloul

clinic devenind complet la sfârşitul adolescenţei sau chiar mai târziu.

Nucleul comun de vulnerabilitate al persoanei psihopatice îl reprezintă slăbiciunea Eului (O. Kernberg, 1991) definită prin: mediocră toleranţă la angoasă, impulsivitate mărită, absenţa capacităţii de sublimare a tensiunilor şi nevoia de satisfacţii imediate.

La copil şi adolescent tulburările psihopatice sunt exprimate sub forma tulburărilor de conduită sau a unor dezechilibre emoţionale aparent banale. Tulburările nepsihopatice pot fi la fel de zgomotoase, dar ele sunt tranzitorii, se şterg odată cu maturizarea, pe când cele psihopatice îşi marchează caracterul structural prin rigiditate şi persistenţă, fiind neinfluenţate de restructurările maturaţionale de vârstă. Puţini psihiatri de copii folosesc aceste formulări înainte de sfârşitul adolescenţei, deşi unele psihopatii pot fi recunoscute timpuriu de la vârsta de 7-8 ani sau 13-14 ani.

Printre tulburările de personalitate conturate la această vârstă se află personalităţile: histrionică, borderline, narcisică şi antisocială. Criteriile respective aparţin DSM-IV (1994, 1998).

Personalitatea histrionică/histerică se defineşte prin căutare constantă şi solicitări insistente de aprobare şi răsplătire, preocupări excesive cu atractivitatea fizică, plăcere de a seduce, demonstrativitate în exprimarea emoţiilor şi opiniilor, versatilitate, egocentrism, slabă toleranţă la frustraţie.

Personalitatea borderline este definită printr-un model de relaţii interpersonale intense şi instabile, alternând între extreme, impulsivitate în cel puţin 2 arii ce sunt potenţial dăunătoare (sexualitate, consum de droguri, cheltuieli exagerate, crize de bulimie), tulburări de identitate, instabilitatea imaginii de sine, ameninţări şi tentative repetate de suicid, automutilare repetată, episoade de proastă dispoziţie, iritabilitate, anxietate cu durată scurtă, de ore sau câteva zile, trăire cronică de golire afectivă, mânie inadecvată intensă, crize de furie, acte agresive, idei paranoide tranzitorii legate de stres.

Personalitatea narcisică include un model persistent de grandoare, în fantezie sau în comportament, lipsă de înţelegere faţă de alţii, hipersenzitivitate faţă de părerile altora. Subiectul necesită admiraţie şi atenţie constantă, se crede unic, ca şi problemele sale, reacţionează cu furie la critică, este invidios.

Personalitatea antisocială reprezintă continuarea după vârsta de 15 ani a unor tulburări de comportament timpurii iresponsabile şi antisociale. Până la 15 ani trebuie să existe cel puţin 3 semne din următoarea listă: chiuleşte frecvent, a lipsit noaptea de acasă cel puţin de 2 ori, a provocat adesea bătăi, a forţat pe cineva să intre în activitate sexuală cu el, a fost crud cu animalele, cu alte persoane, a distrus deliberat bunuri inclusiv prin punere de foc, a minţit frecvent, a furat sau a tâlhărit pe cineva, este incapabil să urmeze şcoala şi să respecte regulile sociale, a fost arestat, este iritabil şi agresiv, impulsiv, nu-i pasă de adevăr şi nu are culpabilitate.

Etiologia include, pe lângă o importantă componentă genetică, psihotraume familiale, ca şi răspunsul educaţional inadecvat faţă de particularităţile copilului, narcisismul fiind stimulat de admiraţia exagerată a părinţilor.

Evoluţia psihopatiilor este nefavorabilă. Ele reduc capacitatea adaptativă şi prezintă acutizări în perioadele de stres. După vârsta de 40 ani ele se atenuează. Tratamentele psihoterapice iniţiate în ultimii ani, aplicabile numai anumitor forme, au dus la ameliorări semnificative.

Pentru tulburările de personalitate de tip histrionic, borderline şi narcisic se indică psihoterapia individuală de esenţă analitică, suportivă cu elemente interpretative care favorizează desprinderea de modelele infantile de gândire şi cristalizarea identităţii. Se adaugă sfătuirea părinţilor. La personalitatea antisocială accentul cade asupra stabilirii limitelor comportamentului cu ajutorul răsplătirii diferenţiate şi al instruirii părinţilor (Kernberg, 1993). În decompensările personalităţii borderline se adaugă neuroleptice, majeptil, clopixol, antidepresive sau stabilizatoare de dispoziţie, carbamazepină.

Terapia psihiatrică

Terapia psihiatrică actuală dispune de o gamă întreagă de mijloace: chimioterapia, ce se adresează funcţionalităţii cerebrale, psihoterapia, menită să reechilibreze afectivitatea, atitudinile şi concepţiile persoanei, recuperarea şi educaţia, ce iniţiază noi învăţări menite să compenseze disabilităţile, socioterapia, ce sprijină procesul de integrare socială.

Ele sunt complementare, permiţând acoperirea nevoilor legate de boală, adică de ştergerea simptomelor şi disfuncţionalităţilor, dar şi cele ale persoanei, nevoile de integrare socială şi de realizare a ţelurilor vieţii: autonomie, profesiune, sexualitate. În majoritatea cazurilor se recomandă un tratament mixt, echilibrat, multimodal, care cuprinde o combinaţie între chimioterapie şi una sau mai multe din metodele nonfarmacologice.

Durata îndelungată şi complexitatea tratamentelor psihiatrice au impus necesitatea asigurării unei anumite continuităţi, angajarea unei întregi echipe paramedicale de specialişti, crearea de instituţii specializate. Acţiunea sistematică, având obiective, metode precise şi evaluare periodică, este concretizată în programul terapeutic individual.

Pentru realizarea sa, acţiunea medicală din timpul şedinţei terapeutice trebuie completată prin implicarea pacientului şi a familiei sale în munca sistematică de acasă. Exerciţiile proprii, angajarea în activităţi şi experienţe benefice, aplicarea riguroasă a medicaţiei şi conştientizarea problematicii personale asigură atingerea obiectivelor importante. Pentru aceasta, clientul trebuie plasat într-o poziţie activă. El „se va trata", nu va fi „tratat" sau „îngrijit" ca un „obiect" strict pasiv. Adoptarea poziţiei active, de aderenţă la tratament (compliance) depinde în principal de calitatea relaţiei terapeutice, realizată de persoana de ajutor, ce se construieşte în perioada preliminară, a primei consultaţii şi evaluării cu migală şi competenţă.

Procesul terapeutic presupune timp şi un grad de incertitudine. El este măsurat în luni sau ani. De aceea aşteptările trebuie să fie realiste.

Chimioterapia are ca obiective corectarea dezechilibrelor biochimice cerebrale, la nivel de neuromediator, influenţând afectivitatea şi dezorganizarea cognitivă psihotică. Majoritatea psihotropelor se administrează după modelul curei neuroleptice, de câteva săptămâni sau luni, cu o perioadă iniţială de atac, cu doze medii sau maxime, urmată de o reducere lentă a cantităţilor administrate, începută după ştergerea simptomelor-ţintă. Într-o serie de afecţiuni s-a introdus tratamentul de întreţinere pentru prevenţia recăderilor sau menţinerea simptomelor la un nivel compatibil cu adaptarea socială şi care poate dura ani de zile.

Prescrierea medicaţiei psihoactive la copil, deşi foarte comodă şi cu rezultate imediate, spectaculoase, a fost mult timp refuzată în ţările occidentale datorită problemelor etice şi riscurilor sale. Prescrierea de medicamente de acest tip creează copilului statutul de bolnav în familie şi în comunitate. Gesturile, emoţiile, observaţiile sale pot fi privite cu oarecare suspiciune, prin prisma bolii, ignorându-se nevoile şi punctul său de vedere. Sedarea creează o anumită docilitate, pasivitate, ce convine de minune părinţilor ce au un ideal în conformism. Ea blochează evoluţia firească spre autonomie şi câştigarea propriei identităţi.

Riscurile biologice sunt tot atât de redutabile şi se exprimă prin efecte imediate, legate de concentraţia medicamentului, şi efecte rezultate din administrarea îndelungată. Printre efectele imediate se descriu crize extrapiramidale, tulburări circulatorii, hipotensiune ortostatică, lipotimii, efecte cardiotoxice sau crize convulsive şi deteriorare neuropsihică prin supradozare grosolană. Administrarea îndelungată poate produce obezitate, dischinezii tardive, legate de utilizarea neurolepticelor incisive clasice, hipotiroidie şi afectare renală în cazul litiumului sau afectarea sanguină şi hepatică prin fenotiazine, ceea ce creează necesitatea strictei monitorizări neurobiologice. Interferarea secreţiei hormonului de creştere, a prolactinei, a tiroidei are efecte negative asupra creşterii, stării de nutriţie şi a sexualităţii.

La copil se admite o bună toleranţă faţă de medicaţia psihoactivă, în ceea ce priveşte dozele, dacă se respectă restricţiile legate de vârstă în privinţa antidepresivelor, neurolepticelor incisive, psihostimulantelor.

Psihotropele utilizate în psihiatria copilului şi adolescentului se împart în următoarele clase: neuroleptice antidepresive, anxiolitice, sedative, psihostimulante (tabelele 18.I, 18.II, 18.III, 18.IV).

Psihoterapia este metoda de influenţare a persoanei prin intermediul cuvântului, al atitudinii terapeutului şi se realizează în cure psihoterapice cu durată variată, scurte, de 2-3 şedinţe, sau îndelungate, de luni sau excepţional de ani de zile. Obiectivele procesului terapeutic sunt ştergerea sau vindecarea simptomelor, eliminarea complexului de trăiri negative psihogene însoţitoare şi sprijinirea maturizării personalităţii (C. Oancea, 1989).

În psihoterapia infantilă se infiltrează elementul educaţional, reflectat în atitudinea directivă, mai ales în tehnicile de terapie comportamentală, de sfătuire, în terapia realităţii. Un factor de influenţare este relaţia terapeutică, pozitivă, flexibilă şi care trebuie

TABELUL 18.1

NEUROLEPTICE[1]

Nume	*Doze (mg/kg)*	*Număr de administrări/zi*	*Indicaţii*	*Efecte secundare*
Sedative				
– Clordelazin tablete 25 mg	3-6	2-3	stări de instabilitate, sindrom hiperchinetic	hepatotoxice (uşoare)
– Levomepromazin tablete 2, 25 mg, fiole 25 mg	2-4	2-3	psihoze acute şi cronice, anxietate severă, instabilitate organică	hipotensiune ortostatică, lipotimii, efecte anticolinergice, gură uscată, constipaţie
– Tioridazin/Melleril tablete 5,50 mg	1-3	1-3 (după 2 ani)	stări anxioase, de irascibilitate, obsesii	crize extrapiramidale rare, efecte anticolinergice, gură uscată, constipaţie, retenţie de urină
– Neuleptil soluţie 4%, capsule 10 mg	1-3 picături/an/zi	1-3 (după 3 ani)	stări de agresivitate, irascibilitate accentuată	hipotensiune, îndeosebi ortostatică, lipotimii la depăşirea dozei, somnolenţă
Incisive				
– Haloperidol soluţie 10 picături/1 mg, fiole 5 mg	0,1-0,5	2-3 (după 7-8 ani)	ticuri, boala Gilles de la Tourette, stări de instabilitate, agresivitate, psihoze acute şi cronice	sindrom extrapiramidal/prevenit prin adtare concomitentă de romparkin, diazepam, dischinezie tardivă în tratament îndelungat
– Clopixol soluţie tablete 10, 25 mg, fiole 25 mg	1-3 mg	2-3 (după 7-8 ani)	stări de agresivitate accentuată, psihoze acute şi cronice	idem
– Majeptil soluţie 1 mg/picături, tablete 10 mg, fiole 10 mg	0,1-0,3 mg	2-3 (după 8 ani)	ticuri, stări de agresivitate, psihoză maniacală	reacţii extrapiramidale foarte severe obligatoriu asociere cu romparkin, diazepam, risc de dischinezie tardivă
– Pimozid/Orap tablete 1, 4 mg	1-3 mg doza totală/zi	2-3 (după 8 ani)	ticuri rezistente, stări defectuale în schizofrenie	reacţii extrapiramidale moderate, obligatorie asocierea cu romparkin, diazepam
– Sulpirid/Dogmatil/ Eglonyl tablete 20 mg	0,5-1	2 (după 12 ani)	schizofrenie, apatie, depresii atipice, anorexie mintală	discrete semne anticolinergice
– Clopazină/Leponex tablete 25, 100 mg	3-5	2-3 (după 14 ani)	schizofrenie, rezistentă, stări de agitaţie psihotică, maniacală	risc de agranulocitoză, monitorizare la 2-3 săptămâni, > 5 000 leucocite, discrete reacţii extrapiramidale
– Risperidonă/Rispolept tablete 1, 2, 3 mg	1-6 mg/zi doza totală	1-3	schizofrenie, autism infantil	reacţii extrapiramidale, de asociat cu romparkin
– Olanzapină tablete 25 mg	12,5-25 mg/zi doza totală		schizofrenie rezistentă	reduse
Depozit				
– Clopixol acuphase fiole 25 mg	1 fiolă la 2-5 zile		stări de agresivitate severă, psihoze	reacţii extrapiramidale, obezitate, inconstante tulburări sexuale
– Clopixol depot fiole 25 mg	1 fiolă la 3 săpt.		stări de agresivitate severă, psihoze	idem
– Fluanxol depot fiole 20, 40 mg	idem		schizofrenie, schizofrenie afectivă	idem
– Haldol fiole 1 mg	idem		schizofrenie	idem
– Modecate fiole 25 mg	1 fiolă la 4 săpt.		schizofrenie	idem

[1] Se administrează progresiv, începând cu doze mici pentru a testa toleranţa şi eventualele reacţii secundare legate de medicament.

să ducă la alianţa terapeutică. Sentimentele pozitive câştigate din relaţia cu un terapeut permisiv vor fi transferate apoi în raporturile cu alte persoane.

Modalităţile de transmitere a mesajului terapeutic sunt specifice vârstei, la copil predominând manifestările expresive: jocul, desenul, muzica, mode-

TABELUL 18.II

ANTIDEPRESIVE

Nume	*Doze (mg/kg)*	*Număr de administrări/zi*	*Indicaţii*	*Efecte adverse*
Triciclice				
– Antideprin, Amitriptilină tablete 25 mg, fiole 25 mg	2-5 mg	2-3 (după 7 ani)	depresii, stări anxioase, atacuri de panică, enurezis primar, ticuri, sindrom hiperchinetic	anticolinergice, gură uscată, constipaţie, vedere înceţoşată, retenţie de urină, scădere în greutate, risc cardiotoxic uşor, monitorizare ECG
– Clomipramină/ Anafranil tablete 10, 25 mg	2-5 mg	2 (după 7 ani)	sindrom obsesiv-compulsiv, hipersomnie, narcolepsie, bulimie	riscuri cardiotoxice la supradoză, instabilitate, insomnie, semne anticolinergice, uscăciunea mucoaselor, constipaţie, retenţie de urină
Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei				
– Fluoxetină/Prozac tablete 20 mg	0,5-1 mg	1 dimineaţa (după 14 ani)	sindrom obsesivo-fobic, anorexie mintală, bulimie, depresie	iritabilitate, insomnie, cefalee, semne gastrointestinale
– Sertralină/Zoloft tablete 50 mg	1/2-2 tablete/zi	2-3 (după 8 ani)	sindrom obsesivo-fobic, depresie	nelinişte la creşterea rapidă a dozelor
– Bupropion/Buspar/ Tensispes tablete 10 mg	3-6	3 (după 12 ani)	depresie, stări anxioase în sevraj toxicomanic	iritabilitate, insomnie, risc convulsii la depăşirea dozei, contraindicat la bulimic
Stabilizatori de dispoziţie				
– Litium carbonic tablete 250, 500 mg	10-30 (în raport cu nivelul litemiei 0,5-0,85 mEq)	1-2 (după 6 ani)	boală afectivă primară, agresivitate accentuată, autism, prevenţia episodului maniacal	poliurie, polidipsie, tremurături, ameţeli, vărsături, diaree, în adtare îndelungată, hipotiroidie şi posibilă afectare renală
– Carbamazepină/ Finlepsin tablete 200, 300 mg	10-20 mg	2	adjuvant tratament, prevenţia episodului maniacal şi depresie, agresivitate	ameţeli, erupţii cutanate, greţuri, leucopenie, afectare osoasă
– Valproat de sodiu/ Convulex 150, 300 mg	10-30	2	adjuvant tratament şi prevenţia episodului maniacal	somnolenţă, erupţii cutanate, greţuri

larea, mişcarea. Ele permit accesul către lumea fanteziei, facilitează comunicarea şi reduc impactul întâlnirii prea directe dintre terapeut şi pacient. Importanţa cuvântului, a dialogului creşte cu vârsta, devenind fundamentală la adolescent.

Reechilibrarea afectivităţii se obţine prin intermediul trăirilor catharctice, al derivării pulsionale, al introducerii armoniei şi ritmurilor naturale, al sugestiei şi încrederii. Elementul cognitiv este implicat prin procesele de dezvăluire, clarificare, confruntare, persuasiune, ceea ce duce la autocunoaştere, perceperea altora şi delimitarea Eului. Descifrarea mesajului transmis de copil este dificilă, iar punctul de vedere în înţelegerea lui este acela de a porni de la „realitatea psihică interioară".

Metodele psihoterapice foarte numeroase, aproape 400, reflectă concepţia care stă la baza lor. După obiectivele lor, se împart în tehnici de dezvăluire, de eliberare şi reechilibrare a tensiunilor intrapsihice, care includ terapii individuale de tip psihanalitic, terapii expresive reprezentate de jocul structurat-directiv sau nestructurat, nondirectiv, artterapia (J. Sudres, 1998), terapia Gestalt, logoterapia şi metode de grup ca psihodrama, terapia de grup.

A doua clasă cuprinde terapiile de reconstrucţie a personalităţii zise de „acoperire" menite să dezvolte capacitatea adaptativă şi să întărească imaginea cu ajutorul învăţărilor prin terapia suportivă, comportamentală (behaviour therapy), terapia cognitivă, metode de relaxare, de consiliere, terapia realităţii şi multe altele.

O verigă cheie în psihoterapia copilului şi adolescentului o reprezintă familia, pentru care au fost dezvoltate tehnici suportive, de consiliere, de instruire şi de psihoterapie.

În practicarea psihoterapiilor este nevoie de un stil substanţial diferit de interacţiune cu pacientul în

TABELUL 18.III

ANXIOLITICE

Nume	*Doze (mg/kg)*	*Număr de administrări/zi*	*Indicaţii*	*Efecte adverse*
– Diazepam tablete 2, 10 mg, fiole 5 mg	0,02-0,06	2-3	insomnii, stări de agitaţie severă, adjuvant în psihoze, manie	ameţeală, hipotonie, confuzie, dezinhibiţie, depresie, dependenţă, reacţii de sevraj, hipotonie, erupţii cutanate, stări de amnezie
– Clordiazepoxid/ Napoton, tablete 5-10 mg	5-10	2-3 (după 5 ani)	stări anxioase, tulburări psihosomatice, enurezis secundar, tulburări de somn	ameţeală, erupţii cutanate
– Bromazepam/ Calmepam, Lexotan tablete 3 mg	(1/2 -1 cp/zi)	2-3 (după 10 ani)	stări anxioase, manifestări conversive, disociative, somatoforme, insomnie	ameţeală, somnolenţă, erupţii cutanate, afectare hepatică, sanguină, creşterea apetitului, tulburări menstruale
– Clonazepam/Rivotril tablete 0,25, 0,5, 1, 2 mg	0,01-0,04	1-3	atacuri de panică, stări anxioase, adjuvant în manie, ticuri	ameţeală, confuzie, dezinhibiţie, reducerea capacităţii intelectuale, risc de dependenţă
– Alprazolam/Xanax tablete 25, 50 mg	0,02-0,06 (10 ani)	3 (peste 10 ani)	atacuri de panică	ameţeală, confuzie, risc f. crescut. dependenţă şi reacţii anxioase la sevraj
– Lorazepam/Tavor tablete 0,5, 1, 2, 5 mg	0,04-0,09 (10 ani)	3 (peste 10 ani)	stări anxioase, insomnie, tulburări adaptative cu stări anxioase	idem
– Nitrazepam tablete 2,5, 5 mg	2,5-5 mg /zi	1-2	tulburări de somn, epilepsie	ameţeală, dependenţă
– Hidroxizin/Atarax tablete 25 mg	sub 6 ani 2 cp/zi	peste 6 ani 2-4 cp /zi	stări anxioase, cefalee, enurezis secundar, eczeme	somnolenţă, cefalee
– Beta-blocante/ Propranolol tablete 10, 40 mg	1/2-3 cp/zi	peste 7 ani	boala Gilles de la Tourette, sindrom hiperchinetic, agresivitate, automutilare, akatisie, dischinezie tardivă	sedare, hipotensiune, bradicardie, uscăciunea mucoaselor, confuzie la doze mari, hipertensiune la încetarea tratamentului, bronhospasm la astmatici
– Clonidină tablete 0,10 mg	3-10 µg	peste 10 ani se începe cu 1/2 tb, creşte progresiv	idem + adjuvant în manie şi schizofrenie, în sevraj, toxicomanii	sedare frecventă, hipotensiune (rară), confuzie în doze mari, depresie, hipertensiune la încetarea tratamentului
– Bromoval tablete 300 mg	1/4 -3 cp/ zi	sugar de la 3 luni	stări de agitaţie, anxioase, crize isterice, crize de mânie zgomotoase	iritaţii ale pielii, mucoaselor în administrare îndelungată
Alte preparate				
– Naltrexonă / Naxolon	1-2	1-2	autoagresiune	rară hepatotoxicitate
– Desmopresin/Adiuretin soluţie	3-10 µg, 0,1-0,2 ml	1-2 picături înainte de culcare, picături intranazale	enurezis nocturn primar	cefalee, vărsături

raport cu cel obişnuit al medicului somatician, care, ca persoană executivă, expeditivă ia ca punct de plecare opiniile sale. Psihoterapia presupune o formare riguroasă de ani de zile.

Indicaţiile psihoterapiei ţin seama de diagnosticul psihiatric, de profilul de personalitate, de problematica pacientului şi de nevoile sale. Ele s-au lărgit în ultimii ani cuprinzând majoritatea afecţiunilor psihice, psihosomatice şi reacţiile psihologice faţă de bolile somatice. Deşi acţionează mai încet, efectul său este de lungă durată şi pot produce vindecări ale unor afecţiuni psihice şi maturizarea personalităţii.

Recuperarea sau reabilitarea reprezintă un grup de măsuri combinate medicale, sociale, educaţionale şi profesionale menite să ajute persoanele suferinde de o disabilitate fizică sau psihică să atingă şi să se menţină la cel mai înalt nivel de abilitate funcţională. Printre disabilităţi au fost cuprinse cele fizice şi senzoriale, dar şi retardarea mintală, tulburările

TABELUL 18.IV

PSIHOSTIMULANTE

Nume	*Doze (mg/kg)*	*Număr de administrări/zi*	*Indicaţii*	*Efecte adverse*
– Ritalin/Metilfenidat/ Centedrin tablete 10 mg	0,25-1	1-2 dimineaţa şi la prânz	sindrom hiperchinetic şi deficit atenţional	uşoară tahicardie şi creşterea tensiunii arteriale, insomnie, scăderea apetitului, oprirea creşterii în înălţime, dependenţă
– Magnesium pemoline/ Tradon tablete 20 mg	0,5-2	1 dimineaţa	sindrom hiperchinetic şi deficit atenţional	aceleaşi + afectare hepatică
– Deanol tablete 100 mg	10-15	2 dimineaţa şi 1 la prânz, se scade apoi la 2 tablete/zi 2 dimineaţa şi la prânz	idem	insomnie, tensiune musculară, cefalee occipitală, constipaţie, scăderea tensiunii arteriale
– Piracetam/Nootropil tablete 800-1 200 mg, fiole 800 mg	1/2-3 tablete/zi	1-3	dificultăţi de memorie, atenţie, stări postencefalitice, posttraumatice, depresii inhibate, adjuvant epilepsie	insomnie, instabilitate, dacă este supradozare, administrare seara, în insuficienţa renală se reduce doza 1/2, monitorizarea creatininei
– Piritinol/Encefaphabol tablete 100, 200 mg	50-300 mg/zi	2 dimineaţa şi la prânz	idem	insomnie, instabilitate la supradozare
– Fenfluramină	1-2	2-3	autism	anorexie, iritabilitate, ameţeli, scădere în greutate
– Meclofenoxat/Helfergin tablete 200, 500 mg	1-4 cp/zi după vârstă	1-2 dimineaţa şi la prânz	stări de astenie, somnolenţă, inhibiţie intelectuală, postencefalitice, posttraumatice	instabilitate, iritabilitate, insomnie la administrarea seara

de limbaj, de învăţare, psihozele şi alte disfuncţii stabile comportamentale şi emoţionale. Ele se răsfrâng asupra funcţionării globale a persoanei, adaptării sale sociale şi profesionale.

Recuperarea a pătruns greu în ţara noastră; s-a recurs mai ales la tratamente exclusiv medicamentoase şi la neglijarea măsurilor adecvate. Ea este un proces distinct apropiat de educaţie prin obiective, metode, caracter sistematic, progresiv, etapizat, exerciţiile de efectuat şi durata îndelungată. Recuperarea se adresează personei deficiente cu disabilităţile şi nevoile sale speciale, dar şi societăţii, care îi asigură protecţie materială, drepturi, instituţii specializate şi adaptează corespunzător mediul.

Veriga medicală a recuperării este limitată la identificare şi evaluare, introducerea intervenţiilor specializate mai ales la vârsta mică, ţintite, adresate ariilor disfuncţionale şi generale care stimulează şi ajută persoana să se integreze social. Ea cuprinde metode de fizioterapie, gimnastică medicală, învăţarea limbajului şi comunicării, a deprinderilor, terapie ocupaţională, exersarea abilităţilor sociale, dezvoltarea cunoştinţelor, corectarea comportamentelor indezirabile cu ajutorul terapiei comportamentale şi experienţei sociale.

Intervenţia adesea complexă se agregă în programul de recuperare individualizat cu durată de luni sau ani de zile ce se realizează în instituţii medicale, centre de zi, secţii şi spitale, sanatorii de recuperare. Reţeaua psihiatrică contribuie prin chimio- şi psihoterapie sau programe recuperatorii la atenuarea sau ştergerea tulburărilor psihice, a reacţiilor şi crizelor existenţiale periodice asociate handicapului. Principiul modern al recuperării este depistarea şi intervenţia recuperatorie cât mai precoce.

Circuitul recuperator se completează prin componenta educaţională alcătuită din grădiniţe, şcoli speciale, cămine şcoală şi şcoli profesionale speciale şi prin cea socială, care oferă cămine atelier, ateliere protejate, cluburi, cămine.

Tendinţele moderne tind să elimine pe cât posibil segregarea şi izolarea persoanei cu disabilităţi prin socializare, menţinerea în comunitate şi asigurarea de mijloace materiale, pensii, ajutoare, locuinţe protejate sau obişnuite, protecţie prin asistenţă socială şi crearea unui curent favorabil al opiniei publice. Persoana cu disabilităţi este la fel ca ori-

care alta. Ea necesită atenţia şi respectul cuvenit fiecărui cetăţean, societatea având datoria de a-i pune în valoare potenţialul restant şi de a-i asigura o calitate a vieţii comparabilă cu a celor indemni.

Bibliografie

AINSWORTH M.D., BLEHAR M.C., ATERS E., WALL S.: Patterns of attachment, psychological study of the strange situation. Hillsdale, N.J., Erlbaum Ass, 1978.

AJURIAGUERRA J., MARCELLI D.: Psychopathologie de l'enfant, ed. a 3-a. Masson, Paris, 1989.

ANSELMO S.: Early Childhood Development. Prenatal Throught Age Eight. Merill Publications, Columbus, Toronto, 1987.

CIOFU C.: Interacţiunea părinţi-copii, ed. a 2-a. Edit. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1998.

ERICKSON E.H.: Life cycle completed. W.W. Norton, New York, 1982.

FROMM E.: The Crisis of Psychoanalysis. Fawcett Publications Inc., Greenwich, Conn. 1970.

FREUD S.: Trei eseuri despre teoria sexualităţii (traducere). Centrum, Craiova, 1991.

GUIDETTI M., TOURETTE C.: Handicaps et developpement psychologique de l'enfant. A. Colin/Masson, Paris, 1996.

HAYNAL A., PASINI W., ARCHINARD M.: Médecine psychosomatique, ed. a 3-a. Masson, Paris, 1997.

HOARE P.: Essential Child Psychiatry. Churchill and Livingstone, Edinburgh, London, 1993.

KAPLAN G., SADOCK B.: Comprehensive Textbook of Psychiatry, ed. a 7-a. Wilkins & Williams, Baltimore, 1995.

KERNBERG O.: Personality Disorders. In J.M. Wiener (eds.): Textbook of Child and Adolescent Psychiatry. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. American Psychiatric Press, Washington, 1991, p. 515-533.

LADOUCEUR R., FONTAINE O., COTTRAUX O.: Therapie comportementale et cognitive. Masson, Paris, 1992.

LADAME F.: Le suicide chez l'enfant et l'adolescent. Vol. II. In: Nouveau Traité de psychiatrie de l'enfant et l'adolescent, ed. a 3-a. Presse Universitaire de France, Paris, 1997, p. 1517-1527.

LEBOVICI S., DIATKINE R., SOULE M.: Nouveau Traité de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, ed. a 3-a. Vol. I-IV. Presse Universitaire de France, Paris, 1997.

MAHLER M.: Simbiosis and individuation, The psychological birth of human infant. Psychanal. Study Child. 1974; 29: 89-124.

MALMQUIST C.: Conduct Disorder; Conceptual and Diagnostic Issues. In Wiener (ed.): Textbook of Child and Adolescent Psychiatry. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. American Psychiatric Press, Washington, 1991, p. 279-287.

MARCELLI D., BRACONNIER A.: Psychopathologie de l'adolescent, ed. a 3-a. Masson, Paris, 1992.

MASLOW A.H.: Motivation and Personality, ed. a 2-a. Harper and Row, New York, 1970.

MILEA S.: Psihiatrie. In P. Meilă, S. Milea (eds.): Tratat de Pediatrie. Vol. VI. Edit. Medicală, 1988, p. 256-643.

MINUCHIN S.: Famille en thérapie. Eres, Paris, 1998.

OANCEA C.: Psihoterapie infantilă. In V. Predescu (ed.): Psihiatrie. Vol I. Edit. Medicală Bucureşti, 1988, p. 655-675.

PIAGET J., INHELDER B.: Psihologia copilului (traducere). Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1970.

ROGERS C.: Client Centered Therapy. Constable, London, 1987.

RUTTER M., HERSOV L.: Child and Adolescent Psychiatry. Blackwell Scientific Publications, London, 1995.

SUDRES J.L.: L'adolescent en artthérapie. Dunod, Paris, 1998.

THOMAS A., CHESS S.: Temperament and development. Brunner and Mazel, New York, 1982.

THOMAS J., WILLEMS G.: Troubles de l'attention, impulsivité et hiperactivité chez l'enfant. Masson, Paris, 1996.

ZEANAH C.: Handbook of Infant Mental Health. Guilford Press, New York, London, 1993.

***: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV, ed. a 4-a. American Psychiatric Association, Washington, 1994.

***: ICD-10. Clasificarea tulburărilor mentale şi de comportament. WHO. All Educational, Bucureşti, 1998.

RUMINAŢIA

Carmen Ciofu

Se consideră că ruminaţia este un exemplu tipic de boală psihosomatică a sugarului.

Ruminaţia constituie un simptom de afectare psihică gravă a sugarului, care constă în posibilitatea readucerii anormale a alimentelor ingerate, din stomac în gură, pentru a fi remestecate şi reînghiţite.

Tehnica ruminaţiei este următoarea: la 10-15 minute după masă, sugarul devine brusc foarte atent, „se pregăteşte"; îşi pierde interesul faţă de mediul înconjurător şi se concentrează pentru a începe acest act de autostimulare; execută câteva mişcări repetitive de propulsie a limbii, face protruzia maxilarului inferior, creşte presiunea intragastrică, apleacă capul pe spate şi, „profitând" de relaxarea cardiei şi de prezenţa refluxului gastroesofagian, totdeauna asociat acestui simptom, reuşeşte să aducă în gură o mare parte din alimentele abia înghiţite. O parte din conţinutul gastric este remestecat, o parte este reînghiţit, dar cea mai mare parte se pierde scurgându-se din gură. O parte din alimente sunt aspirate în căile respiratorii, de aceea aceşti sugari suferă de pneumonii de aspiraţie, care se dezvoltă pe fond de atrepsie asociată. Această tehnică pare că îi mul-

ţumeşte şi le dă satisfacţie. Toţi sugarii cu ruminaţie au mari deficite nutriţionale, care contrastează cu privirea vie (radar-like). Copilul execută în medie 10,4 ruminaţii pe zi, ceea ce întrece de obicei numărul meselor administrate.

Diagnosticul acestui simptom, atât de clar descris în cărţile de pediatrie, se dovedeşte a fi dificil în practică, căci presupune urmărirea atentă şi îndelungată a copilului şi un mare grad de suspiciune din partea medicului. Ruminaţia se opreşte la 40-50 minute după masă, când alimentele au devenit acide prin amestecare cu sucul gastric. Ruminaţia va fi interpretată ca un act de autostimulare, prin care sugarul îşi recreează gratificaţia orală.

Se dezvoltă la copiii lipsiţi de dragoste de mamă şi la cei lipsiţi de contacte sociale (lipsa contactului ochi în ochi). Se descrie după vârsta de 3 luni, pentru că abia la sfârşitul primului trimestru copilul stă mai multă vreme treaz şi poate sesiza lipsa de interes a mamei (sau a persoanei care îl îngrijeşte) şi este şi vârsta când are nevoie de gratificaţie. Nereuşind să trezească interesul adulţilor, încearcă un sistem de autostimulare pentru a-şi crea satisfacţie. Simptomul se dezvoltă la sugarul internat multă vreme în spital sau cel care suferă de existenţa unui contact interuman de foarte scurtă durată. Dintre factorii favorizanţi se citează refluxul gastroesofagian (totdeauna asociat), acte chirurgicale la nivelul tubului digestiv în perioada neonatală sau acidemia propionică. Mama copilului ruminator este, de obicei, necăsătorită sau are un aranjament matrimonial nesigur. În familia copilului există un climat emoţional de insecuritate sau unul din părinţi suferă de boală psihică francă. Iată redată descrierea clasică a sugarului ruminator: sugar distrofic gradul II-III, care stă liniştit, calm şi trist, cu privire jalnică, ochi mari, ciudaţi şi stranii (radar-like), care par pierduţi într-o contemplaţie interioară, imobili, cu privire fixată în gol. Orice stimulare exterioară îi atrage atenţia şi devine brusc interesat, urmărind orice mişcare aparută în câmpul vizual. Sugarul practică şi alte tehnici de autostimulare (sugerea degetelor, mişcări ritmice de pendulare a capului). Din cauza ruminaţiei, bărbia, gâtul şi cămăşuţa sunt permanent ude. Curba ponderală este plată sau descendentă. Examinat de la distanţă are aerul unui „bătrân înţelept" (fig. 18.3).

În continuare vor fi enumerate cele 10 caracteristici ale sugarului care ruminează:

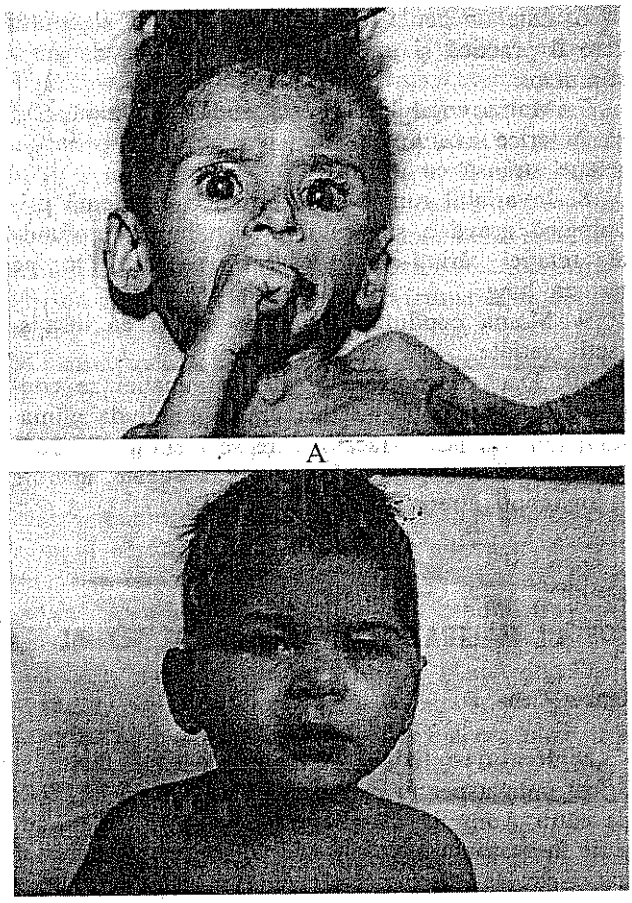


Fig. 18.3 – A: Sugar în vârstă de 8 luni, cu ruminaţie. Este remarcabilă privirea „radar-like", mâna dusă permanent la gură, starea gravă de malnutriţie. B: Acelaşi copil după 3 luni (la vârsta de 11 luni), timp în care s-a practicat stimulare psihologică sistematică. Starea de nutriţie este evident îmbunătăţită. (Colecţia Dr. Micaela Bădulescu, cu permisiunea autoarei.)

1. Vârsta de debut a ruminaţiei este de 3-8 luni.

2. Sugarul este grav malnutrit, pentru că prin ruminaţie se pierde o mare parte din alimentele ingerate.

3. Ruminaţia nu se ameliorează prin îngroşarea alimentelor, poziţia ridicat în sus după masă, medicamente anticolinergice, imobilizarea mâinilor şi nici după alimentarea sugarului prin gastrostomie.

4. Ruminaţia este un act voluntar, deosebindu-se în mod esenţial de vărsături (cronice), care sunt „un act reflex (în multe lucrări ruminaţia este tratată la capitolul „vărsături cronice la sugar").

5. Ruminaţia nu apare în mod caracteristic în somn şi nici atunci când copilului i se distrage atenţia.

6. Este un act care produce satisfacţie sugarului care îl practică şi este inclus în practicile de autostimulare.

7. Mama copilului lipseşte mult din preajma lui şi, în orice caz, nu are nici o preocupare pentru o relaţie strânsă cu acesta.

8. Invariabil ruminaţia exprimă o problemă psihologică gravă a sugarului prin tulburări profunde ale relaţiei părinţi-copil, respectiv separarea lor pe termen lung.

9. Mama copilului ruminator are şi ea insatisfacţii variate.

10. Dacă se reuşeşe oprirea ruminaţiei se constată că simptomul nu mai apare, în ciuda climatului familial nesatisfăcător care se menţine. 20-25% dintre copii mor prin infecţii supraadăugate, apărute la un copil atrepsic.

COPILUL MALTRATAT ŞI/SAU AGRESAT SEXUAL

Carmen Ciofu

Maltratarea fizică. Termenul de copil maltratat a fost utilizat pentru prima dată în medicină în 1860, de către Ambroise Tardieux. În 1888, S. West descrie hematomul subperiostal al sugarului agresionat fizic de către părinţi. În anul 1946, Caffey-Silvermann descriu sindromul de copil bătut, reprezentând leziuni cumulative osoase, rezultând din agresionarea repetată şi violentă a copilului mic.

Copilul maltratat este victima agresivităţii nebănuite şi disimulate a familiei. Se defineşte copil maltratat orice copil (de obicei cu vârsta mai mică de 10 ani) care a suferit agresiuni fizice repetate din partea părinţilor sau a fraţilor. Este de la sine înţeles că aceşti părinţi nu duc imediat copilul la medic, ei prezintă urmele de violenţă ca pe leziuni accidentale, iar din relatări, împrejurările descrise de ei şi circumstanţele în care s-a produs traumatismul nu par plauzibile.

Copiii au, de obicei, vârsta mică (sub 4 ani), victima maltratării fiind astfel uşor de imobilizat şi inaptă de replică. Copilul victimă a agresivităţii familiei este copilul special, diferit de ceilalţi din fratrie, purtătorul unor malformaţii, deficienţe motorii, retard mental, tulburări de comportament, la rândul lor consecinţa unor interacţiuni neadecvate părinţi-copii.

Diagnosticul se pune cu dificultate din cauza intenţiei părinţilor de a ascunde adevărata cauză a leziunilor, care, aşa cum sunt prezentate, sunt inexplicabile. Descrierea „accidentului" este vagă, bizară şi variabilă, dacă se reia anamneza cu celălalt părinte sau a doua zi. Există discrepanţă între severitatea „accidentului" descris şi injuria fizică a copilului. Atrage atenţia repetabilitatea leziunilor, sugerând un important caracter al maltratării copiilor. Părinţii dispar repede de la camera de gardă, se interesează rar de evoluţia copilului sau îl uită multă vreme la spital. Copilul victimă are şi alte indicii doveditoare ale neglijenţei părinţilor: malnutriţie, paloare, retard psihomotor neorganic, igienă defectuoasă a tegumentelor şi îmbrăcăminţii.

Cele mai frecvente leziuni sunt situate la nivelul tegumentelor: abraziuni, arsuri, uneori cu ţigara, muşcături de adult, hematoame superficiale. Traumatizarea repetată (caracteristică) are ca efect leziuni cutanate multiple de diferite vârste, excluzând un „accident unic". În timpul examenului, medicul observă groaza copilului la apropierea părintelui şi modul detaşat şi neimplicat în care acesta relatează nişte evenimente plăsmuite inabil.

Maltratarea copilului este, de obicei, o „afacere de familie" şi ambii părinţi subscriu la ea. Copiii mici din fratrie sunt cei mai susceptibili la agresiune, fiind incapabili fizic să evadeze în faţa violenţei părinţilor, iar prin vârsta lor fragedă fiind şi cei mai vulnerabili. Vârsta mică exclude folosirea pedepsei corporale în scop educativ, aşa cum unii părinţi au tendinţa să o prezinte. Adevărul este că preşcolarul este fără replică, uşor de imobilizat şi lovit, el nu este în stare să fugă şi să se ascundă eficient în faţa desfăşurării agresivităţii parentale.

Studiile psihologice şi sociale au adus date interesante referitoare la personalitatea părinţilor agresivi.

Cel mai constant element întâlnit este experienţa personală dezastruoasă în timpul propriei copilării. Aceşti părinţi au fost, la rândul lor, deficitar îngrijiţi, abandonaţi, maltrataţi, lipsiţi de căldura unui cămin. Este o dovadă în plus că sentimentele materne au o importantă componentă educaţională şi socială.

Al doilea element frecvent întâlnit este situaţia tensionată între soţi. Cuplurile instabile, concubinajul, cuplurile căsătorite în care există relaţii extraconjugale uni- sau bilaterale, la care căsătoria a de-

venit un teren de imputări, discuţii şi reproşuri constituie cel mai frecvent mediul familial pe care se grefează maltratarea copilului şi neglijarea lui. Părinţii acestor copii nu sunt încadraţi social, au locuri de muncă instabile, pe care le schimbă des (din proprie iniţiativă sau pentru că nu dau rezultatele scontate). Mişcarea lor frecventă se soldează cu ruperea relaţiilor sociale, înlocuirea lor prea rapidă cu altele noi, nesigure, bazate pe lipsă de cunoaştere reciprocă şi, în cele din urmă, aceste familii sunt izolate şi respinse social. S-a dovedit că mamele acestor copii nu au abilitatea să solicite ajutorul altor persoane în momente de dificultate, sunt izolate şi disperate în izolarea lor, au imagine nefavorabilă despre ele şi despre posibilitatea de a fi ajutate de cineva. De obicei, aceste mame nu au satisfacţii din partea copilului, pentru că, neglijându-l repetat şi nestimulându-l, acesta nu răspunde favorabil şi nu manifestă ataşament faţă de ele. Unii părinţi violenţi suferă de psihopatie francă.

Traumatizarea are sediul de elecţie la nivelul membrelor sau craniului. Leziunile membrelor se produc, de obicei, prin intervenţia directă a forţelor (tracţiune, întindere brutală, forţe de forfecare). Leziunile osoase sunt situate metafizar şi epifizar. Foarte caracteristice sunt leziunile periostale, periostul fiind bine ancorat de os la această vârstă. Se asociază, de asemenea, fracturi şi luxaţii. Examenul radiologic este sugestiv dacă evidenţiază multiple fracturi ale extremităţilor în stadii diferite de vindecare. Când există o singură fractură, de obicei este situată metafizar şi asociată cu reacţie periostală exuberantă (hematomul subperiostal decolează periostul de cortex; urmează osificarea parţială a hematomului, începând de la periferie; neoformare continuă de os concomitentă cu resorbţia hematomului, iar, în ultimul stadiu, când întreg hematomul a fost resorbit, se remarcă îngroşarea deosebită a diafizei prin fuzionarea stratului osos neoformat). În cazul existenţei acestui tip de leziuni, suspiciunea de „copil bătut" devine foarte mare. În practică, modificările radiologice pot pune problema diagnosticului diferenţial cu scorbutul sau osteogenesis imperfecta, mai ales că datele de anamneză sunt false şi disimulate.

Pe locul doi ca incidenţă (dar nu şi ca gravitate) se situează fracturile de calotă craniană, hematomul subdural (uneori cauză de deces) şi hemoragia retiniană traumatică. În anul 1998, prestigioasa revistă americană New England Journal of Medicine rediscută traumatismul cranian neaccidental (provocat) în cadrul sindromului de copil bătut („battered-child syndrome") dovadă a permanentei actualităţi a problemei. Autorii articolului utilizează termenul alternativ de „sindrom de copil zguduit" („shaken-baby syndrome"), relatat de Caffey, în anul 1974.

Diagnosticul etiologic de traumatism cranian neaccidental este diferit, deoarece anamneza este disimulată şi traumatismul este prezentat de aparţinători ca accident. Vârsta tipică a victimei este copilul sub 3 ani. Traumatismele minore care pot apărea în cadrul jocului obişnuit al copiilor sau căderile de la înălţime mică nu realizează niciodată manifestări clinice comparabile ca gravitate. La celălalt pol se situează traumatismele craniene accidentale (căderile de la mare înălţime, accidentele prin vehicule în mişcare). Studiindu-se biomecanica traumatismului cranian al copilului maltratat („lovit cu capul de perete") se remarcă intervenţia a două tipuri de forţe: pe de o parte, decelerafia bruscă a capului (în timp ce trunchiul nu este antrenat în mişcare) şi, pe de altă parte, forţa cu care capul loveşte planul dur. Dacă suprafaţa pe care este proiectat capul este moale, forţa de impact se disipează. Dacă acest plan este dur, fiind vorba despre o decelerafie prin translafie în linie dreaptă, severitatea traumatismului ţine de forţa de decelerafie angulară (specifică acestui tip de traumatism) şi de magnitudinea acestei forţe. Momentul traumatismului este greu de stabilit, anamneza fiind de rea credinţă. Copilul este adus la medic cu simptomatologie neurologică severă, cum ar fi letargie, iritabilitate, convulsii (40-70%), vărsături, tulburări respiratorii, crize de apnee. Sugarii pot prezenta în plus bombarea fontanelei anterioare şi sindrom meningian (opistotonus). Se subliniază că nici o vârstă, oricât de fragedă, nu este exclusă de la acest tip de molestare. Foarte caracteristică este asocierea hemoragiei retiniene (65-95% din cazuri). Se pare că aceasta se produce prin creşterea bruscă a presiunii venoase retiniene, extravazare de sânge din spaţiul subarahnoidian, tracţiunea vaselor retinei. Deşi nu este specifică sindromului, asocierea este remarcabilă şi sugestivă.

Sărăcia semnelor de agresiune vizibile la nivelul tegumentelor distorsionează de asemenea diagnosticul. Metodele imagistice moderne, echografia transfontanelară şi mai ales CT cerebrală sunt suverane în obiectivarea hematomului subdural (cea mai frecventă leziune), a dilacerărilor substanţei cerebrale şi

hematoamelor intraparenchimatoase. Fracturile de calotă sunt asociate adesea. Cazurile care decedează sunt autopsiate cu regulile cazurilor medico-legale.

Studiul lui B. Lauer, publicat în 1974, se bazează pe cercetările efectuate într-un spital din San Francisco între anii 1965-1971. Autorii găsesc un număr de 135 copii molestaţi fizic de către părinţi, care au necesitat internarea, reprezentând 3% din internările spitalului din intervalul citat. Leziunile constau din răni, abraziuni, arsuri, fracturi simple sau multiple, traumatism cerebral, hematom subdural, înţepături. Toate aceste leziuni fuseseră cauzate intenţionat de un membru al familiei şi în special de taţi. 12% dintre copii au necesitat terapie intensivă, iar 4,6% au decedat din cauza violenţei leziunilor. Vârsta medie a copilului victimă a fost de 20 luni, iar pe grupe de vârstă 16% aveau 0-4 luni, 27% între 5 şi 7 luni, 20% între 15 şi 24 luni, 11% 25-44 luni, 26% 45-120 luni. Se constată că 2/3 dintre copii aveau vârsta sub 2 ani, 30% erau maltrataţi în mod repetat, iar 53% aveau fraţi abandonaţi, grav neglijaţi sau maltrataţi.

Într-un studiu mai recent, din 1986, D. A. Caniano comunică 1 512 cazuri de copii maltrataţi, prezentaţi la camera de gardă a spitalului municipal Columbus Ohio, S.U.A. în perioada ianuarie 1982 - iulie 1984: 17% (250 copii) au necesitat internarea, 22% sufereau de arsuri, iar 20% sufereau de traumatisme craniocerebrale, care au determinat o mortalitate de 20%. Mortalitatea copiilor maltrataţi de părinţii lor a fost de 7%. Din aceste 2 studii publicate în S.U.A., la interval de 12 ani, se remarcă o creştere a numărului victimelor şi a gravităţii leziunilor. Desigur că incidenţa sindromului trebuie judecată în funcţie de timpul şi locul raportării.

Un aspect particular al sindromului este cel al dificultăţii de a demonstra că violenţa leziunilor se datorează agresivităţii parentale. Depoziţia ar trebui făcută de însăşi victima agresiunii, care este însă un copil mic ale cărui declaraţii nu pot fi interpretate decât cu foarte multă prudenţă. Nu există o vârstă minimă la care sugarul este maltratat, or, în acest caz orice testare a vinovăţiei părinţilor este greu de probat. Aşa cum am arătat, medicul va utiliza dovezi indirecte, care sunt doar sugestive sau probabile. Chiar dacă au o vârstă mai mare şi pot vorbi, copiii maltrataţi sunt anxioşi, inhibaţi şi inhibabili, uşor de manipulat în declaraţiile lor de către părinţi şi nu sunt capabili să ofere probe împotriva agresorilor. Acuzarea părinţilor de agresivitate devine extrem de dificilă, cu atât mai mult cu cât ea este contrară comportamentului comun al cuplurilor parentale şi cu atât mai incredibilă. Folosirea videocasetelor în timpul anamnezei luate de medic acestor părinţi a relevat aspecte nebănuit de sugestive care, reexaminate cu ochii unui specialist, pot evidenţia elementele discordante în depoziţia aparţinătorilor, particularităţile comportamentale ale părinţilor agresivi şi imposibilitatea lor de a-şi disimula vina.

S-au studiat ştiinţific parametrii care trebuie urmăriţi într-o interacţiune mamă-copil şi care ar avea valoare pentru identificarea mamelor cu tendinţe agresive faţă de copilul lor, în vederea luării unor măsuri preventive. Au fost înregistrate casete video pe care se studiază eşantionul timp şi eşantionul eveniment, într-o interacţiune mamă-copil, organizată în mod experimental. Se urmăreşte comportamentul mamei faţă de copil, făcându-se referire la atenţia vizuală (cât timp îşi priveşte copilul), cât din timp îşi focalizează atenţia asupra copilului, jucăriilor sau în altă direcţie, ce fel de iniţiativă şi câte iniţiative ia pentru a stimula relaţia cu copilul, cum răspunde la acţiunile copilului. În acest sens se urmăreşte, cu ajutorul camerei de luat vederi, comportamentul vizual al mamei, care este considerat a avea un rol esenţial în sincronizarea conversaţiei. Funcţia comportamentală a privirii este de a observa partenerul (funcţia de informare asupra partenerului), constituind şi un semnal de comunicare. Privirea partenerului are semnificaţia unui component comunicativ şi de acţiune cu celălalt. De aceea, examinarea comportamentului vizual este utilizată pentru a studia promptitudinea sau lipsa dorinţei de comunicare. S-a demonstrat că mamele susceptibile de neglijarea copilului îl privesc mai rar şi un timp mai scurt. În comparaţie cu un lot martor de mame care îşi privesc copilul 50% din timpul de observare, mamele neglijente îl privesc doar 30% din timpul experimentului, 73% din atenţie şi-o concentrează asupra jucăriilor şi doar 27% asupra copilului. Aceste mame iniţiază de 10 ori mai puţine acţiuni de comunicare cu copilul, în comparaţie cu lotul martor. Prin acest sistem foarte tehnic s-a reuşit să se depisteze copiii cu risc de a fi maltrataţi, demonstrând insensibilitatea la replică (la dialog) a mamelor acestor copii.

Agresarea sexuală. A fost definită ca supunere a unui copil la stimularea sexuală urmată sau nu

de act sexual, de către un adult, într-o perioadă în care vârsta şi nivelul dezvoltării copilului nu este adecvat (perturbator). Primele date în legătură cu acest subiect au apărut în deceniul 7 al secolului nostru, lăsând perplexă întreaga comunitate, cu atât mai mult cu cât victimile sunt copii de toate vârstele.

Copilul este forţat, cu violenţă, să participe la activitate sexuală, de aceea el este concomitent molestat fizic. Alteori există un grad de dorinţă de participare şi din partea copilului, greu de codificat. Din acest punct de vedere, relaţia sexuală a unui copil cu un adult poate fi *accidentală sau participativă*. Agresarea sexuală poate avea loc în cadrul sau în afara familiei. Părinţii care îşi agresează sexual copiii au fost la rândul lor victime ale agresiunii sexuale în propia lor copilărie. Relaţiile sexuale în cadrul familiei nucleare (altele decât cele dintre soţi) se confundă cu incestul, iar includerea în această definiţie a părinţilor sau copiilor vitregi sau adoptivi nu este unanim acceptată.

Incidenţa *incestului* este variabil apreciată în literatura americană (de la 1-5000 pentru o populaţie de un milion, deşi se crede că nu sunt raportate mai mult de 10-30% dintre cazuri şi, deci, incidenţa reală a acestor practici ar fi cu mult mai mare, greu de demonstrat). Incestul este ascuns cu grijă de către participanţi, fiind prohibit psihosocial şi pedepsit conform legislaţiei. Relaţiile incestuoase din familie sunt de obicei cunoscute de către membrii acesteia şi ele survin în familiile disfuncţionale în care mariajul este menţinut formal, relaţiile sexuale dintre soţi sunt aproape (sau total) inexistente. Totdeauna există un părinte neparticipant la incest şi aceasta este de cele mai multe ori mama, care apare astfel în postura de victimă. Mama ştie uneori de existenţa incestului, dar participă la tăinuirea lui din cauza oprobiului social şi pentru că îi este greu să divorţeze la o vârstă la care refacerea căsătoriei este improbabilă. Părintele participant intimidează copilul prin forţa autorităţii lui sau chiar prin violenţă fizică, pentru ca acesta să continue tăinuirea incestului.

Cea mai frecventă relaţie incestuoasă este cea dintre tată şi fiică. Dacă sunt incluse aici şi relaţiile dintre tatăl vitreg şi fiica mamei, numărul cazurilor acoperă 80% din cazurile raportate de incest. Relaţiile sexuale dintre fraţi se situează pe locul următor, dar ele sunt mai puţin raportate. Relaţiile sexuale dintre mamă şi fiu ocupă locul 3 ca frecvenţă. Unii taţi antrenaţi în relaţiile sexuale cu fiicele lor au considerat incestul mai puţin grav decât adulterul.

Relaţia sexuală tăinuită între părintele şi copilul angajat în incest funcţionează ca un substitut de relaţie psihologică între părinţi şi copii (unica variantă care i se oferă copilului). Oricum copilul devine în acest caz un participant activ la dezacordul marital al părinţilor.

Diagnosticarea unui copil agresat sexual sau victimă a unui incest (care durează uneori ani în şir!) este o sarcină deosebit de dificilă pentru medic, pentru că niciodată motivele aducerii copilului la medic nu sunt cele reale. Cele mai multe acuze sunt din sfera tulburărilor psihosomatice, acuze în sfera genitală (abraziuni, inflamaţii, secreţii). Orice boală cu transmitere venerică diagnosticată la un copil prepuberal va trezi medicului atenţia asupra unui posibil abuz sexual. Chiar şi sarcina unei adolescente ascunsă cu mare grijă ar putea fi la origine un abuz sexual sau un incest. Medicul va fi alertat de insistenţa cu care unele mame cer examinarea genitală a copilului adus la consultaţie. Unul din subiectele Congresului Anual al Academiei Americane de Pediatrie în anul 1992 s-a referit la identificarea leziunilor cutanate, care ar putea sugera existenţa unei posibile agresări sexuale, iar cazuistica prezentată avea vârste începând de la perioada de sugar!

Copilul agresat sexual este alteori prezentat pentru acuze psihosomatice sau tulburări de comportament. Copilul care devine brusc ostil cu membrii familiei, îşi schimbă brusc comportamentul, este mai puţin sociabil poate fi de fapt victima unei agresiuni sexuale. Din cauza dificultăţilor de a proba agresiunea sexuală asupra copilului şi, mai ales, incestul, medicul evită să fie antrenat într-un şir lung de formalităţi penibile, consumatoare de timp şi energie şi codifică adesea cu prea multă uşurinţă leziuni sugestive de agresare sexuală sub eticheta neincriminatoare de „leziuni de cauză neprecizată".

Bibliografie

AMMERMAN R.T., LUBETSKY M.J., HERSEN M., VAN HASSELT V.B.: Maltreatment of children and adolescents with multiple handicaps. J. Multihandicapped Person 1988; 1(2):129-139.

BALABAN I., CIOFU E.P., VLĂSCEANU S., DIACONU T., POPESCU V.: Sindromul Caffey-Kempe (Batterd child Syndrome): probleme de diagnostic. Pediatria (Bucureşti) 1977; 26(4):321-325.
BITCH D.: The abused young adult: Barriers to acceptance in society. Int. J. Adolescent Med. Health 1995; 8(4):235-242.
CAFFEY J.: The whiplash shaken infant syndrome. Pediatrics 1974; 54:396-403.
CANIANO D.A., BEAVER C.L., BOLLES E.T.: Child abuse. Ann. Surg. 1986; 203(2):219.
CIOFU C.: Interacţiunea părinţi-copii. Edit. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1998.
DUHAIME A.C., CHRISTIAN C.W., RORKE L.B., ZIMMERMAN R.A.: Nonaccidental head injury in infants: The shaken baby syndrome. New Engl. J. Med. 1998; 338(25):1822-1829.
DUHAIME A.C., CHRISTIAN C.W., MOSS E., SEIDL T.: Long term outcome in infants with the shaking impact syndrome. Pediatr. Neurosurg. 1996; 24:292-298.
FLEISHER D.R.: Infant rumination syndrome. Am. J. Dis. Child. 1979; 133(3):266-269.
FONTANA V.J., ROBINSON E.: Observing child abuse. J. Pediatr. 1984; 105(4):655.
GELLES R.J.: The family and its role in the abuse of children. Psychiatr. Ann. 1987; 17:229-232.
HELFER R.E., KEMPE R.S.: The battered child, ed. a 4-a. Chicago University Press, 1987.
LAUER B., TER BROECK E., GROSSMAN M.: Battered child syndrome. Pediatrics 1974; 1:67.
SHEAGREN T.G., MANGURTEN H.A., BREA F., LUTOSTANSKY S.: Rumination, a new complication of neonatal intensiv care. Pediatrics 1980; 66(4):551.
***: Centers of disease control. Childhood injuries in the United States. Am. J. Dis. Child. 1990; 144:627-646.

TULBURĂRI DE SOMN

Sanda Măgureanu

Cele mai frecvente tulburări de somn la copil sunt: pavorul nocturn, automatismul ambulator nocturn şi coşmarul.

• **Pavorul nocturn** (PN) se caracterizează prin episoade recurente de trezire bruscă dar incompletă, care se produc în prima treime a somnului, la trecerea de la stadiul 3 la stadiul 4 al somnului lent, non-REM. PN debutează mai frecvent între 18 luni şi 5 ani şi dispare în general spontan spre 12 ani.

Aspectul clinic constă în ridicarea bruscă a copilului în şezut, cu ţipăt, plâns, agitaţie. Ochii sunt deschişi, ficşi sau îngroziţi. Copilul se zbate şi vorbeşte neinteligibil sau pronunţă fraze legate de evenimente trăite în cursul zilei. Deşi pare treaz, nu-şi recunoaşte părinţii, deşi aceştia fac efortul de a-l linişti. Pentru unii autori, PN comportă o singură viziune terifiantă care nu se desfăşoară în spaţiu şi timp, aşa cum se întâmplă în vis sau în coşmar (Mazet P., Braconnier A., cf. Arthuis, 1990). În tot acest timp copilul este congestionat sau mai rar palid, transpiră intens, este tahicardic, pupilele sunt dilatate, dispneea este pronunţată, tonusul muscular este crescut, toate fenomene datorate unei activări importante a sistemului vegetativ.

Episodul durează 1-10 min, după care copilul se linişteşte brusc, readoarme, iar dimineaţa la trezire nu are memoria evenimentului.

PN se poate produce în fiecare noapte, de obicei la aceeaşi oră, rar de mai multe ori pe noapte, o perioadă de timp sau sporadic.

O serie de factori favorizează apariţia PN: evenimentele traumatizante din timpul zilei (din familie sau din colectivitate) cauzatoare de emoţii puternice, privarea de somn, oboseala, verminoza intestinală, vegetaţiile adenoide.

Înregistrările poligrafice de somn arată că PN se produce în perioada somnului lent profund şi este acompaniat de unele paroxisme de unde lente pe traseul EEG, care, contrar părerilor mai vechi, nu sunt azi considerate a fi de natură epileptică.

PN este de multe ori familial, modul de transmitere este însă necunoscut.

Diagnosticul diferenţial se face cu:

– coşmarul, care apare dimineaţa în somnul REM şi implică trezirea completă cu memorarea visului;

– automatismul ambulator nocturn (AAN), este destul de dificil, deoarece de multe ori PN şi AAN se produc împreună, iar istoricul familial este pozitiv pentru ambele tulburări, în AAN însă frica este rară, iar sistemul vegetativ mai puţin implicat;

– epilepsia temporală sau frontală, ale cărei crize se produc mai ales la trecerea de la somn la veghe. Eventualele antecedente de epilepsie, incontinenţa urinară, aspectul stereotip al crizelor sau alternanţa cu crize tonico-clonice generalizate, alături de modificările EEG facilitează diagnosticul;

– tulburări de panică nevrotice, care implică tot o trezire bruscă dintr-un somn non-REM, dar trezirea este în acest caz completă şi astfel de episoade se produc şi în cursul zilei;

– hipoglicemia şi hipocalcemia pot da ocazional simptome cu aspect de PN.

Tratamentul nu este în general necesar. În caz de episoade frecvente care cauzează somnolenţă compensatorie în timpul zilei următoare, se pot administra benzodiazepine, hipnotice sau imipramină seara la culcare (reduc cantitatea de somn non-REM).

• **Automatismul ambulator nocturn** (AAN) sau somnambulismul se produce la aproximativ 15% din copiii între 5 şi 12 ani (Aicardi, 1994). Frecvenţa maximă se situează între 4 şi 8 ani, de obicei dispare spre 15 ani, dar uneori poate persista şi în viaţa adultă. Este mai frecvent la băieţi. În 80% din cazuri există un istoric familial pozitiv. Se sugerează o transmitere genetică, dar modul de transmitere nu este cunoscut.

Aspect clinic: AAN se caracterizează prin episoade repetate de trezire incompletă, de ridicare şi plecare din pat şi executarea unor activităţi motorii complexe (de exemplu, urinatul într-un loc neadecvat, făcut baie îmbrăcat, ieşit din casă în pijama pe uşă sau pe fereastră). AAN se produce în prima treime a nopţii, în somnul lent profund, în momentul în care ar trebui să survină o fază de somn REM sau în perioada care precedă 15 minute venirea lui.

În timpul episodului faţa este inexpresivă, iar responsivitatea la încercările anturajului de a-l trezi este redusă, de unde şi amnezia episodului. Activitatea vegetativă poate fi intensă, ca şi în PN, cu care în mai mult de jumătate din cazuri se asociază. Febra, oboseala, evenimentele traumatizante din timpul zilei, unele medicamente ca antipsihoticele, antidepresivele cresc frecvenţa AAN.

Diagnosticul diferenţial se face cu epilepsia, în care mişcările sunt mai stereotipe şi mai puţin complexe.

Înregistrările EEG arată trasee nespecifice pentru epilepsie. Uneori, pentru a diferenţia AAN de epilepsie sunt necesare înregistrări EEG timp de 24 ore.

Tratamentul este necesar numai atunci când AAN este frecvent şi deranjează activitatea zilei ce urmează sau când există riscul defenestrării. În acest caz se indică amineptin (Survector, 50-100 mg la culcare timp de 1-2 luni), un hipnotic care reglează somnul (nitrazepam) sau carbamazepin.

• **Coşmarul** se caracterizează printr-o trezire completă, repetată dintr-un vis urât, de obicei cu conţinut terifiant, focalizat în special pe o agresiune fizică asupra subiectului. Coşmarul se termină de obicei cu o rapidă trezire, însoţită de frică şi anxietate, ceea ce determină o greutate în a readormi. Fenomenele vegetative de activare a sistemului autonom au o intensitate moderată, faţă de PN. Deoarece trezirea este completă, este posibilă rememorarea detaliată a visului.

Coşmarul se produce spre dimineaţă, în somnul REM, în care apar de altfel şi visele.

Frecvenţa maximă este între 5-6 ani. Un procent de 10-50% din copii au avut cel puţin o dată un coşmar. Este mai frecvent la fete decât la băieţi. Factorii declanşatori sunt ca şi la celelalte tulburări de somn experienţele neplăcute sau terifiante din timpul zilei.

Tratamentul nu este în general necesar. În caz de repetare frecventă se poate administra un anxiolitic de tip diazepam sau nitrazepam.

• **Automatismele verbale nocturne** (vorbitul în somn) sunt caracterizate prin emiterea de sunete izolate, propoziţii sau fraze mai mult sau mai puţin inteligibile. Ele apar la toate vârstele şi nu trebuie să constituie un prilej de îngrijorare.

• **Bruxismul** (scrâşnitul dinţilor) poate apărea la toate vârstele şi de obicei nu are o semnificaţie patologică.

Bibliografie

ARTHNIS M., PINSARD N., PONSOT G.: Néurologie pédiatrique. Médecine Sciences Flammarion, 1990, p. 237-238.
***: Desk Reference to the Diagnostic Criteria from DSM – IV™. Am. Psychiatr. Assoc. 1994.

Capitolul 19

PATOLOGIA ENDOCRINĂ A COPILULUI

Mihai Coculescu, Monica Gheorghiu, Adriana Ioachimescu

ENDOCRINOPEDIATRIE – INTRODUCERE

Bolile endocrine ale copilului şi adolescentului au particularităţi datorate plasticităţii organismului aflat în perioada dezvoltării şi a diferenţierii tisulare. Acestea se manifestă clinic în special în domeniul creşterii staturale şi al sexualizării. Plasticitatea sistemului nervos, tradusă la nivel comportamental prin efectul de „întipărire" (imprinting), relevat de Konrad Lorenz pentru experienţele iniţiale de viaţă, adaugă dimensiunea psihocomportamentală la modificările funcţionale şi organice produse de dezechilibrul hormonal. Efectele sunt iniţial reversibile, apoi ireversibile. Aceasta impune un diagnostic cât mai precoce, pentru a cărui precizie sunt necesare, de regulă, investigaţii hormonale. Patologia de receptor, manifestă de obicei din perioada copilăriei, adaugă o dificultate suplimentară diagnosticului diferenţial şi interpretării analizelor. Adolescenţa, perioada desăvârşirii dezvoltării somatice, a activării motivaţiei sexuale, momentul în care individul devine capabil de reproducere, este dominată organic de trecerea la un nou echilibru hormonal cu cauze şi consecinţe neuroendocrine, care creează fondul peste care se suprapun factori sociali, ceea ce creează un tablou psihoendocrin particular şi o patologie neuroendocrină: dramaticele „crize spasmofilice", caşexia vigilă a anorexiei nervoase, „cloroza tinerelor fete". Rolul hormonilor în imunomodulare este în curs de investigaţie şi va clarifica în viitor particularităţi patogenice ale unor sindroame considerate nonendocrine din pediatrie. În domeniul terapiei, produsele hormonale sunt indispensabile practicianului. Hormonii sunt substanţe foarte active a căror concentraţie eficace din circulaţia sanguină este de ordinul microgramelor (exemplu: cortizolul), al nanogramelor (exemplu: hormonul de creştere) sau al picogramelor (exemplu: estradiolul). Efectele depind adesea de respectarea sau suprimarea biorítmului endocrin endogen prin administrarea exogenă a unui analog hormonal. De aceea, sindroamele iatrogene produse copiilor de hormonoterapia cu doze farmacologice sunt frecvente şi uneori inevitabile datorită bolii de bază (vezi corticoterapia). Tot mai mult se solicită hormonoterapia pentru copii sănătoşi, cu scopul de a le modela programul genetic de dezvoltare (exemplu: terapia cu hormon de creştere sau cu analogi sintetici ai somatoliberinei la copiii cu înălţime mică) sau pentru a le creşte performanţa fizică (exemplu: administrare de androgeni anabolizanţi adolescenţilor din loturile sportive). Domeniul acesta nu este încă bine controlat de medicina modernă.

Toate acestea justifică considerarea endocrinopediatriei o supraspecializare în cadrul endocrinologiei generale. De asemenea, impun o instruire practică în domeniul endocrinologiei copilului şi adolescentului a fiecărui medic pediatru.

TULBURĂRILE SEXUALIZĂRII LA COPIL

Organe genitale externe ambigue

Diferenţierea sexuală normală, având la bază sexul cromozomial (genotipul), implică diferenţierea mai multor structuri:

- gonadele (din săptămâna a 6-a de viaţă fetală);
- tractele genitale (săptămânile 7-8);
- organele genitale externe (OGE) (săptămânile 8-12);
- creierul (diferenţierea psihosexuală).

Diferenţierea gonadelor se află sub controlul mai multor gene şi implică, pentru formarea testiculului, prezenţa unui cromozom Y normal sau a regiunii responsabile de organogeneza testiculară (SRY) aflată pe braţul scurt al cromozomului Y. Virilizarea ulterioară este asigurată de factori hormonali (fig. 19.1, 19.2). Pentru formarea ovarului este necesară prezenţa a doi cromozomi X normali, în absenţa cromozomului Y sau a SRY. Tractul genital intern feminin (trompe, uter, vagin) şi OGE feminine se constituie ulterior normal în absenţa hormonilor sexuali. Naşterea unui copil cu OGE ambigue indică o intersexualitate gonadică sau hormonală.

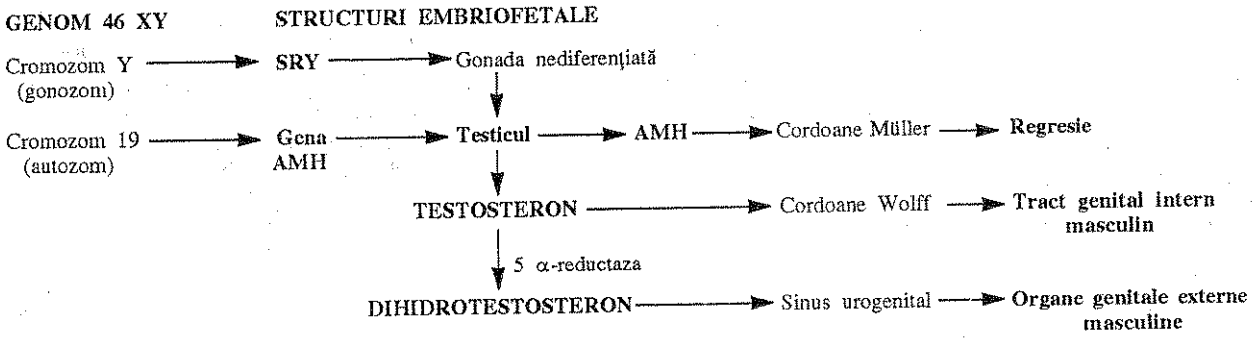


Fig. 19.1 – Factorii sexualizării masculine la embrionul uman (modificat după Witchell S.S., Lee P.A. In: Pediatric Endocrinology, 1996). SRY, regiunea cromozomului Y responsabilă de organogeneza testiculară la om; AMH, hormonul (factorul) antimüllerian testicular.

Pseudohermafroditismul feminin

Este un sindrom caracterizat prin coexistenţa gonadei feminine (ovar) cu un tract genital virilizat, datorită excesului de hormoni androgeni. Prezintă cariotip 46, XX, ovare şi derivate mülleriene de regulă normale, asociate cu OGE ambigue (virilizate). Gradul virilizării depinde de: stadiul diferenţierii tisulare în momentul expunerii, doza şi durata expunerii la acţiunea hormonilor androgeni. După săptămâna a 12-a de viaţă fetală, androgenii în exces produc doar hipertrofie clitoridiană.

Cauzele determinante sunt sintetizate în tabelul 19.I.

Hiperplazia suprarenaliană congenitală. Deficitul de 21-hidroxilază (CYP 21A2) este cea mai frecventă cauză de virilizare la fete (vezi capitolul „Bolile corticosuprarenalei"). Aspectul OGE este variabil, de la cvasinormal feminin, cu clitoromegalie, la „normal" masculin, cele mai frecvente fiind clitoromegalia cu un grad de fuziune labială şi un orificiu perineal unic pentru căile urinară şi genitală (persistenţa sinusului urogenital). Băieţii au OGE normale la naştere, rareori pigmentare a scrotului sau hipertrofie peniană. În formele severe se asociază cu un sindrom de pierdere de sare şi pune în pericol viaţa nou-născutului.

Androgenii transferaţi din circulaţia maternă. Virilizarea apare dacă fătul este feminin, iar mama ingeră în timpul sarcinii testosteron, steroizi anabolizanţi (derivaţi cu acţiune androgenică) sau unele progestative de sinteză (noretindron, etisteron, noretinodrel, medroxiprogesteron acetat şi chiar progesteron natural în doze mari). Cauze materne de hiperandrogenism sunt: tumorile virilizante ovariene sau suprarenaliene, hiperplazia suprarenaliană congenitală a mamei, luteomul de sarcină.

TABELUL 19.I

CAUZE DE PSEUDOHERMAFRODITISM FEMININ
(după Conte F.A., Grumbach M.M. In: Basic & Clinical Endocrinology, 1997)

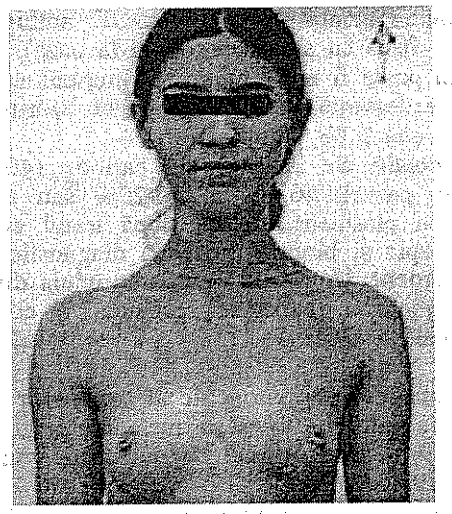
a. Exces de androgeni fetali
- hiperplazia suprarenaliană congenitală (deficit de 21-hidroxilază, 11β-hidroxilază, 3β-hidroxisteroid dehidrogenază)
- tumori congenitale virilizante (rare)

b. Androgeni transferaţi din circulaţia maternă
- tumori materne secretante de androgeni (suprarenaliene, ovariene)
- iatrogen (androgeni sau progestative sintetice)

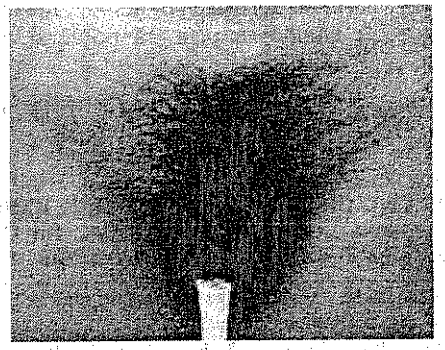
c. Deficit de aromatază placentară

d. Asociat cu malformaţii congenitale (renale, intestinale), unele sindroame dismorfice

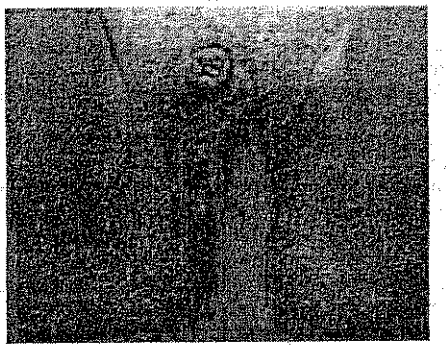
e. Idiopatic



A



B



C

Fig. 19.2 – Intersexualitate: pseudohermafroditism feminin prin aport exogen de androgeni în timpul gestației mamei. Cazul B.I., 16 ani, sex juridic masculin, sex psihologic feminin (deși a fost crescută de părinți ca băiat). Orificiu perineal comun pentru calea urinară și genitală, ciclu menstrual lunar de la vârsta de 12 ani. Ovare, trompe uterine și uter prezente. Cariotip 46, XX, test Barr pozitiv, probe hormonale în limite normale: testosteron seric 0,45 ng/ml, 17-hidroxiprogesteron seric 1,97 ng/ml, estradiol seric 57,27 pg/ml, LH 12,9 U.I./l, FSH 4,02 U.I./l. A: Constituțional. B, C: Organe genitale externe (înainte și după depilare).

Deficitul de aromatază placentară. Mutații ale genei care codifică aromataza (CYP19) determină o conversie placentară deficitară a C19-steroizilor în estrogeni, determinând expunerea fătului (uneori și a mamei) la androgeni circulanți în exces.

Pseudohermafroditismul masculin

Sindrom caracterizat prin prezența gonadelor masculine, dar un tract genital masculin și OGE incomplet virilizate datorită deficitului androgenilor sau al factorului antimüllerian testicular. Prezintă cariotip XY, testicule normal diferențiate și intersex prin virilizare incompletă a OGE. Cauzele deficitului androgenic apar în tabelul 19.II.

TABELUL 19.II

CAUZE DE PSEUDOHERMAFRODITISM MASCULIN LA NOU-NĂSCUT (modificat după Conte F.A., Grumbach M.M. In: Basic & Clinical Endocrinology, 1997)

A. Alterarea biosintezei testosteronului
1. Hipoplazia/agenezia celulelor Leydig
2. Erori congenitale ale biosintezei testosteronului
   a. Defecte enzimatice care afectează sinteza testosteronului și corticosteroizilor
   b. Defecte enzimatice care afectează numai sinteza testiculară de testosteron

B. Alterarea metabolizării periferice a androgenilor
1. Rezistența periferică la androgeni
   a. Totală (sindromul testicului feminizant)
   b. Parțială (sindromul Reifenstein)
   c. Sindromul bărbatului infertil
2. Deficitul de 5α-reductază

C. Defecte ale sintezei, secreției sau răspunsului la hormonul antimüllerian (sindromul ductelor mülleriene persistente)

D. Disgenezii gonadale

E. Factori teratogeni din mediu (?)

• **Biosinteza deficitară a testosteronului fie prin lipsa celulelor Leydig, fie prin absența enzimelor specifice:**

Hipoplazia/aplazia celulelor Leydig. Boală rară, probabil autozomal recesivă, manifestată prin deficit al celulelor Leydig testiculare, cu lipsa de răspuns a testiculului la LH sau hCG. Fenotipul este feminin, dar fără derivate mülleriene, datorită secreției adecvate de hormon antimüllerian de către testicul. Diagnosticul diferențial cu testiculul feminizant este dificil în copilărie, deoarece se bazează pe absența testosteronului.

Erorile congenitale ale enzimelor biosintezei testosteronului. Se asociază cu defecte ale sintezei corticosteroizilor (vezi „Hiperplazia suprarenaliană congenitală").

• **Alterarea receptorilor sau a metabolizării periferice a androgenilor:**

Testiculul feminizant (rezistenţa periferică totală la androgeni). Fenotipul este feminin, uneori cu hernie inghinală conţinând testiculele. La pubertate se prezintă cu amenoree primară, cu uter absent, sâni bine dezvoltaţi, pilozitate pubiană şi axilară rară/absentă, orientare psihosexuală feminină; vagin scurt, „în deget de mănuşă". Structurile mülleriene au involuat sub acţiunea hormonului antimüllerian. Testiculele intraabdominale se pot maligniza, de aceea trebuie îndepărtate chirurgical la pubertate.

Diagnosticul este certificat de un cariotip 46,XY (şi test Barr negativ) la o fată bine sexualizată postpubertar, dar cu uter absent şi testosteron plasmatic crescut, accentuat după stimulare cu hCG.

Sindromul Reifenstein (rezistenţa periferică parţială la androgeni). Fenotipul este în general masculin, dar cu hipospadias sever. Virilizarea la pubertate este semnificativă, dar incompletă, asociată cu ginecomastie, orientare psihosexuală de tip masculin, infertilitate.

Deficitul de 5α-reductază (hipospadias perineoscrotal pseudovaginal). Boală autozomal recesivă (Imperato-McGinley, 1974), cu blocarea conversiei testosteronului în dihidrotestosteron la nivelul ţesuturilor-ţintă.

Clinic, se prezintă cu hipospadias perineoscrotal şi falus foarte mic, dar cu ducte genitale normale şi testicule capabile de spermatogeneză. La pubertate apare virilizare incompletă, cu orientare psihosexuală de tip masculin.

Diagnosticul etiopatogenic se bazează pe: testosteron plasmatic crescut, raport testosteron/dihidrotestosteron crescut (după stimulare cu hCG la copii prepuberi) şi activitate scăzută a 5α-reductazei de tip 2 în culturile de fibroblaşti recoltaţi din pielea genitală. S-au raportat unele ameliorări după doze mari de testosteron sau dihidrotestosteron, deşi OGE rămân mici.

Hermafroditismul adevărat

Sindrom rar, caracterizat prin coexistenţa ţesutului ovarian şi testicular la aceeaşi persoană, uneori în aceeaşi gonadă (ovotestis). Acesta poate fi localizat bilateral (la 60% din cazuri) sau unilateral – asociat cu un ovar sau, mai rar, cu un testicul controlateral. Tractele genitale interne sunt de regulă în concordanţă cu sexul gonadei de aceeaşi parte.

Clinic. Prezintă de obicei OGE ambigue (de exemplu, falus cu sinus urogenital la bază), mai rar fenotipul poate fi net feminin sau masculin. La pubertate se dezvoltă de regulă sânii, cu apariţia menstrei la circa 50% dintre cazuri.

Diagnostic. Se bazează pe: cariotip (46,XX la 60% din cazuri, 46,XY la 10-20% sau mozaic), testosteron plasmatic crescut după testul cu hCG. Laparoscopia şi biopsia confirmă diagnosticul.

Tratament. Constă în extirparea unuia dintre ţesuturile gonadice (uzual cel testicular) şi corectarea chirurgicală a OGE.

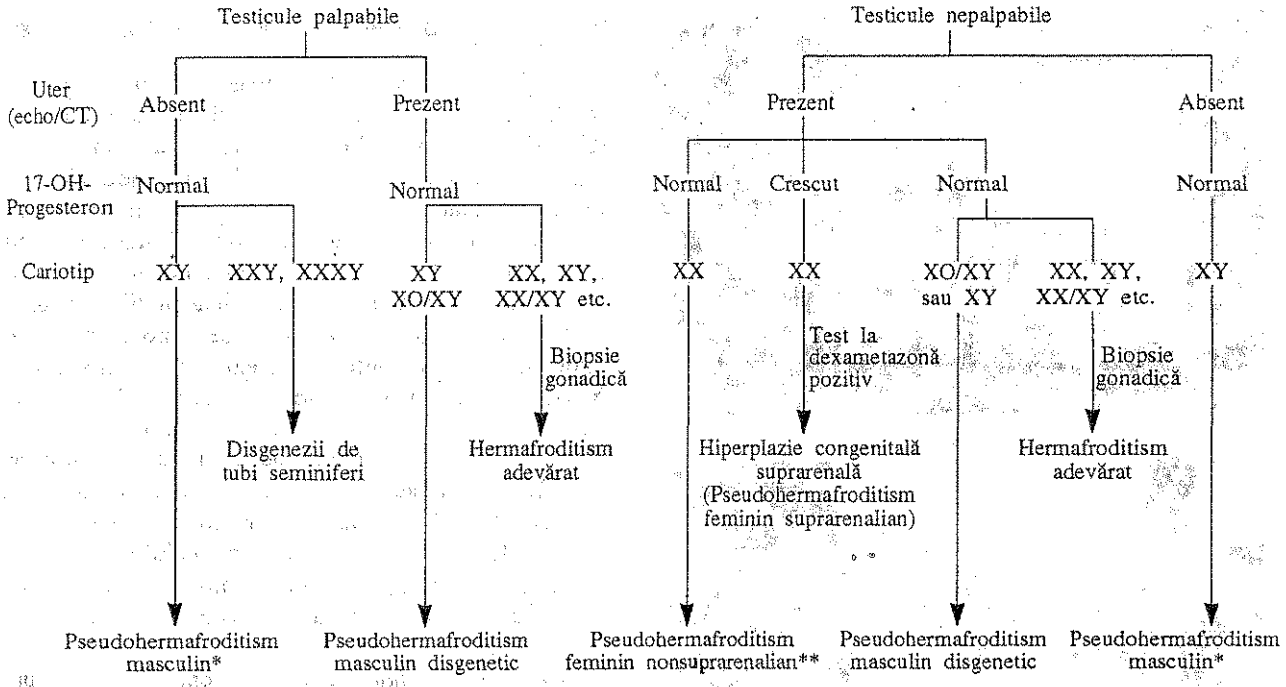
Diagnosticul etiopatogenic al organelor genitale externe ambigue foloseşte metodele prezentate în tabelul 19.III şi algoritmul de diagnostic din figura 19.3 şi 19.4 A, B, C).

De reţinut: 1. un bărbat care nu are unul/ambele testicule în bursele scrotale poate fi hermafrodit; 2. o femeie cu amenoree primară poate fi, de fapt, un bărbat.

TABELUL 19.III

METODELE FOLOSITE ÎN DIAGNOSTICUL ETIOPATOGENIC AL ORGANELOR GENITALE EXTERNE AMBIGUE (modificat după Lee M.M., Donahue P.K. In: Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1997)

1. Anamneza: istoric familial, ingestie de hormoni în timpul sarcinii, semne de virilizare maternă.
2. Palparea regiunii inghinale şi a pliurilor labioscrotale, tuşeu rectal:
   - testicule nepalpabile, virilizare simetrică – cel mai des pseudohermafroditism feminin (în special deficitul de 21-hidroxilază);
   - testicul palpabil unilateral: disgenezie gonadală masculină, cel mai des;
   - testicule palpabile bilateral – pseudohermafroditism masculin.
3. Determinarea cariotipului – esenţială în testiculul feminizant.
4. Dozări hormonale: 17-hidroxiprogesteron, dehidroepiandrosteron, androstendion, testosteron, dihidrotestosteron, gonadotropi, 11-deoxicortizol, hormon antimüllerian.
5. Electroliţi plasmatici şi urinari (mai ales pentru pericolul sindromului de pierdere de sare).
6. Echografie/CT/RMN pentru vizualizarea conţinutului pelvin, a rinichilor, ureterelor.
7. În cazuri selectate, se mai pot utiliza:
   - vaginograma/histerosalpingografia;
   - testul la hCG cu dozarea testosteronului (T) plasmatic;
   - determinări enzimatice pe culturi de fibroblaşti din pielea genitală (pentru rezistenţa la androgeni şi deficitul de 5 α-reductază);
   - testul terapeutic: testosteron cu acţiune prelungită 25-50 mg i.m. o dată pe lună, 3 luni, pentru evaluarea răspunsului OGE la androgeni (în pseudohermafroditismele masculine).
8. Biopsia gonadelor – pentru diagnosticul hermafroditismului adevărat (prin laparoscopie endoscopică).



* investigaţiile ulterioare pentru diagnosticul diferitelor tipuri de pseudohermafroditism masculin sunt prezentate în tabelul 19.III.
** investigaţii ulterioare: vezi în text.

Fig. 19.3 – Algoritm de diagnostic al organelor genitale ambigue (modificat după Conte F.A., Grumbach M.M. In Basic & Clinical Endocrinology, 1997).

Alegerea sexului se face cât mai precoce (de preferat la nou-născut, în orice caz înainte de vârsta de 3 ani), în funcţie de natura defectului cauzal, de prognosticul privind dezvoltarea pubertară spontană, de potenţialul de fertilitate şi, cel mai important, de gradul de funcţionalitate a OGE estimat. La 3 ani copilul devine conştient de sexul său şi orice modificare ulterioară are repercusiuni psihologice severe.

Tratament:

Medical: glucocorticoizi ± mineralocorticoizi (substituţie farmacologică) în deficitele enzimatice (vezi „Bolile corticosuprarenalei"); hormoni sexuali la pubertate, în cazurile cu deficit al secreţiei, dar cu receptori tisulari activi.

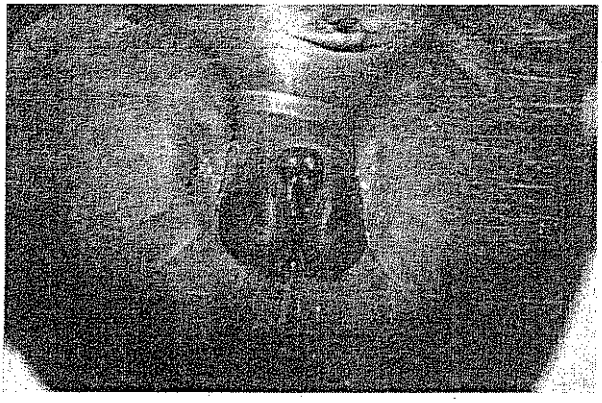
Chirurgical: chirurgie reconstructivă a OGE; gonadectomie la nevoie, diferenţiat în funcţie de cauza intersexualităţii. De exemplu, extirparea unui ovotestis unilateral prepubertar; orhidectomie postpubertară în cazul testiculului feminizant; conservarea gonadelor în defectele enzimatice suprarenaliene.

Psihologic: copilul va fi educat în consens cu sexul atribuit medico-legal.

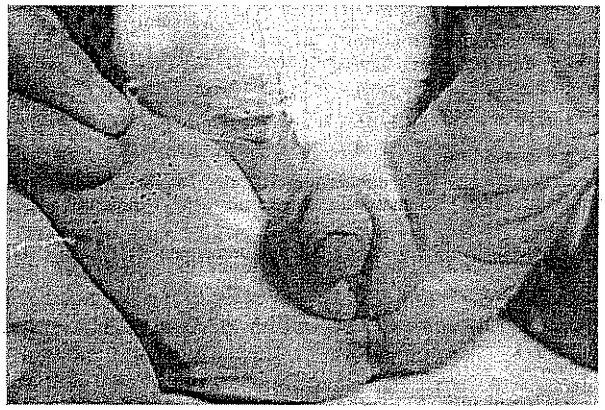
Concluzii. Nou-născutul cu organe genitale externe ambigue pune două probleme pediatrului, obstetricianului şi medicului de familie: problema supravieţuirii (pericolul de a dezvolta un sindrom de pierdere de sare) şi problema stabilirii sexului (cu implicaţiile ei sociale ulterioare). Consultul endocrinologic se impune. Există şi intersexualităţi care nu au OGE ambigue şi se manifestă la copilul mare, la adolescent sau, mai rar, abia la vârsta adultă. Ele sunt pseudohermafroditisme cu manifestare tardivă sau dobândite (de regulă tumorale) sau intersexualităţi psihice, de tipul transsexualismului, al cărui tratament necesită colaborarea psihiatrului cu neuroendocrinologul.

Sindromul Turner şi alte disgenezii gonadice

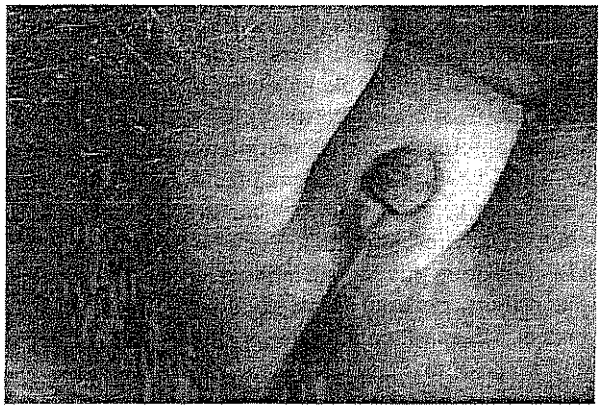
Definiţie. Clasificare. Disgeneziile gonadice ovariene se caracterizează prin amenoree primară, infantilism sexual şi prezenţa ovarului fibros („streak



A



B



C

Fig. 19.4 – A, B, C: Aspecte clinice diferite de ambiguitate genitală la sugarul mic. (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

gonade"). Aici se încadrează 3 tipuri de anomalii: a) sindromul Turner (aşa-zisa „agenezie ovariană"), b) disgenezia gonadică mixtă şi c) disgenezia gonadică pură.

Sindromul Turner este o disgenezie ovariană care se datorează defectelor la nivelul cromozomului X (cariotip 45,X sau 45,X/46,XX) şi asociază – pe lângă caracteristicile comune ale disgeneziilor ovariene: hipostaturalitate, anomalii congenitale multiple, iar ovarele fibrozate se găsesc bilateral. Fenotipul este feminin, iar frecvenţa sindromului depăşeşte mult pe cea a celorlalte disgenezii gonadice.

Disgenezia gonadică mixtă se datorează defectelor apărute în contextul prezenţei cromozomului Y parţial funcţional (cariotip 45,X/46,XY), iar din punct de vedere al gonadelor există testicul pe o parte şi gonadă fibrozată pe cealaltă (situaţia cea mai frecventă) sau testicule disgenetice bilateral sau gonade fibrozate bilateral. Fenotipul variază în funcţie de proporţia şi distribuţia celulelor XY (de la feminin la organe genitale ambigue), iar o parte din cazuri exprimă trăsăturile somatice ale sindromului Turner.

Disgenezia gonadică pură se caracterizează prin sex cromozomial normal (cariotip 46,XX sau 46, XY), dar gonozomi nefuncţionali cu gonade intraabdominale fibrozate bilateral. Fenotipul este feminin, statura normală sau crescută, aspectul eunucoid, iar apariţia în cadrul aceleiaşi familii mai frecventă ca pentru celelalte tipuri de disgenezie gonadală. În continuare ne vom referi la sindromul Turner.

Frecvenţă. 1-2% din produşii de concepţie prezintă sindrom Turner, dar avorturile spontane în primul trimestru de sarcină sunt foarte frecvente la aceştia, astfel încât prevalenţa la naştere este de 1/2 500 dintre nou-născuţii de sex feminin. Subestimarea este posibilă, datorită lipsei diagnosticării unor cazuri de mozaicism. Sindromul Turner este cea mai frecventă cauză de pubertate întârziată la sexul feminin şi prima cauză de amenoree primară.

Etiopatogenie. Sindromul Turner este sinonim cu monosomia X, care poate fi completă (45,X) sau parţială. În cel de-al doilea caz este prezent şi celălalt cromozom sexual (X sau Y), dar care este anormal sau există mozaicism cromozomial care include 45,X (45,X/46,XX). Mozaicismul cromozomial constă din proporţii diferite ale celulelor anormale în diferite ţesuturi, iar proporţia sa în cadrul sindromului Turner, aşa cum o estimează tehnicile de analiză moleculară este de 50%. La copiii cu cariotip mixt contribuţia la anomalia genetică este

egală din partea mamei şi a tătălui, pe când la cei cu cariotip 45,X cromozomul lipsă are origine paternă. Prezenţa materialului cromozomial Y poate fi determinată pe baza cariotipului, dar mai ales prin tehnici de genetică moleculară şi este extrem de importantă pentru că impune îndepărtarea gonadei pentru a preveni transformarea malignă a acesteia în gonadoblastom. Gena dezvoltării gonadoblastomului este localizată pericentromeric şi nu are nici o legătură cu factorul de diferenţiere testiculară (TDF, SRY).

Anatomie patologică. La vârsta la care ar trebui să apară pubertatea gonadele apar ca nişte bandelete alb-sidefii fibroase (streak-gonade), fără foliculi sau ovule identificabile.

Fiziopatologie. Relaţia dintre cariotipul cromozomial şi trasăturile fenotipice ale sindromului Turner a arătat că hipostaturalitatea este singura trăsătură clinică asociată invariabil cu cariotipul 45,X, restul întâlnindu-se cu frecvenţă variabilă. De asemenea, formele clinic incomplete sunt aproape totdeauna asociate cu monosomii X parţiale, dar reciproca nu este adevărată (forme parţiale cromozomiale pot fi asociate cu forme clinice complete). Supravieţuirea produşilor de concepţie este mult mai bună pentru mozaicisme, în timp ce 99,9% din cei cu cariotip 45,X nu supravieţuiesc dincolo de săptămâna 28 de gestaţie (acest cariotip se regăseşte la 1 din 15 avorturi spontane). În cazul deleţiilor parţiale, la cel de-al doilea cromozom X conservarea braţului lung al acestuia este asociată cu păstrarea într-o anumită măsură a funcţiei ovariene, în timp ce deleţii la nivelul braţului scurt se asociază cu deficit de creştere liniară.

Ovarele fetale se formează normal, iar numărul celulelor germinale este normal până la sfârşitul celui de-al doilea trimestru de sarcină. În acest moment începe scăderea numărului acestora, care continuă şi după naştere, astfel încât „menopauza" apare prepubertar în majoritatea cazurilor. Uneori însă se produc pubertatea spontană şi chiar câteva cicluri ovulatorii în caz de cariotip de tip mozaicism.

Răspunsul deficitar al organelor ţintă la factorii de creştere la nivelul cartilajului şi colagenului, precum şi un grad de insuficienţă secretorie a GH determină creşterea deficitară intrauterină, viteza redusă de creştere liniară în copilărie şi absenţa saltului pubertar în înălţime. Cum relaţia de proporţionalitate cu înălţimea midparentală este păstrată în copilărie, hipostaturalitatea poate deveni evidentă abia la pubertate.

Malformaţiile limfatice, cum ar fi întârzierea formării comunicantei între sacul limfatic jugular în dezvoltare şi vena jugulară internă în viaţa intrauterină, duc la obstrucţii limfatice, care se exprimă clinic prin edeme la naştere şi gât lăţit sau pterigium colli ulterior.

Clinică. Caracteristicile clinice sunt o multitudine şi apar cu frecvenţă variabilă, dar reflectă un număr mult mai mic de defecte primare. Trăsăturile clinice cele mai frecvente în sindromul Turner sunt ilustrate în tabelul 19.IV şi fig. 19.5 A şi B.

Sindromul Turner poate fi recunoscut la nou-născut (sindromul Bonnevie-Ulrich): fenotip feminin (fără ambiguităţi ale organelor genitale), limfedemul extremităţilor distale ale membrelor, fald musculotegumentar în regiunea nucală (fig. 19.6 A şi B), eventual pleurezie, ascită, pericardită lichidiană. În copilărie sindromul Turner este uneori suspectat pornind de la hipostaturalitate şi anomaliile somatice, dar cel mai frecvent diagnosticul se pune la vârsta pubertăţii, când hipostaturalitatea devine mai evidentă şi apar întârzierea pubertăţii şi amenoreea primară. Rareori, în cazul mozaicismelor există câteva cicluri menstruale ovulatorii şi apoi se instalează hipogonadismul. Înălţimea finală medie a pacientelor netratate este de 142-147 cm, dar 20% din ele vor avea înăţimea peste cea de-a 3-a percentilă pentru populaţia normală. Coeficientul mediu de inteligenţă este 95, majoritatea pacientelor fiind în spectrul normal din acest punct de vedere. Totuşi există dificultăţi specifice de percepţie vizuo-spaţială.

Dintre bolile asociate sindromului Turner o menţiune specială merită cele autoimune, mai ales tiroidita Hashimoto, aceste paciente prezentând hipo- sau hipertiroidie mai frecvent decât ceilalţi copii şi adolescenţi.

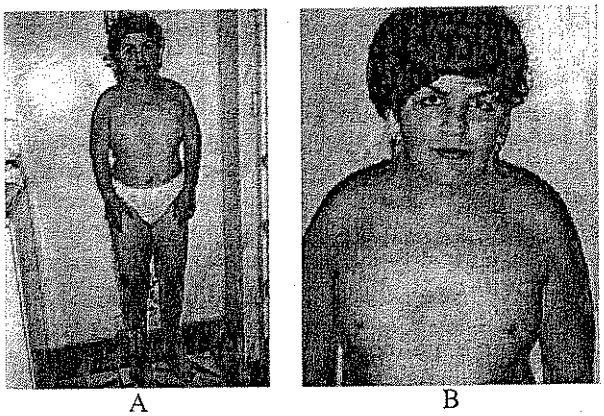
Investigaţii. Dozarea gonadotropilor după vârsta de 10 ani arată valori foarte crescute (peste 30 U.I./l), iar estradiolul plasmatic este scăzut, ceea ce defineşte hipogonadismul hipergonadotrop. Orice pacientă cu pubertate întârziată sau amenoree primară şi FSH crescut trebuie analizată din punct de vedere al cariotipului. Menţionăm imprecizia diagnostică a testului Barr (estimarea cantitativă a prezenţei cromatinei sexuale în celulele mucoasei bucale, rădăcinii firului de păr sau leucocite), chiar pentru screening, mai ales la nou-născut şi în cazurile de

TABELUL 19.IV

TRĂSĂTURI CLINICE LA PACIENŢII CU SINDROM TURNER (modificat după Lippe B.M. In: Pediatric Endocrinology, 1996)

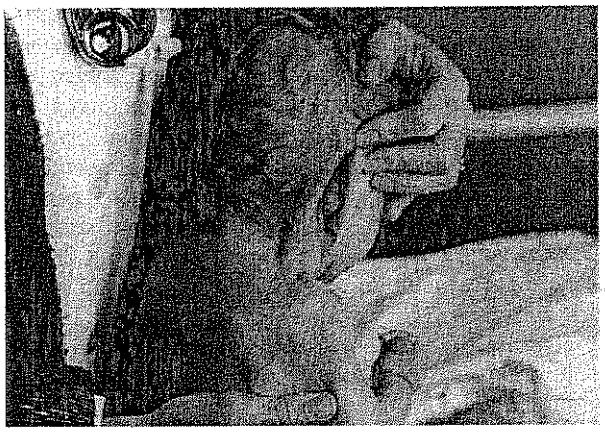
Defecte primare	*Trăsături secundare defectului*	*Incidenţa*
1. Trăsături fenotipice		
Tulburări de creştere scheletală	hipostaturalitate	100%
	raportul segmentelor superior/ inferior micşorat	97%
	facies caracteristic cu micrognaţie	60%
	cubitus valgus	47%
	gât scurtat	40%
	metacarpiene scurte	37%
	palat arcuit exagerat	36%
	genu valgum	35%
	scolioză	12,5%
Obstrucţie limfatică	pilozitate capilară jos implantată posterior	42%
	dermatoglife caracteristice	35%
	gât lăţit	25%
	edeme ale mâinilor, picioarelor	22%
	displazie unghieală severă	13%
Factori necunoscuţi	nevi pigmentaţi multipli	26%
	strabism	17,5%
	ptoză palpebrală	11%
2. Alte trăsături clinice		
Tulburări de creştere scheletală	creştere liniară deficitară	100%
	otită medie	73%
Defecte cromozomiale ale celulelor germinale	infertilitate	95%
	insuficienţă ovariană primară	90%
	gonadoblastom	5%
Factori embriogenici necunoscuţi	malformaţii cardiovasculare	55%
	malformaţii renale şi renovasculare	39%
	hipertensiune arterială	7%
Factori metabolici necunoscuţi	scăderea toleranţei la glucoză	40%
	tiroidită Hashimoto	34%
	hipotiroidie	10%
	tulburări gastrointestinale	2,5%
	alopecie	2%
	vitiligo	2%

mozaicism sau ale anomaliilor structurale ale celui de-al doilea cromozom X. De aceea, cariotipul la nivelul leucocitelor periferice, fibroblaştilor din piele sau elementelor măduvei osoase hematogene este

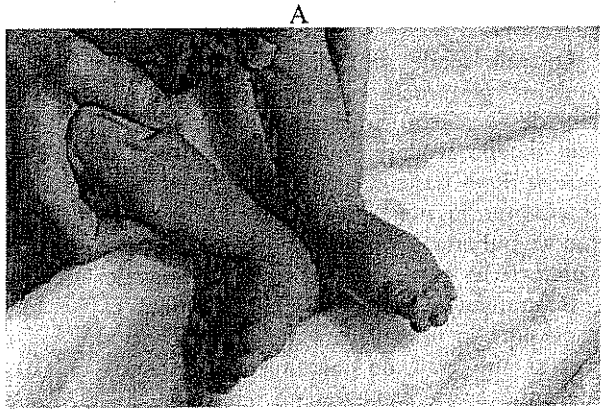


A B

Fig. 19.5 – A: Sindrom Turner (cariotip 45, X0). Talia 143 cm, pacientă în vârstă de 17 ani. B: Detalii privind aspectul fenotip în sindromul Turner (facies, pterigium colli, forma toracelui). (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)



A



B

Fig. 19.6 – Sindrom Turner la nou-născut. A: Pterigium colli. B: Edeme limfatice la nivelul membrelor inferioare. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Gr. Alexandrescu.)

obligatoriu. Examenul ginecologic arată tract genital intern şi organe genitale externe tipic feminine, dar infantile. Echografia ovariană poate evidenţia gonadele fibrozate, dar rezultatele fals negative sunt posibile.

Pacienta cu sindrom Turner trebuie să fie evaluată şi din punct de vedere al malformaţiilor şi bolilor asociate (echocardiografie, urografie, echografie renală, audiogramă, hiperglicemie provocată, funcţia tiroidiană).

Diagnostic diferenţial. Se face cu celelalte disgenezii gonadice (mixtă şi pură), precum şi cu sindromul Noonan (fig. 19.7). Acesta asociază cariotip normal (46,XX sau 46,XY) cu fenotip corespunzător (denumirea veche incorectă a sindromului Noonan la sexul masculin este „Turner la băiat"), fără disgenezie gonadică şi problemele rezultate din aceasta, dar cu stigmatele somatice ale sindromului Turner (inclusiv hipostaturalitatea). Este transmis autozomal dominant.

Fig. 19.7 – Sindrom Noonan la o fetiţă de 7 ani (cariotip 46, XX). (Colecţia IOMC, Dr. Nicolae Iagăru.)

Tratament. Are 4 obiective principale: corectarea infantilismului sexual cu inducerea caracterelor sexuale secundare şi a menstrei; tratamentul hipostaturalităţii, tratamentul infertilităţii şi prevenirea gonadoblastomului.

Substituţia estrogenică la vârsta pubertăţii permite maturarea sânilor şi organelor genitale externe şi interne. Administrarea estrogenilor accelerează creşterea în înălţime, dar dozele mari administrate precoce închid cartilajele de creştere. Aceste considerente conduc la începerea tratamentului cu doze mici de estrogeni administrate continuu de la vârsta de 11-13 ani (întârzierea peste această vârstă creează prejudicii psihologice, fără a se obţine un beneficiu major în privinţa înălţimii finale). Ulterior se administrează cicluri hormonale secvenţiale cu estrogeni şi derivaţi de progesteron; spre exemplu, provoacă cicluri menstruale lunare etinilestradiolul, 50 µg/zi timp de 21 zile, asociat în ultimele 7 zile cu medroxiprogesteron, 10 mg/zi. Tratamentul estroprogestativ este de lungă durată (cel puţin până la vârsta menopauzei) şi se face preferabil cu preparate transdermale, care nu expun ficatul la doze mari de estrogeni.

Tratamentul hipostaturalităţii se poate face cu hormon de creştere (GH) şi/sau oxandrolon. Tratamentul cu GH accelerează creşterea liniară, mai ales în primii 3 ani de tratament şi în cazul începerii în copilărie a tratamentului, dar necesită doze mai mari (cu cel puţin 25%), iar răspunsul este mai slab faţă de nanismul hipofizar. Se recomandă GH uman (hGH) biosintetic, în doză de 0,375 mg/kg corp/săptămână s.c. Tratamentul cu hGH se continuă până la închiderea cartilajelor de creştere sub acţiunea hormonilor sexuali exogeni. Steroizii anabolizanţi, oxandrolon şi metandienon (Naposim®), se pot administra singuri sau în asociere cu GH, caz în care produc o creştere suplimentară în greutate şi scurtează durata tratamentului. Dozele necesare sunt foarte mici şi nu apar efecte secundare androgenice (0,04-0,06 mg/kg/zi).

Tratamentul infertilităţii: la majoritatea pacientelor ovulaţia este absentă sau se limitează la câteva cicluri mestruale după menarhă (în unele mozaicisme). De aceea, infertilitatea este permanentă şi necorectabilă medicamentos (sterilitate primară). Se poate însă realiza sarcina la pacienta cu sindrom Turner al cărei uter este pregătit prin substituţie estroprogesteronică, folosind un ovul donat, fertilizat in vitro, embrionul fiind apoi transferat intrauterin. După implantare se formează o placentă normală, care menţine singură gestaţia.

Prevenirea gonadoblastomului se face prin îndepărtarea chirurgicală a gonadelor fibrozate la acele paciente la care studiile genetice arată prezenţa materialului genetic al cromozomului Y.

Particularităţile de tratament al celorlalte disgenezii gonadale privesc în primul rând frecvenţa mult

mai mare a prezenţei cromozomului Y, cu necesitatea îndepărtării chirurgicale a gonadei fibroase sau a testiculului necoborât (în disgenezia gonadală mixtă). De asemenea, pacienţii cu disgenezie gonadală mixtă şi fenotip masculin necesită adesea chirurgie reconstructivă de penis. În prezent s-a început şi se află încă în investigaţie tratamentul cu hGH al sindromului Noonan.

Pubertatea şi sexualizarea precoce

Definiţii. Pubertatea fiziologică se realizează prin declanşarea funcţiei hipotalamohipofizogonadice la vârsta între 9 şi 14 ani la băieţi, respectiv 8 şi 13 la fete, având drept consecinţă maturizarea sexuală: caracterele sexuale primare, secundare şi terţiare – comportamentale, hormonogeneza şi instalarea capacităţii de reproducere (gametogeneza matură). Pubertatea precoce constă în declanşarea pubertăţii mai devreme (cu cel puţin 2 deviaţii standard) faţă de vârsta normală (sub 9 ani la băieţi şi sub 8 ani la fete). Sexualizarea precoce incompletă constă din apariţia unor semne de maturare sexuală mai devreme, fără secreţie de gonadotropi de tip adult. În trecut această formă se numea falsă pubertate precoce (pseudopubertate precoce); în prezent accentul se pune pe dependenţa gonadei de gonadotropi (şi anume, răspunsul la blocarea cu superagonişti de GnRH şi stimularea cu GnRH).

Frecvenţă. Pubertatea precoce este mult mai frecventă la fete faţă de băieţi (de 4 ori), datorită numărului mare de fete cu pubertate centrală idiopatică, condiţie întâlnită mai rar la băieţi.

Clasificarea sexualizării precoce pe baza mecanismului etiopatogenic:

1. Pubertatea precoce adevărată (completă) este izosexuală, centrală, GnRH-dependentă. Se datorează declanşării precoce a pulsaţiilor GnRH hipotalamic şi gonadotropilor hipofizari. Este de 5 ori mai frecvent întâlnită la fete decât la băieţi.

2. Sexualizarea precoce incompletă, izosexuală, dar independentă de GnRH şi de gonadotropi, constă din apariţia cel puţin a două modificări de tip pubertar conforme sexului genetic şi fenotipic, neînsoţită de pulsaţii de tip pubertar ale gonadotropilor. În cadrul ei se deosebeşte pseudopubertatea precoce (sexualizare pubertară fără gametogeneză matură) şi pubertatea precoce fără gonadotropi dar cu spermatogeneză (testotoxicoză) sau cu ovulaţie (de exemplu, sindromul McCune-Albright).

3. Sexualizarea precoce contrasexuală (heterosexuală) constă din apariţia feminizării la băieţi şi a virilizării la fete. Este o formă de intersexualitate, respectiv pseudohermafroditism masculin sau feminin.

Formele parţiale de pubertate sunt telarha şi adrenarha precoce. Acestea sunt benigne, izolate, nonprogresive, fără efect asupra reproducerii. Nu sunt însoţite de salt statural sau avansarea vârstei osoase. În telarha precoce (stadiul atins este în general Tanner III) creşte sensibilitatea mamară la estrogeni şi pot apărea microchisturi ovariene. Monitorizarea vârstei osoase la 6-12 luni este obligatorie pentru a depista cele 14% din paciente care dezvoltă pubertate precoce adevărată. Adrenarha precoce (pilozitate axilopubiană, modificarea mirosului corpului, acnee uşoară) nu asociază risc de pubertate precoce adevărată. Investigaţiile hormonale arată creşterea dehidroepiandrosteron sulfatului (DHAS).

• **Pubertatea precoce adevărată:**

Etiopatogenie. Se declanşează precoce o secreţie pulsatilă de gonadotropi, dependentă de pulsaţiile ultradiene ale gonadoliberinei (GnRH). Ca urmare creşte la nivel adult producţia de hormoni sexuali gonadici şi se declanşează ovulaţia şi spermatogeneza.

I. Forma idiopatică este cea mai frecventă, mai ales la fete (80%). Astfel, în majoritatea cazurilor de pubertate precoce adevărată la fete etiologia nu este cunoscută, fiind excluse leziunile organice, traumatismele sau transmiterea familială a acestei modificări endocrine. Mecanismul constă din declanşarea precoce a pulsaţiilor GnRH hipotalamic fie prin supresarea influenţelor inhibitorii, fie prin factori stimulatori.

II. Forma neurogenă este rară la fete, reprezentând în schimb 50% din etiologia pubertăţii precoce adevărate la băieţi. Mecanismul constă probabil în lezarea căilor nervoase care exercită influenţe inhibitorii asupra neuronilor hipotalamici secretanţi de GnRH. În această categorie se încadrează tumorile sistemului nervos central, mai ales gliomul optic (asociat cu neurofibromatoza tip I) şi astrocitomul hipotalamic, precum şi alte afecţiuni netumorale nervos centrale. O malformaţie, respectiv hamartomul hipotalamic sau de tijă hipotalamohipofizară, este cea mai frecventă cauză neurogenă.

Alte cauze netumorale sunt: encefalita, abcesul cerebral, leziunile vasculare, traumatismele craniene, hidrocefalia, afecţiunile granulomatoase (sarcoidoza, meningita TBC) şi iradierea craniană. Toate pot produce atât pubertate precoce, cât şi întârziată. O menţiune în privinţa hamartomului de tijă: acesta nu este o tumoră, ci o malformaţie congenitală care constă dintr-o masă de neuroni, fibre nervoase şi celule gliale. Uneori reprezintă migrarea anormală a neuronilor GnRH-secretori (inversul sindromului Kallmann), alteori se produce stimularea sintezei GnRH de la nivelul celulelor progenitoare. Din punct de vedere evolutiv, această formaţiune nu creşte în dimensiuni.

III. Pubertatea precoce adevărată după tratamentul tardiv al hiperplaziei corticosuprarenale congenitale virilizante sau expuneri cronice la steroizi sexuali se datorează avansului dezvoltării somatice şi al vârstei osoase în perioada cu exces de androgeni. Când excesul de androgeni este înlăturat, se poate declanşa pubertatea precoce. În mod similar sindromul McCune-Albright şi testotoxicoza pot deveni pubertate precoce adevărată.

IV. Hipotiroidismul juvenil, la ambele sexe declanşează uneori pubertatea precoce. Încadrarea pubertăţii precoce din hipotiroidism între formele fără gonadotropi este recentă şi discutabilă.

Clinică. Primele semne sunt aceleaşi ca în pubertatea fiziologică: mărirea testiculelor la băieţi (volum de peste 4 ml sau diametru longitudinal de peste 2,5 cm), telarha, accelerarea vitezei de creştere liniară şi mărirea labiilor mici la fete. Progresia maturării sexuale este mai rapidă faţă de normal. Menarha şi ciclul menstrual periodic traduc ciclul hormonal ovarian. Avansul dezvoltării psihosexuale este modest comparativ cu pubertatea la o vârstă fiziologică. În forma idiopatică, un număr mic de pacienţi prezintă fluctuaţii ale maturării sexuale. În formele tumorale se asociază compresiuni cerebrale: cefalee, tulburări de vedere, diabet insipid, hidrocefalie. Hamartomul de tijă poate determina rareori crize epileptice (de râs, petit mal sau grand mal) atunci când diametrul formaţiunii este de peste 1 cm.

Investigaţii. Teoretic, FSH, LH au amplitudine şi frecvenţă a pulsaţiilor corespunzătoare pubertăţii, la fel steroizii gonadali. Practic, LH este peste 0,3 mU.I./ml, iar după 50 μg GnRH i.v., LH creşte peste 7 mU.I./ml. Răspunsul gonadotropilor la administrarea GnRH este identic celui din pubertatea normală: ovulaţia se evidenţiază prin curba temperaturii bazale bifazice, modificarea mucusului colului uterin şi a frotiului citovaginal, nivelul progesteronului seric peste 10 ng/ml, apariţia vârfului preovulator al gonadotropilor (seric şi urinar). Echografia transvaginală poate evidenţia imagistic ovulaţia. Poate apărea graviditatea. La băiat apar spermatozoizi în ejaculat.

Investigaţiile imagistice detectează ovulaţia (echografie transvaginală), iar la nivel cranian (CT, RMN) se identifică formaţiunile tumorale sau malformaţiile (hamartomul).

Diagnostic. Este conform algoritmului din fig. 19.8 şi 19.9.

Evoluţie. Pubertatea precoce netratată are drept consecinţe: scăderea înălţimii finale (cuprinsă între 151 şi 162 cm), creşterea riscului de cancer mamar asociat menarhăi precoce şi efecte psihosociale (inabilitatea ridicării la nivelul aşteptărilor derivate din aspectul fizic, izolarea socială şi riscul de abuz sexual).

Tratament. *Obiective:* a) Supresia temporară a pubertăţii este dependentă de evaluarea corectă a consecinţelor şi de vârsta declanşării pubertăţii. Nu toate cazurile necesită tratament. b) Înlăturarea cauzelor organice, mai ales tumorale. c) Educaţia psihosexuală. d) Evitarea complicaţiilor: statura finală mică etc.

Mijloace. Tratamentul este medicamentos în forma idiopatică, cu superagonişti ai GnRH. Agoniştii de sinteză ai GnRH au timp de înjumătăţire şi afinitate pentru receptori mai mari decât GnRH natural şi produc o reglare reductivă a receptorilor cu blocarea secreţiei. În prima lună de tratament poate creşte tranzitor sinteza gonadotropilor cu accelerarea maturării sexuale; asocierea ciproteron acetatului minimalizează acest fenomen. Administrarea agoniştilor GnRH se poate face s.c., intranazal sau i.m. Ultima variantă, cu preparate depot micronizate este preferată, datorită administrării la 28 zile (exemplu: Leuprolide acetat 0,3 mg/kg/lună, cu eventuala creştere a dozei cu 3,75 mg/priză la 4 săptămâni). Monitorizarea tratamentului este clinică, radiologică (raportul vârsta taliei/vârsta osoasă) şi de laborator (testul la GnRH, testosteronul plasmatic). Rezultatele sunt mai bune pentru vârsta osoasă matură la iniţierea terapiei (cazurile cele mai severe), iar efectul dispare la 6 luni de la întreruperea tratamentului.

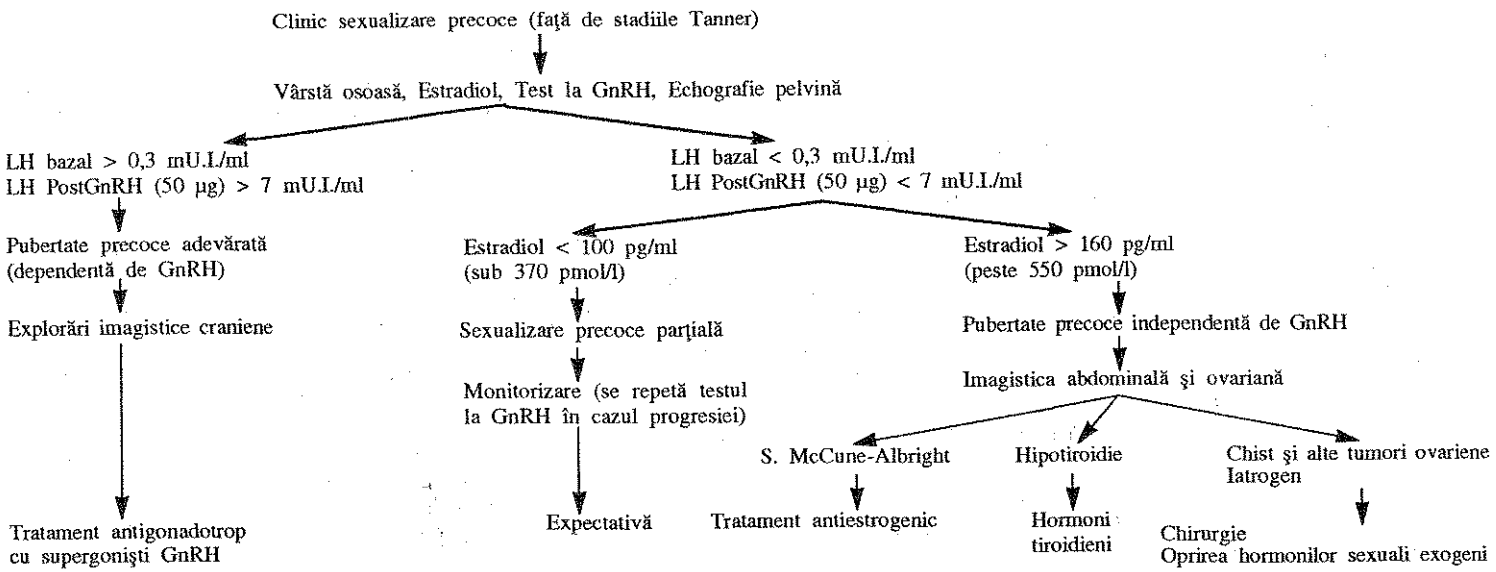


Fig. 19.8 – Algoritm de diagnostic al pubertăţii precoce la fete.

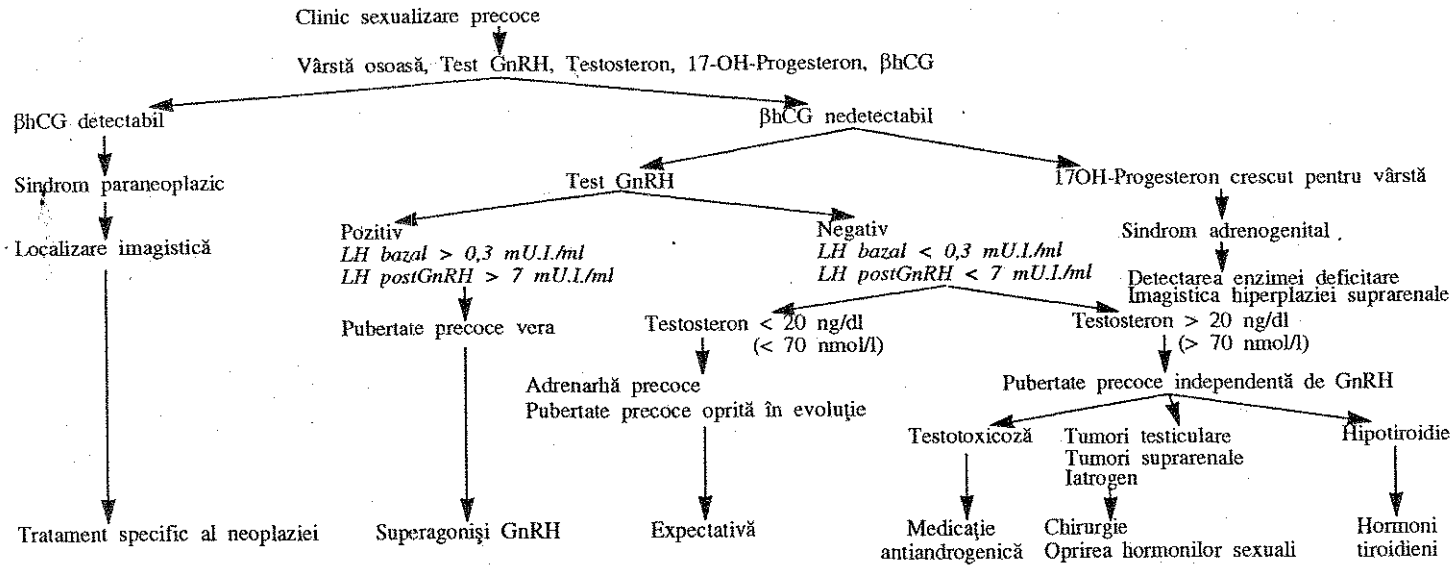


Fig. 19.9 – Algoritm de diagnostic al pubertăţii precoce la băieţi.

În absenţa superagoniştilor GnRH s-a folosit medroxiprogesteron acetat, administrat în doze de 50-200 mg de 1-2 ori/lună i.m. Acest tratament opreşte menstra şi dezvoltarea mamară, dar nu are efect asupra înălţimii finale.

În cazul hamartomului se indică tot tratament cu agonişti ai GnRH, datorită caracterului neevolutiv al leziunii congenitale; excepţie fac cazurile rare cu diametrul formaţiunii de peste 1 cm, asociate cu crize epileptice intratabile, când se ia în consideraţie tratamentul chirurgical. Tumorile sistemului nervos central producătoare de pubertate precoce sunt dificil de abordat chirurgical şi de aceea se încearcă tratament radioterapic şi chimioterapic.

Vom supraveghea grupul de prieteni ai copilului pentru a evita experienţe sexuale nepotrivite pentru vârstă.

• **Sexualizarea precoce izosexuală incompletă (GnRH-independentă). Etiologie.** Cea mai frecventă cauză de sexualizare precoce la fete este chistul ovarian benign, secretant de estrogeni. Urmează tumorile gonadice şi extragonadice secretante de hormoni sexuali sau de hCG (vezi tabelul 19.V).

TABELUL 19.V

SEXUALIZAREA PRECOCE INCOMPLETĂ (FĂRĂ GONADOTROPI) – CLASIFICARE ETIOPATOGENICĂ

1. Gametogeneza şi hormonogeneza gonadică (fără gonadotropi)	
Testotoxicoza (la băieţi)	
Sindromul McCune-Albright (la ambele sexe)	
2. Hormonogeneza gonadică şi extragonadică (fără gonadotropi)	
Fete	Băieţi
Chist ovarian benign	Tumori testiculare (de celule Leydig şi Sertoli)
Tumori ovariene granuloase	Tumori corticosuprarenale virilizante
Tumori corticosuprarenale feminizante	Hiperplazie suprarenală prin deficit enzimatic tip CYP 11B1 şi CYP 21A2
Iatrogen: estrogenoterapie	Iatrogen: terapie cu androgeni
	Tumori hCG secretante (germinom, teratom, corioepiteliom, hepatom)

Testotoxicoza (fig. 19.10 şi 19.11) este o formă de pubertate precoce incompletă familială, transmisă autozomal dominant, cu debutul la cca 4 ani la băieţi. Se datorează unei mutaţii antisens în gena receptorului pentru LH, care produce activarea constituţională a acestui receptor în lipsa legării LH.

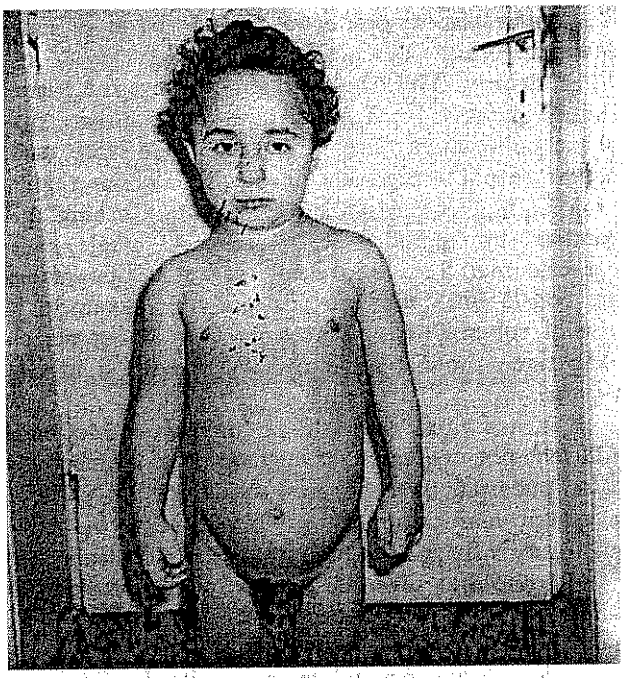


Fig. 19.10 – Sexualizare precoce incompletă la un pacient în vârstă de 7 ani, diagnosticat în perioada de nou-născut cu deficit de 21-hidroxilază. (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

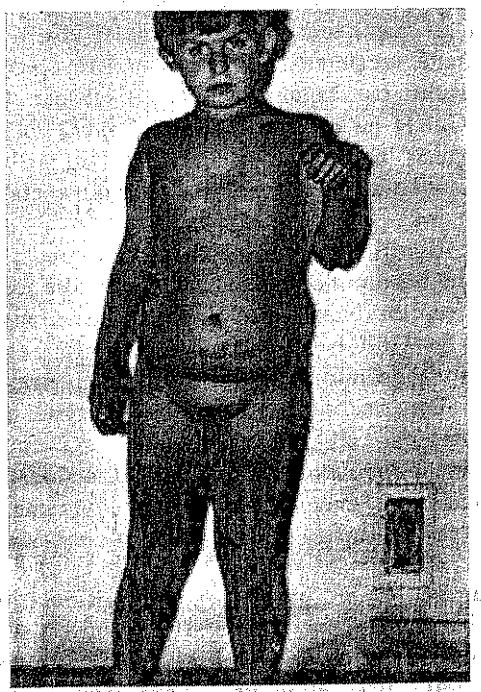


Fig. 19.11 – Sexualizare precoce la un pacient în vârstă de 4 ani cu tumoră virilizantă de suprarenală. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Gr. Alexandrescu.)

Ca urmare, creşte producţia de testosteron şi apare spermatogeneză testiculară.

Sindromul McCune-Albright: clinic apare triada: leziuni cutanate pigmentare (petele café-au-lait), displazie poliostotică fibroasă şi sexualizare izosexuală, la care se pot adăuga alte disfuncţii endocrine (hipertiroidie, hiperplazie adrenală, sindrom Cushing, gigantism, hiperparatiroidie). Afectează ambele sexe, dar este mai frecventă la cel masculin. Etiopatogenic constă într-o mutaţie postreceptor activatoare la nivelul subunităţii α a proteinei G stimulatoare, cu exagerarea producţiei de cAMP gonadic şi în alte ţesuturi.

Atât testotoxicoza, cât şi sindromul McCune-Albright pot evolua la vârsta fiziologică a pubertăţii către pubertate precoce adevărată, probabil datorită maturării mai rapide a neuronilor GnRH hipotalamici sub influenţa hormonilor sexuali crescuţi.

Hipotiroidia juvenilă severă poate provoca o formă de sexualizare precoce izosexuală incompletă. La fete apar telarha, maturarea mucoasei vaginale, sângerări uterine neregulate, neînsoţite de saltul pubertar în înălţime. La băieţi apare mărirea testiculară pe seama tubilor seminiferi, fără semne de virilizare (celulele Leydig rămân imature). Deşi mecanismul etiopatogenic nu este complet elucidat, este incriminată creşterea FSH (nu şi a LH), prolactinei şi TSH-ului ca răspuns la TRH-ul crescut. La testul cu GnRH nu creşte LH (peste 7 mU.I./ml). Oprirea creşterii în înălţime, întârzierea maturării scheletale şi eventual galactoree, toate sunt corectabile cu levotiroxină.

Investigaţii. Se constată niveluri crescute de tip adult ale hormonilor sexuali, dar niveluri joase ale gonadotropilor bazali (LH sub 0,3 mU.I./ml) şi ca răspuns la GnRH (LH sub 7 mU.I./ml). Testotoxicoza şi sindromul McCune-Albright, netratate un interval lung, se pot converti în pubertate precoce adevărată (centrală).

Investigaţiile imagistice trebuie direcţionate pentru localizarea eventualelor tumori ovariene, testiculare, corticosuprarenaliene, hepatice sau intracraniene.

Diagnostic. Se bazează pe algoritmul din fig. 19.8 şi 19.9.

Tratamentul sexualizării şi pubertăţii precoce incomplete. Este etiologic în majoritatea cazurilor (rezecţia chirurgicală a tumorilor, întreruperea medicaţiei estrogenice sau androgenice, tratamentul specific al hipotiroidiei şi hiperplaziei corticosuprarenale congenitale).

Pentru sindromul McCune-Albright la fete se încearcă: a) inhibitori ai aromatazei (testolactonă) pentru a bloca sinteza estradiolului din testosteron şi androstendion şi b) medroxiprogesteron acetat ca antagonist de receptor estrogenic pentru oprirea menstrei şi a dezvoltării mamare.

La băieţi, în testotoxicoză şi sindromul McCune-Albright, tratamentul se face cu inhibitori ai sintezei steroizilor suprarenalieni şi gonadali (ketoconazol) sau asociere între blocanţii receptorilor androgenici (spironolactonă) şi inhibitori ai aromatazei (testolactonă) pentru a evita efeminarea. Superagoniştii GnRH nu au efect, deoarece nu există dependenţa de gonadotropi.

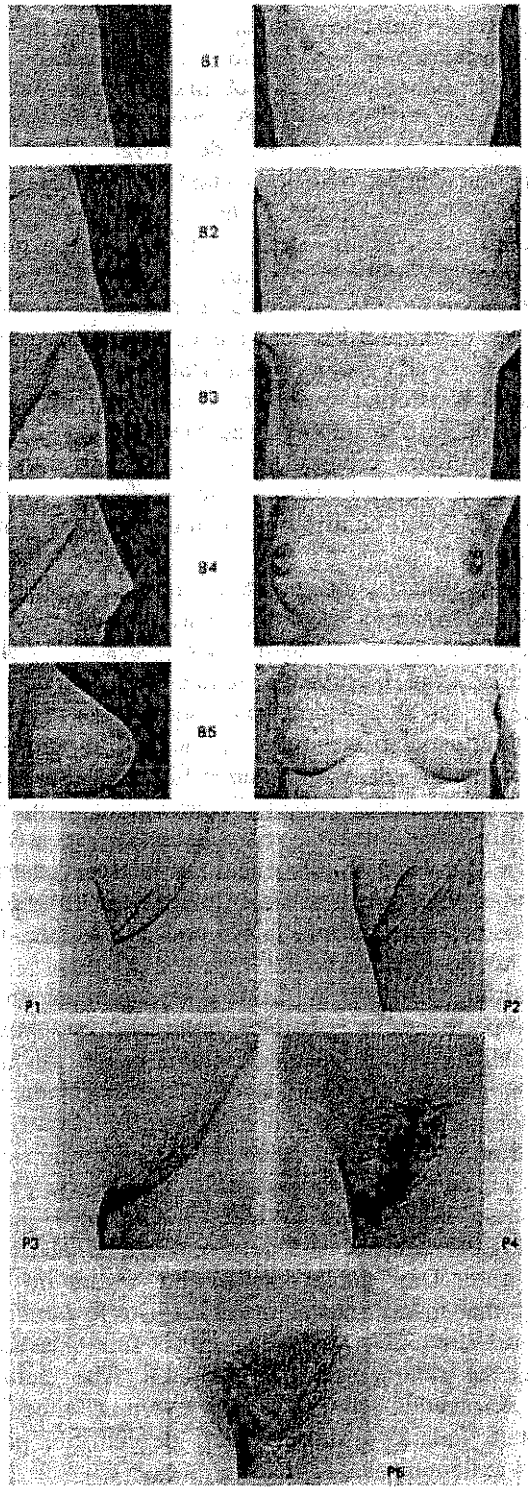
• **Sexualizarea precoce contrasexuală (heterosexuală).** Reprezintă forme de pseudohermafroditism (intersexualităţi), care se datorează expunerii copilului de sex feminin la androgeni, respectiv celui de sex masculin la estrogeni. Cauzele mai frecvente sunt hiperplazia corticosuprarenală congenitală cu feminizare la băieţi (deficit de CYP 17) şi virilizare la fete (deficit de CYP 21, CYP 11B1, 3β-hidroxisteroid dehidrogenaza), cancerele ovariene virilizante (arenoblastom) şi cancerele suprarenale (virilizante la fete, producătoare de androstendion la băieţi).

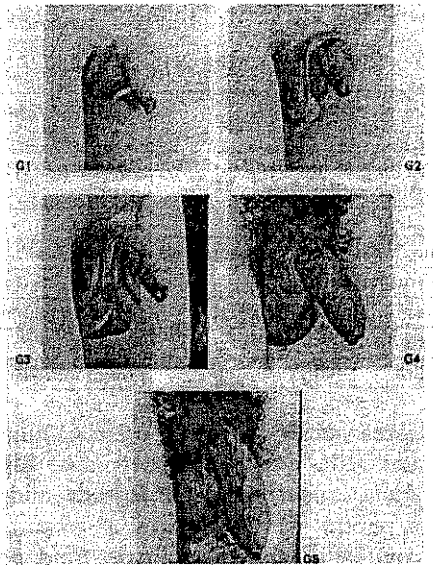
Pubertatea întârziată

Definiţie. Pubertatea este o etapă (un proces şi o perioadă de timp) în care apare maturizarea sexuală şi, ca esenţă, individul devine capabil de reproducere. Absenţa caracterelor sexuale secundare la vârsta de 13 ani la fete, respectiv la 14 ani la băieţi, precum şi absenţa menarhăi la vârsta de 16 ani definesc pubertatea întârziată. De asemenea, un interval mai lung de 5 ani între telarhă şi menarhă semnifică întreruperea pubertăţii. În toate cazurile întârzie apariţia ovulaţiei şi a spermatogenezei.

Pubertatea întârziată, mai ales atunci când se asociază cu hipostaturalitate, reprezintă cel mai frecvent motiv de prezentare la endocrinolog a copilului şi adolescentului. Pentru aprecierea cronologiei sexualizării pubertare pediatrul trebuie să se familiarizeze cu stadiile Tanner (vezi fig. 19.12).

Etiopatogenie. Tabelul 19.VI prezintă cele mai frecvente cauze de pubertate întârziată.





1. LA FETE

Sânul (B)

Stadiul: B1. Preadolescent – doar mamelonul proeminent.
B2. Muguri mamari – uşoară reliefare a sânului, creşterea diametrului areolei.
B3. Creştere mai accentuată a sânului fără reliefarea areolei.
B4. Creşterea şi reliefarea areolei faţă de conturul sânului.
B5. Stadiul matur – proemină mamelonul, dar areola este inclusă în conturul sânului.

Pilozitatea pubiană (P)

Stadiul: P1. Preadolescent – velus pubian asemănător cu cel abdominal.
P2. Fire rare, lungi, pigmentate, puţin inelate, de-a lungul labiilor.
P3. Pilozitate mai abundentă, cu fire inelate, răspândite spre linia pubiană.
P4. Pilozitate de tip adult, dar cu arie de distribuţie mai mică decât la adult.
P5. Pilozitate de tip adult.

2. LA BAIEŢI

Organe genitale externe (G)

Stadiul: G1. Preadolescent – testicule, scrot şi penis de tip infantil.
G2. Creşterea scrotului şi testiculelor, pielea scrotală uşor plicaturată şi discret pigmentată.
G3. Creşterea penisului, în principal în lungime şi creşterea scrotului şi testiculelor.
G4. Creştere în lungime şi grosime a penisului cu dezvoltarea glandului, accentuarea pigmentării scrotale.
G5. Stadiul adult.

Pilozitatea pubiană (P)

Stadiul: P1. Preadolescent – velus pubian asemănător cu cel abdominal.
P2. Fire rare, lungi, pigmentate, puţin inelate, predominant la baza penisului.
P3. Pilozitate mai abundentă, cu fire inelate, răspândite spre linia pubiană.
P4. Pilozitate de tip adult, dar cu arie de distribuţie mai mică decât la adult.
P5. Pilozitate de tip adult.

Fig. 19.12 – Stadiile pubertăţii (după Tanner).

TABELUL 19.VI

CAUZELE PUBERTĂŢII ÎNTÂRZIATE

Etiologie	*Frecvenţa relativă la cele două sexe*
1. Întârzierea constituţională a creşterii şi pubertăţii	mai mare la băieţi
2. Boli sistemice cronice	similară
3. Malnutriţia şi greutatea inadecvată	similară; cea mai frecventă
4. Exerciţiul fizic intens	similară
5. Afecţiuni hipotalamohipofizare	mai mare la băieţi
6. Hipotiroidismul	similară
7. Gonadală	mai mare la fete

Întârzierea constituţională a creşterii liniare şi pubertăţii apare la adolescentul sănătos, hipostatural pentru vârsta cronologică şi înălţimea midparentală, dar nu şi pentru stadiul pubertar şi maturarea scheletală, prognosticul înălţimii finale fiind normal. În general istoricul familial pentru această întârziere este pozitiv la părinţi sau fraţi. Sunt afectaţi mai des băieţii decât fetele, iar consecinţele emoţionale şi psihosociale sunt importante, în ciuda absenţei oricărei patologii.

Afecţiunile hipotalamohipofizare pot determina pubertate întârziată, întreruperea pubertăţii sau infertilitate, în funcţie de vârsta la care debutează şi severitate.

Sindromul olfactogenital Kallmann reprezintă deficitul de migrare a neuronilor LHRH-secretanţi de la nivelul plăcii olfactive, care poate asocia hiposau anosmie şi alte defecte de linie mediană craniofacială, lipsa percepţiei culorilor, surditate, retard mental şi anomalii renale. Este transmis autozomal dominant, cu o limitare relativă la sexul masculin.

Tumorile regiunii hipotalamice, mai ales *craniofaringiomul,* afecţiunile infiltrative şi iradierea acestei regiuni pot duce la pubertate întârziată prin acelaşi mecanism al deficitului de LHRH pulsatil.

Tumorile hipofizare, rare la copil şi sindroamele genetice asociate cu retard mental Laurence-Moon-Biedl (polidactilie şi retinită pigmentară) şi Prader-Willi produc pubertate întârziată prin deficit de gonadotropi. Spre deosebire de pubertatea întârziată constituţional, cea hipotalamohipofizară arată un individ normo- sau hiperstatural pentru înălţimea midparentală, iar vârsta osoasă nu este în general mai mare de 13 ani.

Hipotiroidia dobândită este frecvent asociată cu pubertate întârziată, dar poate produce şi pubertate precoce.

Leziunile gonadice primare pot compromite definitiv instalarea pubertăţii. În formele parţiale sunt cauze de pubertate întârziată mai frecvent la fete; sunt mai rare la băieţi. Deşi sindromul Klinefelter este cea mai frecventă cauză de hipogonadism masculin, caracterele sexuale secundare apar la vârsta normală, numai că incomplet, cu spermatogeneza compromisă definitiv. Deci nu este vorba de pubertate tardivă. Insuficienţa ovariană primară care produce pubertate întârziată este reprezentată în primul rând de sindromul Turner şi apoi de alte disgenezii ovariene. O altă cauză de pubertate întârziată la fete poate fi sindromul ovarelor polichistice, manifestat de regulă prin spaniomenoree, anovulaţie, virilizare şi evidenţierea echografică a chisturilor ovariene. Adesea se asociază rezistenţa la insulină cu hiperinsulinism, care contribuie la hiperandrogenism şi anovulaţie.

Diagnostic. La întârzierea apariţiei caracterelor sexuale secundare, a menarhăi şi absenţa creşterii volumului testicular se adaugă demonstrarea nivelului prepubertar al hormonilor sexuali, cu sau fără un nivel ridicat al gonadotropilor serici şi urinari.

Diagnostic diferenţial: se face cu infantilismul sexual permanent, datorat unor boli care nu permit apariţia spontană a pubertăţii, iar uneori compromit definitiv capacitatea de reproducere. În această categorie intră unele disgenezii gonadice, castrarea prepubertară, leziuni gonadice extensive, ireversibile. De asemenea: rezistenţa la hormon de creştere, IGF, excesul de glucocorticoizi.

Etiologia amenoreei primare se suprapune în general peste cea a pubertăţii întârziate, cu excepţia anomaliilor anatomice ale tractului genital cu amenoree, grup la care caractere sexuale secundare de tip feminin se dezvoltă normal (tabelul 19.VII).

Clinică. Obiectivul principal al evaluării pacientului cu pubertate întârziată este diferenţierea formei constituţionale – care se rezolvă spontan – de cea patologică, care necesită tratament hormonal şi etiopatogenic. Deşi unele considerente legate de frecvenţa mai mare la sexul masculin, istoric familial şi statură sunt utile, aspectele clinice sunt adesea insuficiente pentru a realiza separarea. Alte elemente ale examenului clinic includ: evoluţia vitezei de creştere liniară, evaluarea stării de nutriţie, pilozitatea axilopubiană.

Investigaţii. Determinarea vârstei osoase este importantă; întârzierea acesteia în contextul staturii

TABELUL 19.VII

ETIOLOGIA AMENOREEI PRIMARE[1]

Caractere sexuale secundare feminine prezente	*Caractere sexuale secundare feminine absente*
Agenezia müllerianã (sindromul Mayer-Rokitanski)	Hipotalamice: sindromul Kallmann
Defecte congenitale ale vaginului: – himen imperforat – sept transvers	Hipofizare: – tumori hipofizare – craniofaringiom – histiocitoză X, TBC meningian – traumatisme – iradiere craniană
	Ovariene: – *sindromul Turner* – disgeneziile ovariene pure – rezistenţa ovariană la FSH
Intersexualitate cu fenotip feminin (ex.: testicul feminizant)	

[1] Entităţile marcate cu caractere italice sunt cel mai frecvent întâlnite în practică.

înalte exclude pubertatea întârziată constituţional. Gonadotropii, prolactina, GH, testul la LHRH, T_4 liber şi TSH seric sunt investigaţii utile.

Diagnostic etiopatogenic: valoarea gonadotropilor împarte pubertatea întârziată în hipo- şi hipergonadotropică (nota bene: creşterea gonadotropilor în insuficienţa gonadică primară nu se produce înaintea vârstei de 10 ani). În cel de-al doilea caz, la o pacientă de sex feminin se impune determinarea cariotipului. Hipogonadismul hipogonadotrop se însoţeşte de niveluri scăzute ale gonadotropilor, bazal şi după stimulare cu LHRH, uneori lipseşte răspunsul testosteronului la hCG (datorită lipsei receptorilor testiculari pentru LH).

Pubertatea întârziată constituţional este sugerată de testele care, cu 6 luni în avans, indică iminenţa pubertăţii: testul la o doză mică de LHRH (0,25 µg/kg i.v.) pozitiv, cu răspuns mai important al LH faţă de FSH, pulsaţii nocturne ale gonadotropilor. În continuare apar creşterea nivelului testosteronului plasmatic matinal la băieţi şi modificări ovariene echografice la fete.

Hiperprolactinemia în sine este o cauză de întârziere pubertară. Prolactinoamele sunt însă rare la copil, iar hiperprolactinemia se datorează mai ales compresiei la nivelul tijei hipofizare. Hipotiroidia este confirmată de scăderea T_4 liber şi de valoarea TSH-ului seric.

În privinţa GH-ului se cunoaşte scăderea nivelului acestuia în prepubertate la ambele sexe şi în primii ani ai pubertăţii la băiat, aşa că – dacă testarea GH este neapărat necesară – administrarea în prealabil a hormonilor sexuali se impune la un pacient cu pubertate întârziată („priming").

Tratament. *Principii de tratament.* Consecinţele emoţionale şi psihosociale ale pubertăţii întârziate apar independent de prezenţa sau absenţa afecţiunii patologice. De aceea, întârzierea tratamentului nu este recomandată nici în forma constituţională, chiar dacă se asociază deficitul de GH, pentru că saltul pubertar în înălţime la o vârstă prea mare este de mai mică amplitudine.

Obiective. Pentru cauzele nonendocrine şi tumorale, tratamentul etiologic specific poate declanşa pubertatea spontană. Inducerea hormonală a pubertăţii va mima evoluţia normală; inducerea prea rapidă este nefavorabilă.

Mijloace terapeutice. Expectativa şi psihoterapia (încurajarea pacientului) se impun adesea. Inducerea medicamentoasă a pubertăţii la fete se face cu estrogeni (etinilestradiol în doze de 1-2 µg/zi p.o. sau 0,3 mg estrogeni conjugaţi/zi), care sunt crescute progresiv la 10 µg într-o perioadă de 18-24 luni. La apariţia sângerărilor uterine disfuncţionale sau după atingerea dozei de 10 µg se asociază un preparat progesteronic (noretisteron 350 µg sau medroxiprogesteron 2,5-5 mg/zi) timp de 7 zile la fiecare 4 săptămâni, cu creşterea progresivă a numărului de zile la 12-14/lună, pentru apariţia sângerărilor uterine de deprivare regulate. Dezvoltarea sexuală completă este asigurată de o doză de 20-30 µg etinilestradiol/zi. Unii autori folosesc din acest moment pilule estrogenoprogestative contraceptive combinate. Dacă se începe cu doze mari de estrogeni, dezvoltarea mamară se va produce predominant subareolar, conferind sânilor un aspect tubular nenatural, iar cartilajele de creştere se vor închide, compromiţându-se înălţimea finală. Dacă hipogonadismul este permanent, terapia estroprogesteronică trebuie menţinută pentru a permite actul sexual, a preveni osteoporoza şi ateroscleroza. Pentru adminstrarea de lungă durată preferăm preparatele transdermale de 17β-estradiol, care nu produc solicitare hepatică.

La băieţi, dată fiind frecvenţa mare a pubertăţii întârziate constituţional, care este uneori dificil de diferenţiat de hipogonadismul hipogonadotrop, se face mai întâi un tratament de scurtă durată cu androgeni, respectiv cu testosteron. Recomandăm evi-

tarea derivaţilor alchil-testosteron în favoarea esterilor. Se administrează 50 mg testosteron enantat, fenilpropionat sau cipionat i.m. la 3-4 săptămâni, în 3-4 cure, după care se face o pauză de 3-4 luni în care se monitorizează dezvoltarea pubertară clinic şi paraclinic. Aplicarea transdermică a testosteronului este o alternativă în studiu. Volumul testicular este parametrul cel mai important de urmărit. Apariţia modificărilor pubertare semnifică întârziere pubertară constituţională, iar lipsa lor indică o nouă cură de 3-4 luni de testosteron. S-a dovedit că acest regim terapeutic nu este defavorabil creşterii somatice şi funcţiei testiculare ulterioare la pacientul cu pubertate întârziată constituţional (Howard E. Kulin. In: Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1997). Preparatele orale de testosteron cu grupare metil sau etil în poziţia 17α produc afectări hepatice importante; în schimb cele de testosteron undecanoat pot fi administrate fără riscuri de 2-3 ori/zi.

Odată ce hipogonadismul este dovedit, se recomandă testosteron 50-100 mg i.m. la 3-4 săptămâni timp de 1 an, cu creşterea ulterioară a dozelor până la doza de întreţinere de la adult (200-250 mg i.m. la 2-3 săptămâni), atinsă după 4-5 ani de tratament. Cu toată dorinţa adolescentului de a creşte ritmul modificărilor pubertare (iar unele, cum ar fi pilozitatea facială, apar numai la doze mari de testosteron), maturarea osoasă trebuie avută în vedere. Problemele care pot apărea în cursul tratamentului cu testosteron sunt ginecomastia, care este tranzitorie, şi persistenţa imaturităţii psihosociale; suportul psihologic este necesar. Ca şi la fete, odată atinsă doza maximă, testosteronul va fi administrat cronic, preferabil sub formă transdermală.

Alternative pentru inducerea pubertăţii. LHRH administrat pulsatil la fiecare 90 minute este un mijloc scump şi nepractic. Administrarea analogilor sintetici ai LHRH la pacienţii cu afectare hipotalamică nu este nici practică nici general acceptată la adolescent. hCG ca tratament iniţial (sau gonadotropii produşi prin inginerie genetică) nu se recomandă la fete, pentru că produc sindrom de suprastimulare ovariană cu dureri abdominale, ascită şi ruptura hemoragică a chisturilor ovariene. La băieţi nu există avantaje faţă de testosteron în privinţa inducerii pubertăţii, iar preţul este mai mare. Utilizarea hCG este rezervată la ambele sexe pentru inducerea gametogenezei la pacienţii cu hipogonadism hipogonadotrop, în asociere cu hMG (menotropin, urofolitropin sau FSH biosintetic).

Tratamentul cu GH al creşterii şi pubertăţii întârziate constituţional este controversat. Administrarea zilnică de GH la copiii hipostaturali sănătoşi, timp de 5 ani, a dus la o creştere puţin semnificativă a înălţimii finale (Hintz et al., 1999).

Steroidul anabolic oxandrolon are potenţial virilizant mai mic decât testosteronul şi poate fi administrat pe cale orală şi la pacienţi cu vârstă osoasă de 9-10 ani.

Tratamentul specific al bolii de bază este obligatoriu în întârzierile pubertare patologice, de exemplu tiroxina pentru hipotiroidism.

TULBURĂRI ENDOCRINE ALE CREŞTERII

Nanisme de cauză endocrină

Definirea nanismului. Statura prea mică, alături de problemele sexualizării pubertare, reprezintă principalul motiv de prezentare a copilului la medicul endocrinolog. Considerăm nanic (pitic) un individ care are sub 140 cm înălţime la vârsta adultă.

Există studii pe populaţia din România (tabelele 19.VIII, 19.IX), ca şi hărţile creşterii populaţiei de tip caucazian din Marea Britanie (Tanner) şi America (Whitehouse).

O înălţime cu mai mult de 2,5-3 DS (deviaţii standard) sub valoarea medie pentru vârstă şi sex este, în general, considerată patologică pentru acea vârstă şi poate fi candidată la nanism definitiv, dacă nu intervenim terapeutic. De aceea, este mai importantă definirea pericolului, pe baza *ritmului creşterii* (viteza în cm/an sau cm/6 luni). Scăderea marcată a vitezei de creştere sau persistenţa unei viteze sub percentila 25 faţă de media vârstei necesită investigaţie (de exemplu, < 6 cm/an înainte de 4 ani, < 5 cm/an între 4-8 ani, < 4 cm/an prepubertar) (fig. 19.13).

Prognosticul înălţimii finale la un copil sănătos corespunde mediei înălţimii celor doi părinţi, cu o corecţie (+) pentru băieţi şi (–) pentru fete.

Înălţimea finală a unei persoane depinde de o combinaţie complexă de factori genetici, hormonali şi de mediu, care intervin atât în viaţa intrauterină, cât şi postnatal.

Creşterea intrauterină depinde nu atât de factori hormonali (insulina, somatomedinele), cât de factori materni şi uterini: statusul nutriţional al mamei, boli

TABELUL 19.VIII

MORFOGRAMA: 10 DIMENSIUNI CORPORALE LA FETELE ÎNTRE 3-18 ANI, DIN ROMÂNIA
(după I. Florea, M. Popa, V. Ionescu, M. Ciovârnache, Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon", 1975)

Vârsta (ani)	*Statura (cm)*		*Greutatea (kg)*		*Pubis-sol (cm)*		*Diametrul biacromial (cm)*		*Diametrul bitrohanterian (cm)*	
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
3	95,29	4,414	14,63	1,677	44,26	2,747	21,04	1,213	17,09	1,346
4	100,90	4,431	16,30	1,931	47,47	2,765	22,13	1,225	17,75	0,951
5	108,40	5,370	18,59	2,761	52,18	3,265	23,50	1,265	18,67	1,188
6	114,54	5,036	20,81	2,918	55,89	3,124	24,64	1,264	19,68	1,187
7	119,16	5,932	22,73	3,757	59,00	3,745	25,55	1,690	20,42	1,613
8	126,70	5,807	25,84	4,307	63,80	3,739	27,98	1,763	21,77	1,837
9	131,61	6,101	28,75	5,034	67,01	4,207	28,26	1,910	22,95	1,787
10	136,36	6,957	32,01	6,664	70,40	4,293	29,18	1,816	24,14	2,043
11	142,51	6,938	35,82	6,783	74,05	4,665	30,50	1,866	25,39	2,087
12	149,32	7,547	41,59	7,914	76,67	4,548	31,84	2,025	27,08	2,196
13	154,05	6,454	46,09	7,951	80,02	4,129	32,83	1,850	28,58	2,321
14	157,38	6,026	50,76	7,923	81,34	4,113	33,83	1,765	29,70	1,905
15	158,41	5,293	52,52	7,803	81,59	3,973	34,13	1,689	30,33	1,840
16	159,10	5,884	54,05	7,896	81,84	4,146	34,31	1,719	30,81	1,861
17	160,05	6,012	56,48	7,799	81,77	4,050	34,47	1,732	30,97	1,855
18	159,58	5,278	55,54	6,577	81,78	3,938	34,51	1,665	30,79	1,672

Vârsta (ani)	*Manubriu-sol (cm)*		*Circumferința toracelui (cm)*		*Circumferința abdomenului (cm)*		*Circumferința bazinului (cm)*		*Circumferința capului (cm)*	
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
3	73,30	3,440	51,15	2,172	49,35	2,257	53,52	3,248	48,17	1,289
4	78,36	4,206	52,52	2,208	50,10	2,863	55,22	3,178	49,47	1,390
5	84,69	4,616	54,17	2,726	50,68	3,250	58,26	4,141	49,88	1,456
6	90,10	4,569	55,97	2,910	51,73	3,363	60,94	4,157	50,52	1,431
7	94,06	5,122	57,61	3,465	52,75	4,272	63,08	5,340	50,93	1,489
8	100,74	5,057	60,30	4,408	54,07	4,485	66,47	5,294	51,45	1,653
9	105,27	5,308	62,62	4,884	55,75	5,227	69,98	5,785	51,99	1,410
10	109,57	6,406	65,35	5,695	56,98	5,711	72,39	6,877	52,09	1,479
11	115,05	6,123	68,57	5,631	58,84	5,439	76,30	6,565	52,82	2,122
12	120,72	6,479	72,75	6,038	60,63	5,118	80,78	7,332	53,16	1,467
13	125,20	6,331	75,70	5,288	62,03	5,561	85,51	6,794	53,72	1,449
14	127,84	5,324	78,57	5,308	64,07	5,837	89,46	6,348	53,97	1,434
15	128,75	4,898	79,84	5,618	63,92	5,921	91,39	6,552	54,15	1,444
16	129,57	5,281	80,62	5,159	64,25	5,679	92,72	5,887	54,28	1,467
17	130,27	5,463	81,66	5,187	64,49	5,377	94,50	6,041	54,46	2,109
18	129,79	4,678	81,46	5,044	63,68	4,553	94,33	5,659	54,31	1,360

$\bar{X}$ = Media aritmetică.
σ = Deviația standard.

materne cronice sau infecțioase (rubeola, toxoplasmoza, infecția cu virus citomegalic, SIDA), alcoolismul, tabagismul, tumori sau malformații uterine. Anomaliile cromozomiale sau sindroamele malformative ale fătului determină și ele întârzierea creșterii intrauterine.

Copiii cu deficit al creșterii intrauterine (de exemplu, nanismul Russell-Silver) se nasc mici pentru vârsta gestațională (small for gestational age) și majoritatea vor avea statură finală mică (spre deosebire de copiii prematuri, care cresc compensator – „catch-up" growth – în primii 2 ani de viață și au statură normală ulterior).

Nu se indică tratament hormonal. Copiii care au fost tratați cu GH nu și-au îmbunătățit creșterea sau înălțimea finală (Stanhope et al, 1991).

Creșterea postnatală este accelerată în primii 2 ani de viață, cu scăderea ulterioară progresivă a ritmului până la debutul pubertății, când apare o nouă accelerare (saltul de creștere pubertar), care se termină odată cu osificarea cartilajelor de creștere (vezi fig. 19.13) (fig. 19.14).

TABELUL 19.IX

MORFOGRAMA: 10 DIMENSIUNI CORPORALE LA BĂIEŢII ÎNTRE 3-18 ANI, DIN ROMÂNIA
(după I. Florea, M. Popa, V. Ionescu, M. Ciovârnache, Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon", 1975)

Vârsta (ani)	*Statura (cm)*		*Greutatea (kg)*		*Pubis-sol (cm)*		*Diametrul biacromial (cm)*		*Diametrul bitrohanterian (cm)*	
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
3	96,46	4,010	15,06	1,685	44,10	2,742	21,26	1,110	17,11	0,937
4	101,56	4,707	16,43	2,011	47,44	2,941	22,18	1,231	17,68	0,998
5	108,87	5,137	18,66	2,536	51,90	3,242	23,61	1,285	18,66	1,136
6	115,47	5,637	21,10	3,044	56,24	3,854	24,89	1,245	19,60	1,299
7	119,87	5,186	22,60	2,842	58,79	3,277	25,66	1,315	20,19	1,212
8	126,43	5,322	25,86	4,022	63,33	3,352	27,26	1,748	21,78	1,552
9	132,35	5,682	29,02	4,930	67,01	3,993	28,29	2,080	22,70	1,729
10	136,44	5,928	32,26	6,406	69,81	3,967	29,25	1,865	23,51	2,028
11	141,25	6,271	35,00	5,851	72,96	4,269	30,21	1,643	24,53	1,678
12	147,66	8,019	39,74	8,410	76,69	5,228	31,15	2,072	25,74	2,063
13	152,58	8,174	43,21	7,865	79,91	4,919	32,39	2,206	26,63	2,239
14	160,25	9,427	49,78	9,144	83,73	5,271	34,22	2,605	28,26	2,309
15	165,12	8,016	54,48	9,410	86,09	4,907	35,31	2,512	29,56	2,283
16	171,03	6,949	61,15	9,073	88,66	4,780	37,27	2,093	30,86	1,882
17	172,16	6,687	63,61	8,800	88,79	4,716	37,98	2,089	31,11	1,676
18	173,19	6,177	65,07	8,225	89,28	4,289	38,72	2,205	31,42	1,605

Vârsta (ani)	*Manubriu-sol (cm)*		*Circumferința toracelui (cm)*		*Circumferința abdomenului (cm)*		*Circumferința bazinului (cm)*		*Circumferința capului (cm)*	
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
3	73,75	3,480	51,93	2,001	49,51	2,505	52,45	2,845	49,92	1,438
4	78,30	4,167	53,26	2,182	50,20	2,528	54,12	3,098	50,42	1,347
5	84,78	4,453	55,20	2,595	51,39	2,946	56,89	3,803	51,04	1,382
6	90,65	4,740	57,19	2,838	52,37	3,191	59,35	4,263	51,51	1,401
7	94,42	4,419	58,14	3,037	53,04	3,357	61,02	4,041	51,70	1,492
8	100,28	4,696	61,36	4,430	54,96	4,789	65,35	5,030	51,97	1,406
9	105,67	5,017	63,44	4,324	56,76	5,012	68,56	5,382	52,49	1,464
10	109,44	5,357	65,78	4,956	58,38	5,465	71,02	6,388	52,99	1,540
11	113,77	5,504	67,72	4,622	59,36	4,752	73,39	5,751	53,25	1,450
12	119,28	7,161	70,47	5,824	61,20	5,835	76,50	6,618	53,61	1,500
13	123,62	7,141	73,24	5,714	63,43	5,362	79,04	6,108	53,80	1,503
14	130,33	7,898	77,36	6,193	65,29	5,347	83,44	6,516	54,65	1,673
15	134,42	6,924	80,98	6,185	67,86	5,680	86,55	6,244	55,00	1,557
16	139,57	6,175	85,53	5,708	70,11	5,568	90,06	5,578	55,68	1,668
17	140,61	6,116	87,47	5,819	70,85	5,196	91,64	5,443	55,99	1,673
18	141,31	5,333	88,82	5,780	71,28	5,578	92,28	4,925	55,89	1,366

$\bar{X}$ = Media aritmetică.
σ = Deviația standard.

Este determinată de mai mulți factori (endocrini, genetici, nutriționali, socioculturali, etnici, psihologici ş.a.). Factorii endocrini acționează ca hormoni ai circulației sistemice sau ca hormoni locali tisulari (familiile factorilor de creştere) (tabelul 19.X):

a) hormonul de creştere (GH) secretat de hipofiza anterioară, reglat de GHRH (somatoliberina hipotalamică) şi SRIF (somatostatina), care îşi exercită efectul condrogenetic prin sinteza somatomedinelor (IGF-1,2 – insulin-like growth factors), în majoritate produse în ficat;

b) hormonii tiroidieni au rol esențial în creşterea şi maturarea osoasă, ca şi în maturarea SNC;

c) hormonii sexuali (estrogenii, testosteronul) au efect osteogenetic, mai ales estrogenii. Ca urmare, determină saltul de creştere pubertară şi accelerează maturarea osoasă (în final închid cartilajele de creştere);

d) glucocorticoizii, al căror exces poate opri creşterea.

Practicianul poate considera, simplificat, că rolul dominant pentru creşterea în perioada infantilă (con-

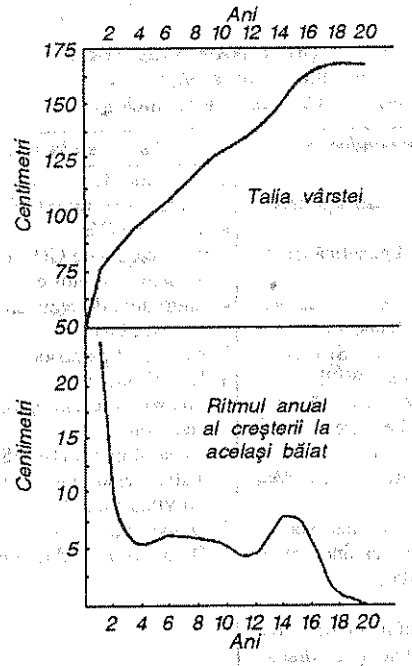


Fig. 19.13. – Curba taliei şi a ritmului creşterii unui bărbat de la naştere până la vârsta adultă.

tinuare a creşterii intrauterine) îl au factorii nutriţionali, pentru perioada copilăriei – hormonii GH, IGF-1, iar pentru pubertate – hormonii sexuali (Kelnar C.J.H. In: Textbook of Pediatrics, 1998).

Cauzele care pot determina hipostaturalitate sunt genetice, defecte de nutriţie sau de oxigenare şi, în sfârşit, cauze hormonale (tabelul 19.XI). Investigaţiile au o parte comună şi una specifică formei etiopatogenice.

Clinică. Deosebeşte nanisme armonice, cu o aparenţă normal proporţionată (de exemplu, întârzierea constituţională a creşterii, unele nanisme genetice, nanismele hipofizare) şi nanisme dismorfice, cu dizarmonii patognomonice (de exemplu, acondroplazia, mucopolizaharidoza, sindromul Turner, trisomia 21) sau cu dizarmonii mai discrete (de exemplu, nanismul „mitral", sindroame renale tip De Toni-Debré-Fanconi).

Investigaţii. Vor cuprinde:

a) *măsurarea taliei* (înălţimii) şi compararea ei cu vârsta cronologică (stabilirea deviaţiilor standard, evaluarea aşa-zisei vârste a taliei = vârsta la care un copil normal are o înălţime egală cu cea măsurată la pacient); măsurarea *raportului vertex-pubis/pubis-sol*, comparativ cu valorile normale pentru vârstă;

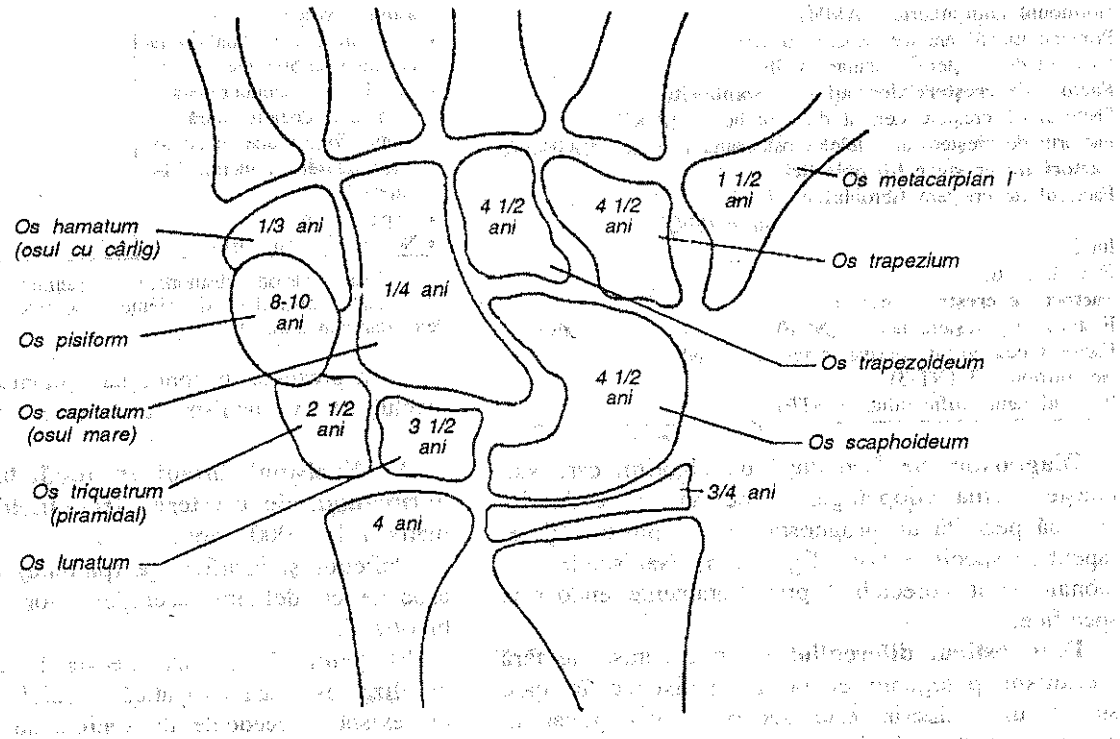


Fig. 19.14 – Vârsta osoasă la nivelul oaselor carpiene. Este marcată numai vârsta medie la care apar nucleii de osificare.

b) *ritmul creşterii* (apreciat lunar la nou-născut, apoi prin măsurători la 3 luni, 6 luni, 1 an);

c) *vârsta osoasă* (vârsta corespunzătoare apariţiei nucleilor de osificare şi închiderii cartilajelor de creştere);

d) *stadiul sexualizării*, după Tanner;

e) *dezvoltarea intelectuală* (funcţie de vârstă, educaţie şi mediu social).

TABELUL 19.X

FAMILIILE FACTORILOR DE CREŞTERE
(modificat după Russell W.E., Van Wyk J.J. In de Groot L.J. (ed.): Endocrinology. Vol. III. 1995)

Somatomedine
Factorul de creştere insulin-like I (IGF-1, somatomedină C)
Factorul de creştere insulin-like II (IGF-2)
Proinsulina
Factori de creştere epidermali
Factorul de creştere epidermal (EGF)
Factorul de transformare a creşterii α (TGFα)
Amfiregulina
EGF fixator de heparină
Betacelulina
Factori de transformare β
Factori de transformare a creşterii ($TGF\beta_{1, 2, 3}$)
Activine
Inhibine
Hormonul antimüllerian (AMH)
Proteine morfogenetice osoase (BMP)
Factorul de creştere vascular (VGF)
Factori de creştere derivaţi din trombocite
Factorul de creştere derivat din trombocite (PDGF)
Factorul de creştere al celulelor osteosarcomatoase (PDGF-AA)
Factori de creştere fibroblastici
Factorul de creştere fibroblastic Acid (aFGF)
Bazic (bFGF)
Int-2
FGF 4, 5, 6, 7
Factori de creştere neurali
Factorul de creştere neural (NGF)
Factorul neurotropic derivat cerebral (BDNF)
Neurotropina 3 (NT-3)
Factorul neurotrofic ciliar (CNTF)

Diagnostic. Se face după un algoritm care stabileşte forma etiopatogenică de nanism endocrin, care să permită un prognostic clar şi posibilităţi terapeutice specifice (vezi fig. 19.16). Nanismele hormonale sunt corectabile prin tratamente endocrine specifice.

Diagnosticul diferenţial exclude nanismele fără mecanism patogenic endocrin, nanismele în care sindromul endocrin este secundar, neimplicat în patogenia tulburării de creştere.

TABELUL 19.XI

ETIOLOGIA NANISMELOR
(modificat după Styne D. In: Basic & Clinical Endocrinology, 1997)

Cauze nonendocrine	*Cauze endocrine*
A. Genetice	1. Deficitul de GH, anomaliile secreţiei/acţiunii GH:
1. Întârzierea constituţională a creşterii	• deficit de GH
2. Statura mică genetică (familială)	• insuficienţa de GH (disfuncţia neurosecretorie)
3. Retardul creşterii intrauterine	• sindroame de rezistenţă la acţiunea GH
4. Sindroame dismorfice[1] (Turner, Noonan, Silver-Russell, Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl etc.)	2. Nanismul psihosocial
5. Displazii scheletice (osteocondrodisplazii)	3. Hipotiroidismul
B. Tulburări de nutriţie şi/sau oxigenare	4. Sindromul Cushing (exo/endogen)
1. Deficitul nutriţional (starvare cronică sau sindroame de malnutriţie)	5. Pseudohipoparatiroidismul
2. Boli cronice	6. Tulburări ale metabolismului vitaminei D
• Cardiace: malformaţii congenitale, insuficienţa cardiacă congestivă, valvulopatii dobândite (de ex., nanismul „mitral")	7. Diabetul zaharat
• Pulmonare: fibroza chistică, astmul bronşic	8. Diabetul insipid netratat
• Gastrointestinale: boala celiacă, malabsorbţia, parazitoze	
• Renale: insuficienţa renală cronică, acidoza tubulară	
• Hematologice: anemia hemolitică, talasemia, anemia falciformă	
• Hepatice	
• Neurologice/psihiatrice	

[1] Unele sindroame dismorfice (de exemplu, sindromul Turner) au asociat nanismul cu deficienţe endocrine, produse independent, dar concomitent.

Vom prezenta în continuare diagnosticul şi tratamentul câtorva nanisme endocrine.

A. Nanismul hipofizar (deficitul/insuficienţa hormonului de creştere GH). Incidenţă: aproximativ 1 la 4000 copii.

Deficitul şi insuficienţa (parţială) de GH pot fi asociate cu deficitul secreţiei altor hormoni antehipofizari.

Etiopatogenie: cea mai frecventă formă de nanism hipofizar este cea idiopatică (tabelul 19.XII). Deseori există antecedente de traumatism perinatal, iar în unele cazuri se constată hipoplazie hipofizară

prin CT/RMN. La majoritatea cazurilor cu deficit izolat idiopatic, GH creşte după administrarea de GHRH în bolus, sugerând un defect al eliberării hipotalamice a GHRH (tabelul 19.XIII).

TABELUL 19.XII

ETIOLOGIA NANISMULUI HIPOFIZAR
(modificat după Dattani M.T., Preece M.A. In: Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics, ed. a 5-a. 1998)

Congenital	*Dobândit*
Idiopatic	**Tumori hipotalamo-hipofizare**
Genetic	Craniofaringiom
Tip I A	Germinom
Tip I B	Adenoame
Tip II	**Boli infiltrative**
Tip III	Histiocitoză X
Deleţie/mutaţie a genei Pit-1	**Infecţii**
Mutaţii ale genei receptorului pentru GHRH	Meningită
Asociat cu defecte structurale ale creierului	Encefalită
Aplazia hipofizară	**Traumatisme**
Displazia septooptică	Perinatale
Agenezia de corp calos	Postnatale
Holoprosencefalia	**Postiradiere craniană**
Encefalocelul	**Infarct hipofizar**
Hidrocefalia	**Disfuncţie neurosecretorie**
Asociat cu defecte faciale de linie mediană	**Deprivare emoţională (nanism psihosocial)**
Incisiv unic central	
Cheilo/gnato/palatoschizis	

Deficitul de GH poate fi asociat cu defecte ale liniei mediane, cea mai comună fiind displazia septooptică (absenţă totală/parţială a septului pellucidum, hipoplazie de nerv optic, disfuncţie hipotalamohipofizară, cu deficit statural, diabet insipid, hipoglicemie, micropenis şi criptorhidie la băieţi (vezi tabelul 19.XII).

Tumorile regiunii hipotalamohipofizare, în primul rând craniofaringiomul, sunt cea mai frecventă cauză organică dobândită (vezi „Tumori hipotalamohipofizare"). Histiocitoza X se prezintă clasic cu diabet insipid, uneori şi cu deficit adenohipofizar.

Iradierea craniană sau craniospinală (pentru tumori, limfoame) alterează secreţia de GH. 85% din copiii care au primit minimum 30 Gy manifestă insuficienţă de GH în primii 5 ani postiradiere (Shalet S.M. et al, 1992).

Disfuncţia neurosecretorie de GH este idiopatică. Se caracterizează prin modificarea secreţiei pulsatile a GH, cu secreţie redusă pe 24 ore, dar răspuns normal al GH la testele de provocare.

TABELUL 19.XIII

DEFICITUL GENETIC DE GH
(modificat după Rosenfeld R.G. In: Pediatric Endocrinology, 1996)

Tip	*Transmisie genetică*	*Defect molecular*	*Răspuns la terapia cu GH*
I A	Autozomal recesiv	Deficitul genei GH_1 pentru producerea GH	Tranzitor (se produc anticorpi anti-GH în cantităţi mari, ce blochează rapid efectul tratamentului cu GH exogen)
I B	Autozomal recesiv	Nu s-a descris deficit al genei pentru GH	Bun
II	Autozomal dominant	?	Bun
III	X-linkat	?	Bun

Nanismul psihosocial (numit şi carenţa afecţiunii materne) apare la copii din familii dezorganizate sau în care mama nu are timp şi disponibilitate psihică pentru îngrijirea copiilor. Hipostaturalitatea poate fi asociată cu tulburări de comportament alimentar (ingeră substanţe necomestibile, beau apă din toalete ş.a.). Hipopituitarismul este tranzitor. La scurt timp după socializarea corectă a copilului, creşterea se accelerează compensator (catch-up growth). Întoarcerea în mediul iniţial determină reapariţia sindromului.

Clinic: este un nanism armonic, cu dezvoltare intelectuală normală pentru vârstă, frecvent cu o întârziere a sexualizării şi cu un facies infanto-senescent caracteristic (tabelul 19.XIV). La semnele deficitului de GH se pot adăuga semnele deficitului hormonilor tropi hipofizari (fig. 19.15).

Investigaţii: *evaluarea secreţiei de GH* este obligatorie pentru diagnosticul pozitiv al deficitului de GH şi se poate face la toţi copiii cu nanism armo-

TABELUL 19.XIV

SEMNE CLINICE ALE DEFICITULUI/INSUFICIENŢEI DE GH
(modificat după Coculescu M. In: Endocrinologie clinică, 1998)

Nanism armonios (proporţionat)	Facies imatur (paloare, ridare prematură, efelide)
Vârstă osoasă întârziată	Etaj mijlociu al feţei slab dezvoltat
Viteză de creştere redusă	Acromicrie
Ţesut adipos subcutanat în exces („capitonat")	Micropenis
Dentiţie întârziată	Hipoglicemie (în deficitul congenital sever)

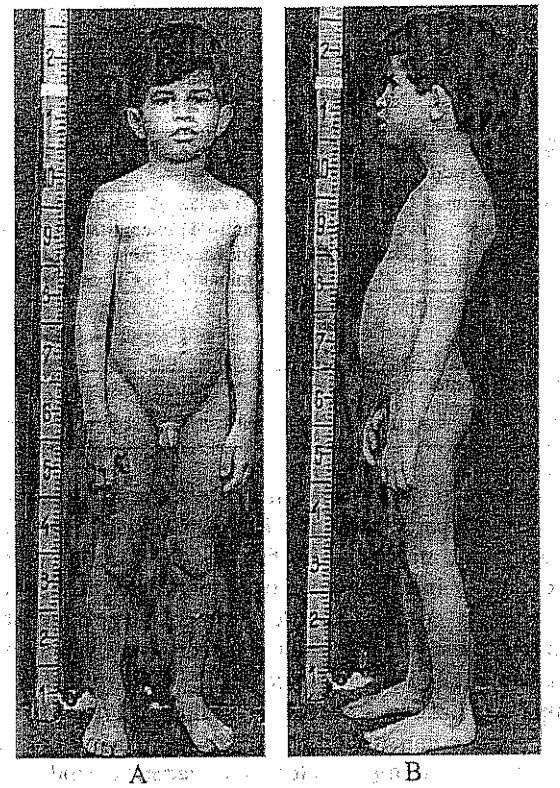


Fig. 19.15 – Nanism hipofizar pluritrop (deficit de GH şi TSH). Cazul T.V., băiat de 9 ani, înălţime 118,5 cm, greutate 22 kg. Vârsta taliei: 7 ani. Vârsta osoasă: 5 ani. Proba 1 (insulină 0,15 U./kg corp i.v.): GH seric: bazal 0,54 mU./l; în hipoglicemie: 0,84 mU./l. Proba 2 (idem): GH seric: bazal 0,17 mU./l; în hipoglicemie: 1,47 mU./l. TSH seric 0,1 mU./l. Tiroxina serică 2 µg/dl. A: Constituţional faţă. B: Profil. C: Radiografia oaselor carpiene.

nic idiopatic sau leziuni hipotalamohipofizare. Ea este obligatorie la copiii cu: a) statură mică severă (> 3 DS sub medie), în lipsa unei alte etiologii (exemple, sindromul Turner, creştere redusă intrauterină ş.a.); b) statură mică moderată (> 2 DS) dacă se însoţeşte de scăderea marcată a vitezei de creştere; c) condiţii favorizante (tumoră craniană, iradiere) şi scăderea vitezei de creştere (< 25% din cea normală).

Concentraţia GH-ului se măsoară imunometric, pentru nivelurile serice *bazale* şi după *teste de provocare*. Nivelurile bazale ale GH au oscilaţii ultradiene pulsatile şi, deci, pot fi scăzute (până la zero) în timpul zilei, la orice copil sănătos. Remarcăm că în nanismul de tip hipofizar prin defect de receptor pentru GH (nanismul Laron), valorile serice ale GH sunt normale sau uşor crescute.

Testele de provocare: se efectuează 2 teste, cu aceeaşi substanţă sau diferite: testul hipoglicemiei insulin-induse (insulină rapidă 0,15 U.I./kg i.v.), testul la arginină (0,5 g i.v. în 30 minute) sau la glicocol, levodopa (150-250 mg p.o.), clonidină (0,15 mg/ m^2). Valorile normale ale GH după stimulare depăşesc 10 ng/ ml; cele cuprinse între 7-10 ng/ml sugerează un deficit parţial, iar sub 7 ng/ml – deficit secretor sever de GH. Pacienţii cu disfuncţie neurosecretorie răspund normal la aceste teste, dar evaluarea profilului seric al GH pe 24 ore (investigaţie extrem de costisitoare, utilizată doar în cercetare) arată niveluri reduse (pattern secretor alterat).

Stimularea cu GHRH 1 µg/kg i.v. în bolus (opţională) ar sugera, în cazul lipsei de creştere a GH seric, un defect primar hipofizar. Există răspunsuri fals pozitive şi fals negative.

Concentraţia IGF-1 în ser este scăzută atât în defectele secreţiei de GH, cât şi în defectele de receptor (nanism Laron). *IGFBP-3* (proteina de legare a IGF) este scăzută în deficitul de GH, dar şi în alte condiţii care afectează funcţia hepatică (de exemplu, malnutriţie). Valorile variază în funcţie de vârstă. Determinarea IGF-1 este recomandată de rutină în multe centre endocrinologice (nu în România).

Explorarea imagistică a regiunii hipotalamohipofizare (uzual CT/RMN) se efectuează după stabilirea deficitului de GH, pentru vizualizarea malformaţiilor structurilor mediane cerebrale sau tumori, infiltrate sau hipoplazii pituitare.

Diagnostic: algoritmul de evaluare a deficitului statural ţinteşte formele etiopatogenice susceptibile la tratamente specifice (fig. 19.16).

Diagnostic diferenţial: *nanismele de etiologie nonendocrină.* Pentru excluderea bolilor sistemice, se determină: hemogramă, VSH, uree, electroliţi, anticorpi antigliadină, examen coproparazitologic şi investigaţii specifice (când sunt indicate): renale, cardiace, respiratorii, gastrointestinale – inclusiv biopsie de mucoasă jejunală (fig. 19.17).

– **Întârzierea constituţională a creşterii.** Este considerată o variantă de normal, cu determinare poligenică, în care diminuează uşor ritmul creşterii, dar este întârziat debutul pubertăţii şi saltul statural pubertar, ceea ce prelungeşte durata creşterii. Se caracterizează printr-o înălţime şi o vârstă osoasă

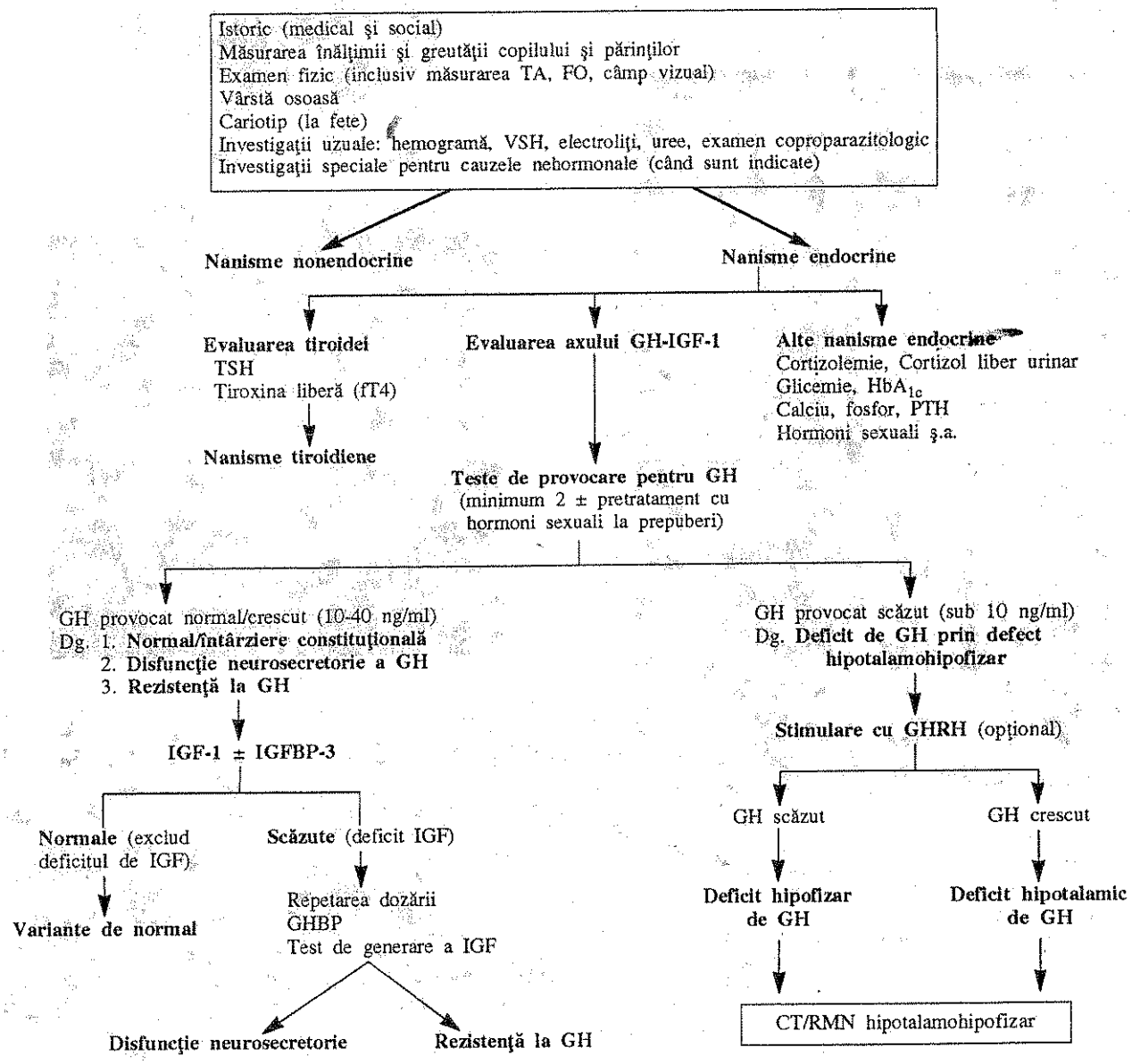
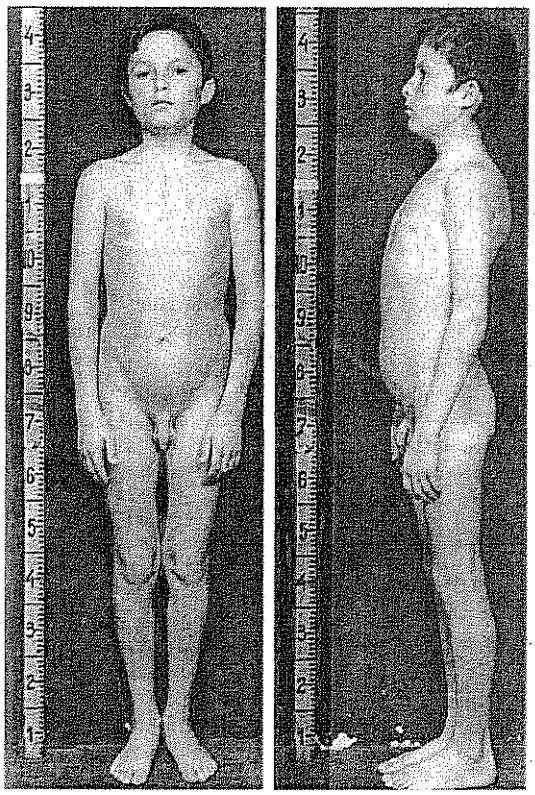


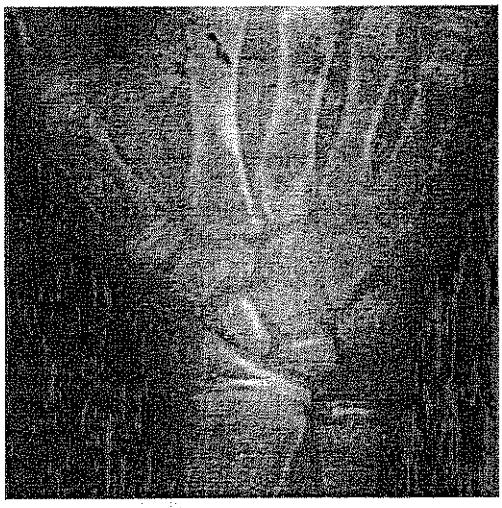
Fig. 19.16 – Algoritmul de diagnostic al nanismelor hipofizare (modificat după Kelnar C.J.H. In: Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics, 1998).

(VO) moderat întârziate (cu 2-4 ani) faţă de vârsta cronologică. Vârsta taliei este întârziată (talia este deseori diminuată cu peste 3 DS, dar ritmul de creştere are valori cvasinormale). VO corespunde cu vârsta taliei. Asociază o întârziere a dezvoltării pubertare (băieţii nu ating stadiul Tanner G2 la 13,8 ani sau P2 la 15,6 ani, iar fetele nu ating B2 la 13,3 ani). Debutul pubertăţii corespunde cu VO. Deficitul statural este temporar şi spontan reversibil. Statura finală este în general normală (de obicei, spre limita inferioară a normalului, dar > 163 cm la băieţi

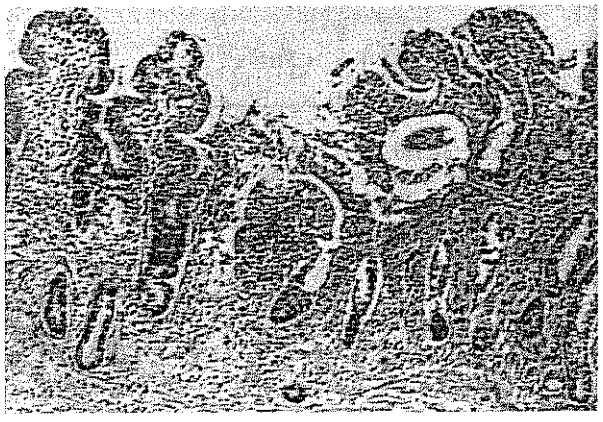


A B

C



D



E

Fig. 19.17 – Nanism carenţial şi pubertate întârziată, prin boală celiacă. Cazul A.N., băiat de 18 ani, înălţime 138,2 cm, greutate 30 kg. Vârsta osoasă: 15 ani, cartilaje de creştere deschise. Probe hormonale: hGH 0,84 mU./l (bazal) - 36,89 mU./l (după hipoglicemie insulin-indusă); LH 2,64 mU./l; FSH 2,37 mU./l; cortizolemie 13,72 µg/dl; testosteron 2,98 ng/ml; prolactină 13,64 ng/ml. Biopsia de mucoasă jejunală: vilozităţi scurte şi largi, cu arii „pseudoamprentate", celule epiteliale cu centri vacuolizaţi, limfocite intraepiteliale, infiltrat inflamator în stromă (forma completă, clasică, de boală celiacă). A, B: Constituţional. C: Axila (pilozitate axilară absentă). D: Radiografia oaselor carpiene. E: Biopsie de mucoasă jejunală (HE × 10).

şi > 150 cm la fete), iar sexualizarea şi fertilitatea sunt normale, dar întârziate. De multe ori acest tip de dezvoltare are caracter familial.

Valorile serice ale IGF-1 şi testele de provocare ale GH (eventual după pretratament cu hormoni sexuali) sunt normale.

– **Nanismul genetic familial, idiopatic.** Reprezintă un grup heterogen de pacienţi, cu nanism determinat poligenic şi dificil de corectat, chiar şi parţial.

La majoritatea, statura mică este familială, au vârstă osoasă, debut pubertar şi teste de provocare ale GH normale, iar înălţimea se apropie de medie atunci când este corectată în funcţie de înălţimea midparentală.

Când înălţimea este mult întârziată faţă de vârsta cronologică (cu cel puţin 2,5 DS) şi, mai ales, când ritmul de creştere este redus (sub percentila 25 pentru vârstă), se poate încerca un tratament cu GH (0,05 mg/kg corp/zi, zilnic), cu rezultate controversate. După Hintz et al (1999), cu acest tratament (efectuat zilnic, circa 5 ani), s-ar obţine la peste 50% din copii o înălţime finală mai mare decât cea prezisă (cu 5,0 ± 5,1 cm la băieţi şi 5,9 ± 5,2 cm la fete) şi mai mare cu 5-9 cm (în medie) decât la aceiaşi copii netrataţi. Riscul apariţiei efectelor adverse ale acestui tratament nu este neglijabil.

– **Nanisme prin rezistenţă la GH.** Reprezită o patologie de receptor, caracterizată prin lipsa sintezei IGF-1, în condiţiile unor nivele serice normale/crescute de GH, ceea ce se exprimă clinic prin nanism de tip hipofizar.

Clasificare. Rezistenţa *primară* la GH (nanism Laron), prin deficite genetice (mutaţii) la nivel de receptor sau postreceptor, şi rezistenţa *secundară*, prin boli hepatice, anticorpi) (tabelul 19.XV).

• **Nanismul Laron.** Descris de Laron în 1966, este o boală rară, transmisă autozomal recesiv, constând în defecte ale receptorului pentru GH, ce determină rezistenţă la acţiunea GH exogen sau endogen, cu incapacitate de a genera IGF-1. Este mai frecvent întâlnit la evreii orientali şi la ecuadorieni.

Clinic: prezintă lungime şi greutate reduse la naştere, facies anormal, cu proeminenţa etajului superior, hipoplazie a etajului facial mijlociu, piramidă nazală înfundată, hipoglicemie, micropenis, sclere albastre, statură extrem de mică, viteză de creştere scăzută, grăsime subcutanată în exces, întârzierea maturării scheletare şi pubertare.

Diagnostic: prezintă nivele bazale şi provocate crescute de GH, nivele scăzute de IGF-1 şi IGFBP-3.

TABELUL 19.XV

CLASIFICAREA NANISMELOR PRIN REZISTENŢĂ LA GH
(după Reiter R.O. In: Williams Textbook of Endocrinology, 1998)

Rezistenţa primară la GH (nanism Laron) (defecte ereditare/congenitale)	*Rezistenţa secundară la GH (dobândită, uneori tranzitorie)*
Deficit cantitativ/calitativ de receptor	Anticorpi circulanţi anti-GH
Defecte postreceptor	Anticorpi antireceptor GH
Defecte primare ale sintezei IGF-1	Rezistenţa la GH produsă de:
	– malnutriţie
	– boală hepatică

Deşi se menţine caracterul pulsatil al secreţiei spontane de GH, nivelul de GH nu devine nedetectabil între pulsuri. Proteina de legare a GH (GHBP) poate fi normală/scăzută, în funcţie de localizarea mutaţiei. IGF-1 nu creşte ca răspuns la administrarea de GH exogen.

Terapia cu IGF-I recombinant (costisitoare, în studiu) are efecte favorabile la aceşti copii, cu creştere staturală şi reducerea modificărilor faciale (Savage M.O., 1997). IGF-1 are efect direct asupra diferenţierii cerebrale, în timp ce efectul cerebral al GH este mediat, deoarece bariera hematoencefalică este greu permeabilă la GH (Coculescu M., 1999). Efecte adverse (temporare) ale terapiei cu IGF-1: hipoglicemie, hipokaliemie, hipertensiune benignă intracraniană.

Tratamentul nanismului hipofizar. *Obiective:* a) obţinerea unei staturi finale conform prognosticului genetic parental; b) înlăturarea cauzei (dacă se cunoaşte); c) integrarea psihosocială; d) tratamentul obligatoriu al deficitelor endocrine concomitente, mai ales corectarea hipotiroidismului.

Mijloacele sunt medicamentoase, igieno-dietetice şi psihoterapie.

1. *Hormonul de creştere (hGH recombinant)* 0,1-0,3 mg/kg corp/săptămână, s.c. sau i.m., de preferinţă zilnic (0,05 mg/kg/zi) sau la interval de 2 zile (Styne D. In: Basic & Clinical Endocrinology, 1997). Accelerarea vitezei de creştere este maximă în primul an (10-12 cm/an), cu scădere progresivă în anii următori (7-9 cm în anii 2 şi 3).

Eficienţa terapiei cu GH se apreciază clinic, la 3 luni. Anticorpii anti-GH apar la 10-20% din cazuri, dar de obicei nu blochează efectul terapiei (cu excepţia deficitului congenital de GH tip IA).

Efecte adverse ale terapiei cu GH: pseudotumor cerebri (hipertensiune intracraniană idiopatică), luxaţia epifizei capului femural, rar ginecomastie pubertară, modificări de comportament, nevi cutanaţi, scolioză, cifoză, hipertrofie amigdaliană şi adenoidiană, apnee în somn. Controversate sunt leucemia şi recurenţa tumorilor SNC.

2. *Steroizii anabolizanţi:* steroizi sintetici cu activitate anabolizantă crescută, dar şi o uşoară activitate androgenică. În prezent sunt indicaţi în lipsa somatotropului-medicament sau în sindromul Turner: metandienon (Naposim) 0,04 mg/kg/zi p.o., nandrolol (Decanofort) 25 mg i.m la 2 săptămâni, oxandrolon 0,0625 mg/kg/zi p.o. Unii autori îi utilizează şi în întârzierea constituţională a creşterii, în special la băieţii prepuberi (dar nu este sigur că ameliorează înălţimea finală, iar în caz de supradozare pot determina închiderea precoce a cartilajelor de creştere) (Kelnar C.J.H. In: Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics, 1998).

3. *GHRH* (somatoliberina) i.v., i.m. sau s.c. până în prezent nu s-a dovedit superior tratamentului cu hGH şi nu s-a stabilit încă doza optimă necesară. Ca perspective terapeutice, ar putea fi utilizat intranazal sau i.m. (depot).

4. *Peptide care stimulează eliberarea de GH (GHRP):* hexapeptide sintetice $GHRP_6$–hexarelina, $GHRP_1$, $GHRP_2$ stimulează eliberarea de GH prin acţiune asupra unor receptori hipofizari proprii pe celulele somatotrofe. Acţiunea lor este mai puternică decât a GHRH, însă necesită prezenţa GHRH-ului endogen. Administrare i.v., p.o. (hexarelina şi analogii orali MK 677, L-692.429 – în studiu).

5. *Tratamentul etiologic* (de exemplu, chirurgical în cazul tumorilor hipofizare).

6. *Tratamentul substitutiv* (pe celelalte linii hormonale deficitare: tiroidiană, suprarenaliană, gonadică). Administrarea tiroxinei, cu refacerea nivelului tiroxinei libere circulante, trebuie să preceadă tratamentul cu GH. Hormonii sexuali, în doze mici, au efect adjuvant.

7. *Mijloace igieno-dietetice:* dietă adecvată, bogată în proteine (există aminoacizi stimulatori ai eliberării GH-ului endogen), vitaminoterapie ş.a.

8. *Psihoterapia:* se va evita instalarea unui complex de inferioritate. Prin analogie cu nanismul psihosocial, cultivarea încrederii în sprijinul familiei şi a mediului are o valoare certă. Nu se vor recomanda restricţii profesionale.

B. Nanisme tiroidiene. Sunt nanisme dizarmonice, care asociază hipostaturalitatea cu întârziere mentală (mai ales în hipotiroidismul congenital) şi o întârziere marcată în osteogeneză.

Clinic: nanism dizarmonic (proporţii antropometrice de tip embriofetal, raportul vertex-pube/pube-sol crescut), rata de creştere mult scăzută, asociate cu semne tisulare de hipotiroidism. Vârsta osoasă întârzie mult faţă de vârsta taliei.

Diagnostic: T_4, fT_4 scăzute; TSH crescut în leziunile primare tiroidiene (de exemplu, mixedem congenital prin defect enzimatic sau disgenezie); TSH scăzut în formele centrale. În condiţiile carenţei de iod, hipotiroidismul neonatal „fiziologic" este prelungit şi impune un diagnostic diferenţial. Programele de screening neonatal permit depistarea şi tratarea precoce a bolii, cu îmbunătăţirea prognosticului.

Tratamentul se face pe toată durata vieţii, cu tiroxină zilnic, administrată în doze echivalente cu rata producţiei sanguine. Dozele iniţiale se cresc progresiv.

C. Nanismul sindromului Cushing. Excesul exogen sau endogen de glucocorticoizi determină la copii scăderea vitezei de creştere, înainte/simultan cu apariţia semnelor clinice de boală (vezi capitolul „Tumorile corticosuprarenalei"). Anularea sursei de glucocorticoizi (ablaţia tumorii suprarenale) poate determina, în unele cazuri, creştere compensatorie (catch-up). În formele centrale de boală Cushing (mai rară la copil), asocierea insuficienţei hipofizare postradioterapie sau chirurgie hipofizară duce la persistenţa unei viteze reduse de creştere (fig. 19.18).

Tratamentul este specific sindromului Cushing. Oprirea corticoterapiei (în formele iatrogene) depinde de boala de bază şi permite reluarea creşterii.

D. Nanismul din pseudohipoparatiroidism (osteodistrofia ereditară Albright). Boală ereditară cu fenotip caracteristic, datorată unei mutaţii inactivatoare la nivelul receptorului pentru parathormon (PTH) (vezi „Tulburări ale metabolismului calciului").

Clinic: statură mică, cu faţă rotundă, metacarpiene IV şi V scurtate, retard mental.

Diagnostic: calcemie scăzută, fosfatemie crescută, PTH plasmatic normal/crescut, cAMP urinar nu creşte după administrarea de PTH (rezistenţă periferică la PTH).

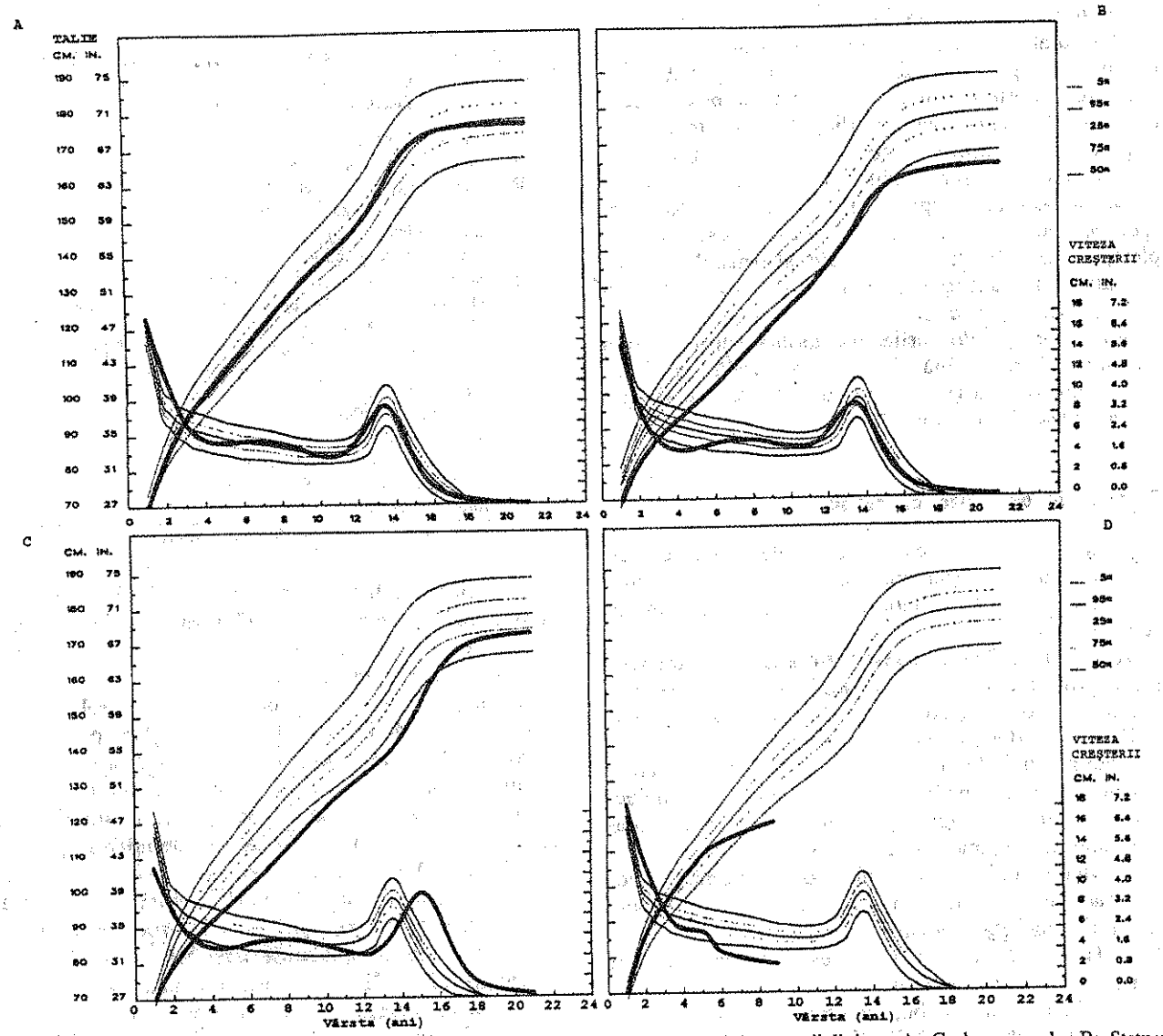


Fig. 19.18 – Marcarea grafică a întârzierii creşterii pe curbele taliei şi ale ritmului creşterii liniare. A: Curbe normale. B: Statura mică constituţională. C: Întârziere familială a creşterii cu recuperare prin adolescenţă tardivă. D: Deficit de creştere secundar.

Tratament: vitamina D hidroxilată (alfa D3 sau calcitriol), calciu, chelatori ai fosfatului p.o.

Unii copii pot prezenta fenotipul de mai sus, dar fără modificări biochimice *(pseudopseudohipoparatiroidism).*

E. Alte cauze endocrine de hipostaturalitate. *Sexualizările precoce* izosexuale (pubertate precoce, pseudopubertate precoce) sau heterosexuale (pseudohermafroditismul cu sexualizare precoce) produc o accelerare a ritmului creşterii asociată cu o accelerare mult mai importantă a vârstei osoase, ceea ce determină închiderea prematură a cartilajelor de creştere şi o evoluţie de la „micul Hercule" copil, la adultul hipostatural.

Diabetul zaharat insulino-dependent dezechilibrat: scăderea vitezei de creştere se datorează tulburărilor metabolice complexe şi se poate asocia cu hepato- şi splenomegalie (sindromul Mauriac). Alt factor care poate influenţa creşterea la copii cu diabet este asocierea cu tiroidita Hashimoto (în cadrul sindroamelor autoimune endocrine) în faza de hipotiroidism.

Diabetul insipid central (prin deficit de vasopresină) şi diabetul insipid renal (prin patologia receptorului V1a) pot determina nanism. O explicaţie este reducerea aportului caloric datorită polidipsiei accentuate. În formele centrale idiopatice, desmopresina asigură un echilibru perfect, iar creşterea are loc normal, dacă nu sunt leziuni hipofizare asociate. În cazul diabetului insipid renal nu există tratament specific, corecţia cu hidroclorotiazidă este incompletă, perioadele de deshidratare alternează cu cele de suprahidratare, pot apărea insuficienţă renală şi un nanism, cu mecanisme complexe.

Rahitismul: tulburările metabolice prin carenţa vitaminei D determină hipotrofie staturală, cu viteză de creştere redusă (vezi capitolul „Rahitismul şi dezvoltarea osoasă la copil").

Gigantismul de cauză endocrină

Creşterea staturală excesivă, patologică, este mult mai rar întâlnită decât întârzierea creşterii. Principalele cauze de exces statural sunt prezentate în tabelul 19.XVI.

A. Statura înaltă constituţională. Se caracterizează prin: talie înaltă comparativ cu vârsta copilului, cu ritm de creştere normal şi vârsta osoasă normală sau moderat crescută.

Tratament. Indicat uneori la fete cu statură prognozată inacceptabil de înaltă, are drept obiective încetinirea ritmului şi oprirea creşterii. Mijloacele sunt medicamentoase şi chirurgicale.

a) Medicamentele de tipul: bromocriptină, octreotid scad secreţia de GH (dar cu menţinerea unei maturări scheletale normale).

b) Hormonii sexuali, mai ales estrogenii în doze mari, accelerează maturarea scheletală.

Rezultatele sunt slabe, iar efectele secundare importante (Lamberts, 1997). Estrogenii în doze mari produc o acccelerare iniţială a creşterii. Efectele adverse frecvente sunt: cefalee, greaţă, iar tardiv: hiperlipidemie, hipertensiune arterială, carcinom endometrial etc. Hormonii sexuali nu pot fi administraţi cu prea mult timp înainte de debutul pubertăţii normale, iar iniţierea terapiei în cursul saltului de creştere pubertar are efecte foarte reduse.

c) Tratamentul chirurgical (epifiziodeza) a fost indicat în cazuri selectate, pentru reducerea lungimii oaselor la membrele inferioare (Macnicol, 1993).

B. Statura înaltă patologică. Poate fi asociată cu un ritm accelerat al creşterii sau cu unele sindroame genetice cu caractere dismorfice (vezi tabelul 19.XVI).

TABELUL 19.XVI

CAUZE DE EXCES STATURAL ÎN COPILĂRIE
(modificat după Kelnar C.J.H. In: Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics, 1998)

I.	**Ritm de creştere normal**
	Statura înaltă constituţională
II.	**Ritm de creştere accelerat**
	A. GH în exces: gigantism hipofizar (tumoral)
	B. Hipertiroidism
	C. Asociat cu obezitatea
	D. Asociat cu sexualizarea precoce[1]
	Pubertate precoce vera, inclusiv sindromul McCune-Albright
	Sindrom adrenogenital
	Tumori secretante de hormoni sexuali sau hCG
	Administrare exogenă de hormoni sexuali
III.	**Sindroame genetice**
	Sindromul Marfan
	Arahnodactilia congenitală contracturantă
	Gigantismul cerebral (sindrom Sotos)
	Sindromul Beckwith-Wiedemann
	Homocistinuria

[1] La vârsta pubertăţii vor fi hipostaturali.

Gigantismul hipofizar. Este produs de un adenom hipofizar secretant de GH sau, în foarte rare cazuri, de o tumoră ce produce GHRH ectopic (paraneoplazic) (fig. 19.19).

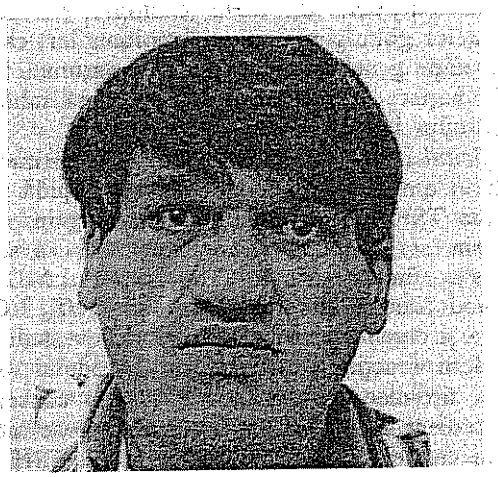
Clinic. Creşterea este accelerată, dar relativ armonică, cu rată de creştere accelerată. Expansiunea tumorii hipofizare poate determina un sindrom de compresie: cefalee, modificări ale câmpului vizual, semne de hipertensiune intracraniană. Poate fi asociat cu insuficienţă gonadică (eunucoidism, pubertate întârziată sau absentă, cu închiderea tardivă a cartilajelor de creştere). După maturizarea osoasă completă, secreţia continuă de GH produce acromegalie, cu toate complicaţiile acesteia

Diagnostic. GH bazal crescut rămâne peste 5 ng/ml în cursul hiperglicemiei provocate sau chiar creşte paradoxal. TRH exogen creşte GH seric. IGF-1 este crescut. Tomografia computerizată sau RMN a zonei hipotalamohipofizare poate evidenţia adenomul hipofizar.

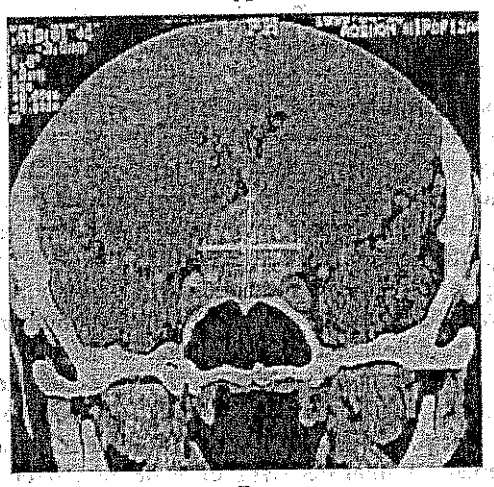
Diagnosticul diferenţial implică gigantismul constituţional şi eunucoidismul provocat de tumori hipotalamohipofizare nesecretante.

Tratament. Obiectivul este distrugerea tumorii GH secretante, cu protecţia ţesutului hipofizar sănătos. Metodele chirurgicale sau radioterapice pot fi asociate. La copii recomandăm radioterapie convenţională supravoltată ca tratament de primă intenţie. Pentru diminuarea secreţiei de GH (până la apariţia efectelor radioterapiei sau preoperator) se pot administra

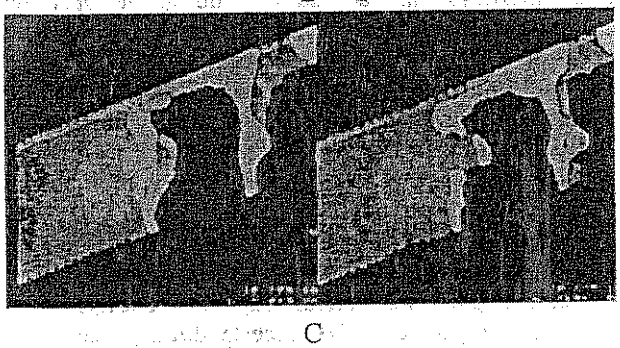
analogi de somatostatină (octreotid), 50-100 μg s.c., de 3 ori/zi, sau preparate depot (LAR-octreotid) i.m. sau s.c., o dată pe lună, 25 mg sau SR-lanreotid i.m. la 2 săptămâni. Uneori bromocriptina reduce parţial secreţia de GH. Eficienţa terapiei antitumorale este bună. Uneori se produce, iatrogen, hipopituitarism.



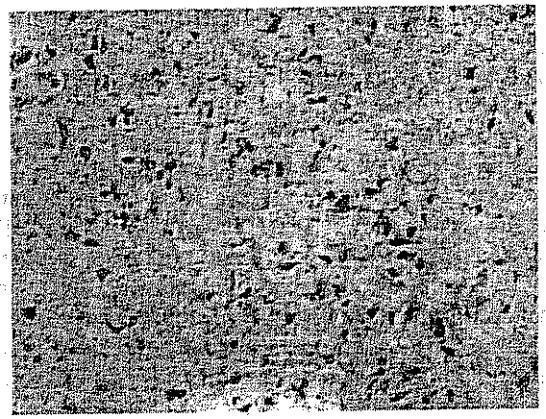
A



B



C



D

Fig. 19.19 – Giganto-acromegalie. Cazul D.M., băiat, 18 ani, înălţime 194 cm, greutate 105 kg. GH seric bazal 43,2 mU./l, după hiperglicemie provocată 52,1-35,7 mU./l. CT craniană: macroadenom hipofizar. A: Constituţional. B: Tomografie computerizată craniană: macroadenom cu expansiune supraselară (marcat cu linie). C: Reconstrucţie sagitală (CT). D: Imunocitochimie pozitivă pentru GH (20 ×). (Colecţia Dr. C. Badiu, Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon" Bucureşti.)

Supraalimentaţia (excesul de calorii faţă de necesităţile organismului) este cea mai frecventă cauză care determină în copilărie o talie mai înaltă decât vârsta cronologică. Supraalimentarea continuă produce creştere rapidă, maturizare scheletală precoce şi închiderea precoce a cartilajelor de creştere, cu o statură finală normală. O reducere a aportului caloric insuficientă pentru a produce o scădere în greutate determină menţinerea avansului vârstei osoase, dar viteza de creştere se normalizează.

Sexualizarea precoce (vezi capitolul „Pubertatea şi sexualizarea precoce").

Dacă nutriţia este normală, creşterea rapidă apare de obicei ca urmare a unei pubertăţi/pseudopubertăţi precoce (vezi tabelul 19.V). Datorită închiderii precoce a cartilajelor de creştere, statura finală rămâne mică.

GUŞA ENDEMICĂ ŞI CARENŢA IODATĂ LA COPIL

Definiţie. Guşa endemică este o boală tiroidiană distrofică, care apare la peste 5-10% din populaţia unui teritoriu în care există deficit geoclimatic de iod.

Reprezintă cea mai frecventă dezordine nutriţională, cea mai frecventă cauză de hipotiroidie la nivel mondial şi cea mai frecventă cauză de întârziere mintală care se poate preveni.

Frecvenţă. Peste 200 milioane de oameni în întreaga lume sunt afectaţi (Larsen P.R.: Williams Textbook of Endocrinology, 1998), guşa endemică fiind o problemă de sănătate publică, încadrată în ţara noastră într-un program naţional de prevenţie.

Cu excepţia continentului american, toate celelalte continente sunt afectate, iar prevalenţa este mai mare în arii montane: Carpaţi, Alpi, Himalaya, Anzi. În Europa carenţa iodată a fost corectată complet în Austria, Elveţia, Norvegia, Suedia. În unele ţări, de exemplu Belgia, deficitul de iod este uşor, tradus numai prin apariţia guşii în timpul sarcinii. În România există o carenţă moderată de iod. Figura 19.20 prezintă harta deficitului iodat în Europa. Lipsa guşii endemice pe continentul american se datorează profilaxiei cu sare iodată aplicate în regiunile din jurul Marilor Lacuri, în care există deficit de iod, şi adaosului de iod anorganic în pâine.

Patogenie. Necesarul zilnic de iod este 150 µg, crescând în sarcină la 200 µg. Rolul cauzal al iodului este susţinut de corelaţia inversă între conţinutul în iod al apei şi solului şi incidenţa guşii endemice,

Fig. 19.20 – Harta deficitului de iod în ţările europene (cifrele indică excreţia urinară de iod în µg/zi).

cinetica metabolismului iodului la pacienţii cu guşă endemică, precum şi de scăderea incidenţei bolii în urma profilaxiei cu iod.

În interiorul unei regiuni cunoscute cu deficit de iod, guşa endemică poate prezenta o incidenţă inegală; de aceea se ia în considerare şi rolul etiopatogenic al mineralelor din dietă (exemplu, seleniu), al substanţelor goitrogene naturale, poluanţilor, ca şi o predispoziţie genetică. De exemplu, consumul cassavei dă naştere la tiocianaţi şi determină inhibarea transportului iodului la nivel tiroidian.

Deficitul acut de iod. Îndepărtarea experimentală a iodului din dietă produce: scăderea rapidă a T_4, creşterea TSH. T_3 se menţine normal (prin menţinerea sintezei de la nivel tiroidian), dar va scădea dacă se continuă restricţia. Creşte raportul MIT/DIT (monoiodotirozina/diiodotirozina) şi T_3/T_4. Cresc captarea şi organificarea iodului datorită creşterii TSH şi scăderii funcţiei autoreglatoare a iodului asupra funcţiei tiroidiene şi creşterii eficienţei conservării intratiroidiene a iodului. De asemenea, cresc rata diviziunii celulelor tiroidiene sub acţiunea TSH crescut şi activitatea deiodinazei tip II.

Toate acestea au fost documentate şi la oameni proveniţi din arii deficitare în iod. Modificări de acelaşi tip apar şi în cursul dezvoltării hipotiroidiei, tiroiditei Hashimoto sau în boala Graves tratată cu antitiroidiene de sinteză.

Deficitul cronic moderat de iod. Modificările acute anterior menţionate nu pot fi evidenţiate în condiţiile deficitului cronic moderat de iod. În această situaţie o tendinţă de creştere a TSH este compensată prin feed-back şi asigură o stimulare supraliminară a tiroidei, la care reacţionează numai unii foliculi tiroidieni. Acesta este debutul neomogenităţii morfologice şi funcţionale a guşii prin deficit de iod, la care, la nivel seric, TSH rămâne în limite normale, ca şi T_4 şi T_3 liberi. Proliferarea tiroidiană nu depinde numai de TSH, ci şi de factori de creştere intratiroidieni, care sunt stimulaţi de lipsa de iod intratiroidian. De aceea, deşi supresia TSH prin tiroxină are iniţial un efect benefic, de scădere a volumului tiroidei, pe timp lung, datorită scăderii iodului intratiroidian, poate activa factori de creştere independent de TSH. Aceasta este baza teoretică a folosirii în terapeutică a preparatelor combinate cu tiroxină şi iod.

Rata distrucţiei diferenţiate a foliculilor tiroidieni, cu fibrozări sau confluări este baza nodularizării tiroidei. În plus, unii foliculi capătă autonomie funcţională, în raport cu TSH. Aceste două procese vor

favoriza hiper- sau hipofuncţia tiroidiană, dependentă ca manifestare de aportul exogen de iod (stadiul endocrinopat al guşii endemice după Milcu).

Anatomie patologică. Microscopia optică evidenţiază lipsa de omogenitate a foliculilor tiroidieni, care reflectă termenul de distrofie folosit de Milcu pentru guşa endemică. Astfel, există foliculi hiperactivi (cu celule înalte şi puţin coloid), foliculi atrofiaţi (cu epiteliul turtit, bogaţi în coloid), foliculi confluenţi (guşa coloidă). Neomogenitatea foliculilor tiroidieni se datorează excitării subliminale (prin TSH). Nodularizarea tiroidei apare de regulă la adult, după peste 15-20 ani de evoluţie a guşei endemice. Între foliculi apare ţesut conjunctiv fibros, astfel încât guşa veche devine nodulară. Când guşa este veche, nodularizată, se poate hipertiroidiza prin apariţia de foliculi autonomi, care funcţionează fără a necesita stimularea prin TSH. Hipertiroidizarea se produce atunci când foliculii autonomi depăşesc o anumită masă critică şi există un aport excesiv de iod.

Fiziopatologie. În contextul carenţei iodate apar diverse anomalii ale metabolismului iodului, care la majoritatea populaţiei nu se manifestă clinic (compensare), dar la minim 10% din oameni produc variate manifestări, cea mai comună, dar nu cea mai gravă fiind prezenţa guşii, iar cea mai severă alterarea funcţiei mentale. Excreţia urinară a iodului anorganic este scăzută, clearance-ul iodului şi radioiodocaptarea sunt crescute. Deficitul moderat de iod asociază nivel seric de T_4 şi T_3 şi TSH normal. Deficitul sever poate duce treptat la scăderea T_4 seric: hipotiroidia nu se manifestă clinic la început datorită creşterii activităţii deiodinazelor şi a sintezei T_3. Raţiunea fiziologică de producere a acestor modificări este legată de faptul că T_3 este de 3 ori mai potent ca T_4 şi conţine doar 3 atomi de iod. La nivelul de potenţă metabolică, eficienţa este de 4 ori mai mare pentru folosirea unui atom de iod în favoarea T_3. Creşterea TSH se datorează scăderii T_4, care este sursa de T_3 la nivel hipofizar prin intermediul deiodinazei de tip II. Deşi activitatea deiodinazei creşte, acest lucru realizează o compensare numai parţială la persoanele cu deficit sever de iod. În consecinţă, vor coexista eutiroidie periferică şi TSH crescut, care accentuează hipertrofia tiroidei (guşa) şi abia ulterior apare hipotiroidia.

Incidenţa şi severitatea guşii endemice depind de gradul deficitului iodat. Tabelul 19.XVI evidenţiază schematic acest fapt.

În absenţa hipotiroidiei, efectele guşii sunt cosmetice. Când guşa devine nodulară, hemoragia în nodul poate provoca durere acută şi tumefierea tiroidei, mimând tiroidită subacută sau neoplasm. Ocazional, guşa comprimă structurile adiacente (trahee, esofag, nerv laringeu recurent).

TABELUL 19.XVI

CLASIFICAREA PATOLOGIEI DATORATE CARENŢEI IODATE ÎN FUNCŢIE DE SEVERITATEA ACESTEIA
(după Trimarchi F. et al.: Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1997)

Aport estimat de iod (μg/zi)	*Prevalenţa guşii la copiii de vârstă şcolară (%)*	*Asocierea altor tulburări dependente de carenţa iodată*
50-75 (100)	5-20	Noduli
25-50	< 30	Risc de hipotiroidism congenital şi dobândit Deficit congnitiv endemic
< 25	> 30	Hipotiroidism congenital şi dobândit Cretinism endemic

Cretinismul şi sindromul neurologic sever ce afectează fătul sunt determinate nu numai de deficitul de hormoni tiroidieni de origine maternă, dar şi de efectul direct al deficitului de iod. Defectele neurologice ce apar în funcţie de vârsta fătului expus la carenţa de T_4 şi iod apar în figura 19.21.

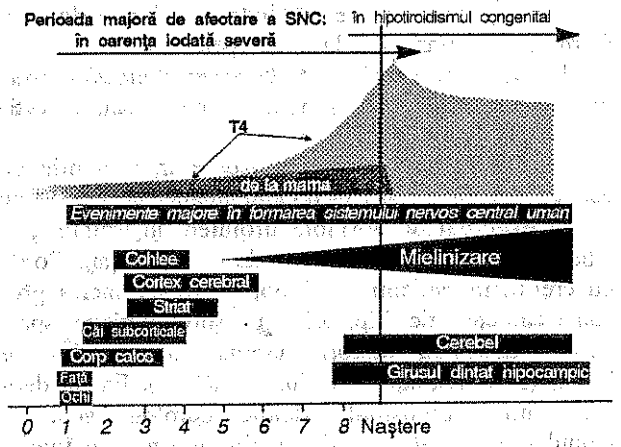


Fig. 19.21. – Perioada de timp majoră în care se instalează leziunile sistemului nervos central în hipotiroidismul congenital.

Masa critică de foliculi tiroidieni autonomizaţi în guşa veche nodulară va sintetiza hormoni tiroidieni independent de prezenţa sau absenţa TSH, ceea ce poate provoca, în condiţiile unui aport exogen de iod anorganic, tireotoxicoză.

Clinică. Deficitul de iod nu se manifestă la toată populaţia. La circa 10% (în funcţie de gradul

deficienţei), de obicei în copilărie, apar guşa difuză cu eutiroidie, iar în zonele cu deficit sever pot apărea întârzierea creşterii şi hipotiroidie (tabelul 19.XVII).

Există 3 categorii de manifestări clinice ale patologiei datorate deficitului endemic de iod (clasificarea Şt. Milcu):

I. *Guşa endemică oligosimptomatică.* Este vorba de manifestarea deficitului de iod numai prin prezenţa guşii, fără asocierea tulburărilor de status funcţional tiroidian sau a cretinismului.

OMS a propus o stadializare a guşilor prin carenţă iodată în funcţie de volumul acestora, astfel:

- Grad I (mică): palpabilă, se observă doar în deglutiţie, la extensia capului.
- Grad II (medie): se observă la inspecţie, nu depăşeşte marginea medială a sternocleidomastoidianului.
- Grad III (mare): depăşeşte marginea medială a sternocleidomastoidianului.
- Grad IV (voluminoasă): depăşeşte loja cervicală anterioară.

Guşa recentă este difuză, omogenă la palpare, iar cea veche neregulată, cu numeroşi noduli de dimensiuni diferite.

În guşa mare şi cea voluminoasă pot apărea semne de compresie a esofagului – disfagie, traheii – dispnee, neurologice – sindrom Claude-Bernard Horner, vasculare – edem „în pelerină".

II. *Guşa endemică cu tulburarea statusului tiroidian funcţional.* Apar semne de hipo- sau hipertiroidism (tabelul 19.XVII.).

III. *Cretinismul endemic.* Apare în regiunile cu carenţă severă de iod la copilul mamei cu deficit de iod şi eventual de hormoni tiroidieni în timpul gestaţiei. Părinţii pacientului sunt de obicei guşaţi. Copiii cu cretinism endemic mai pot prezenta: facies grosolan caracteristic, hipertelorism, surdomutitate, spasticitate, disfuncţii motorii, anomalii ale ganglionilor bazali (demonstrabile cu ajutorul RMN). Există deosebiri între cretinismul endemic neurologic şi mixedemul congenital; în ultimul, tiroxina mamei împiedică apariţia de leziuni cerebrale ireversibile la făt, iar administrarea de tiroxină la naştere corectează (previne) deficitul cerebral (tabelul 19.XVIII).

Se pot asocia cretinism cu hipotiroidie (forma mixedematoasă de cretinism endemic), dar există şi forma neuropată pură de cretinism endemic, în care nivelul hormonilor tiroidieni la naştere este normal, dar există modificări neuropsihice ireversibile, care nu se ameliorează prin tratament cu hormoni tiroidieni. Patogenia sa este încă obscură: se acordă importanţă deficitului sever de hormoni tiroidieni

TABELUL 19.XVII

TULBURĂRI FUNCŢIONALE ŞI DE DEZVOLTARE ASOCIATE CU DEFICITUL IODAT, ÎN FUNCŢIE DE VÂRSTA DEBUTULUI ACESTUIA

Debutul carenţei iodate	*Tulburări*
Făt	Avort spontan Anomalii congenitale Mortalitate perinatală crescută Mortalitate infantilă crescută Cretinism neurologic: deficienţă mentală, surdomutitate, diplegie spastică Cretinism mixedematos: deficienţă mentală, hipotiroidism, nanism Deficite psihomotorii şi mentale uşoare la noncretini
Nou-născut	Guşă neonatală Hipotiroidism neonatal Susceptibilitate crescută la radiaţii ionizante
Copil şi adolescent	Guşă Hipotiroidism juvenil Deficienţă mentală Întârziere în dezvoltarea fizică Susceptibilitate crescută la radiaţii ionizante
Adult	Guşă cu complicaţiile sale Hipotiroidism Deficienţă mentală Hipertiroidism indus de iod Susceptibilitate crescută la radiaţii ionizante

TABELUL 19.XVIII

TRĂSĂTURILE CRETINISMULUI NEUROLOGIC PRIN CARENŢĂ IODATĂ SEVERĂ COMPARATIV CU HIPOTIROIDISMUL CONGENITAL

	Cretinism endemic neurologic	*Hipotiroidism congenital*
Leziuni majore ale sistemului nervos central	Ireversibile la naştere	Se pot preveni prin administrarea tiroxinei la naştere
Funcţia tiroidei fetale:	Deficitară (lipsa iodului) T_4, T_3 scăzute, TSH crescut	Deficitară (anomalii anatomice sau biochimice) T_4, T_3 scăzute, TSH crescut
Funcţia tiroidei postnatal	Corespunzătoare aportului iodat Eutiroidie în caz de aport iodat adecvat	Deficitară permanent Eutiroidie în condiţiile tratamentului substitutiv cu tiroxina
Funcţia tiroidei materne	Deficitară (lipsa iodului) T_4 foarte scăzut, T_3 normal, TSH crescut Eutiroidie clinică	Normală T_4, T_3, TSH normale Eutiroidie clinică

şi/sau de iod în timpul fazei precoce a formării sistemului nervos central. Prezenţa guşii nu este obligatorie la copiii cu cretinism endemic.

Investigaţii. *Ioduria:* severitatea deficitului de iod poate fi determinată pe baza ioduriei (tabelul 19.XIX).

TABELUL 19.XIX

DETERMINAREA SEVERITĂŢII DEFICITULUI DE IOD PE BAZA EXCREŢIEI URINARE A ACESTUIA (după Foley T.P.Jr.: Pediatric Endocrinology, 1996)

Clasificarea deficitului	*Ioduria*
Uşor	50-99 µg/l
Mediu	20-49 µg/l
Sever	< 20 µg/l

Modificările nivelului hormonilor tiroidieni: în majoritatea cazurilor – guşa endemică oligosimptomatică, hormonii tiroidieni şi TSH se menţin în limite normale. Situaţiile cu deficit important de iod asociază scăderea T_4, T_3 şi creşterea TSH, care definesc statusul de hipotiroidie. În cazul guşilor vechi nodularizate, datorită autonomizării unor noduli, se poate produce creşterea nivelului de hormoni tiroidieni însoţită de supresia TSH – guşa endemică hipertiroidizată.

Diagnostic pozitiv. Se face pe baza prezenţei guşii asociate cu demonstrarea ioduriei scăzute în zona geografică respectivă, ţinând cont de criteriul epidemiologic (afectarea a peste 5-10% din persoanele care trăiesc în acea zonă geografică).

Diagnosticul diferenţial se face cu:

- Guşa dishormonală prin deficit enzimatic congenital.
- Guşa autoimună din boala Graves, tiroidita Hashimoto.
- Guşa sporadică indusă de litiu, amiodaronă, goitrogene.
- Carcinomul tiroidian şi adenoamele tiroidiene benigne.

Evoluţie. S-a menţionat deja nodularizarea ce se produce în cazul guşilor vechi prin apariţia benzilor de ţesut conjunctiv. Hipo- sau hipertiroidizarea prin autonomizarea foliculară poate fi pasul următor de evoluţie. Tireotoxicoza poate fi indusă şi de administrarea iodului la un pacient cu guşă endemică veche, nodularizată – fenomenul iod-Basedow.

În cretinismul endemic – forma mixedematoasă, corectarea precoce a deficitului de hormoni tiroidieni ameliorează spectaculos statusul neuropsihic şi tiroidian, în timp ce modificările neuropsihice în forma neuropată sunt ireversibile.

Complicaţii. Acestea sunt:

- hipertiroidia;
- hipotiroidia;
- cretinismul nou-născutului.

Cancerul tiroidian poate fi o boală asociată, dar nu este o formă evolutivă sau o complicaţie a guşei endemice.

Tratament. Obiectivele tratamentului constau din: substituirea deficitului de iod şi, atunci când este cazul, normalizarea nivelului sanguin de hormoni tiroidieni şi înlăturarea fenomenelor compresive.

Ca principiu, boala se află în mediu şi apoi în individ; de aceea, profilaxia trebuie făcută permanent pentru toate persoanele care trăiesc în regiunile cu carenţă iodată, cu unele excepţii, care vor fi detaliate mai jos.

1. *Tratamentul profilactic iodat* este cea mai eficientă metodă de tratament. Profilaxia iodată a fost introdusă pentru prima dată în S.U.A. în 1917 (Kimball şi Mariane), apoi în Suedia în 1920, iar rezultatele au constat în scăderea dramatică a prevalenţei guşii endemice chiar din primele 3-6 luni de aplicare a profilaxiei şi a incidenţei celorlalte dezordini legate de deficitul iodat. Există trei metode consacrate de profilaxie iodată: adăugarea iodului la sarea de masă, iodinarea apei de băut şi administrarea uleiului iodat. În România există o lege care impune iodarea sării.

A. Sarea iodată oferă avantajul consumului său de către marea majoritate a populaţiei şi al costului redus. Totuşi, cantitatea consumată variază individual şi este mai mică la cei cu alte afecţiuni, de exemplu hipertensiune arterială. Este preparată cu iodură sau iodat de potasiu, ultimul fiind mai stabil şi rezistent la umiditate. În S.U.A. se apreciază că, zilnic, consumul de sare este de 5 g, de aceea, pentru a asigura un aport zilnic de iod de 500 µg, s-a stabilit conţinutul în iod de 1:10 000. În unele ţări europene se recomandă însă concentraţii mult mai mici de iod în sarea de masă (1:100 000), care asigură 50 µg iod/zi. Concentraţiile trebuie individualizate în funcţie de vârsta şi starea fiziologică a populaţiei (necesarul este mai mare la copii, adolescenţi şi gravide) (tabelul 19.XX).

Iodura de potasiu poate fi administrată profilactic şi sub forma tabletelor de 1 mg, administrate de exemplu la copii în doze de 1 pe săptămână (asigură peste 100 µg iod/zi).

TABELUL 19.XX

APORTUL ZILNIC IODAT RECOMANDAT LA DIFERITE VÂRSTE

Categoria	*Vârsta*	*Aport iodat*
Prematuri		> 30 µg/kg/zi
Copii	0-5 luni	90 µg/zi
	5-12 luni	90 µg/zi
	1-3 ani	90 µg/zi
	4-6 ani	90 µg/zi
	7-10 ani	120 µg/zi
Adulţi		150 µg/zi
Femei însărcinate		200 µg/zi
Femei care alăptează		200 µg/zi

B. Iodinarea apei de băut a fost folosită cu succes într-un studiu pilot din Sicilia.

C. Uleiul iodat administrat intramuscular în doză de 1 ml conţinând 480 mg iodură asigură necesarul de iod pentru aproape 7 ani la adult şi 2-3 ani la copil, fapt demonstrat pe baza ioduriei. Administrarea pe cale orală a uleiului iodat în aceeaşi doză acoperă aproximativ un an, dar are avantajul lipsei riscului de complicaţii locale ale injecţiei intramusculare.

Complicaţiile iodoprofilaxiei sunt tireotoxicoza şi acneea. În privinţa tireotoxicozei, aceasta apare atunci când se aplică profilaxia la guşile nodulare, favorizând autonomizarea acestora. De aceea, guşile nodulare reprezintă contraindicaţii la administrarea profilactică sau curativă a iodului.

2. *Tratamentul curativ al guşii endemice.* Metodele terapeutice principale constau din: administrarea hormonilor tiroidieni eventual asociaţi cu iodul, administrarea antitiroidienelor de sinteză în cazul guşii endemice hipertiroidizate (aceeaşi posologie ca a hipertiroidiei în general) şi tiroidectomia subtotală pentru guşile mari sau voluminoase, cu efecte compresive sau demonstrarea caracterului malign al unui nodul.

– *Administrarea hormonilor tiroidieni în guşa endemică* are ca raţiune supresia eliberării TSH-ului hipofizar. Ca alternative terapeutice, pulberea tiroidiană, tiroglobulina, levotiroxina şi liotironina sodică, preparatele combinate T_4 şi T_3 sunt discutate pe larg la subcapitolul „Hipotiroidismul". În general, în tratamentul guşii endemice este preferată levotiroxina sodică, deoarece conţine o singură substanţă activă de compoziţie reproductibilă, cunoscută şi constantă, care este rapid absorbită intestinal în proporţie de 60-80% (după administrare à jeun), are timp de acţiune suficient de lung încât să fie administrată într-o singură priză pe zi, să nu producă modificări semnificative ale concentraţiei hormonilor tiroidieni după fiecare administrare şi este transformată în ţesuturi în triiodotironină.

Obiectivul major al tratamentului fiind reducerea dimensiunilor guşii prin supresia TSH, se folosesc în general doze subtoxice, care scad valorile TSH sub normal (fără a realiza însă supresia totală) şi cresc valorile T_4 uşor deasupra nivelului normal. Aceste doze sunt ilustrate în tabelul 19.XXI.

TABELUL 19.XXI

DOZELE SUGERATE PENTRU TRATAMENTUL GUŞII ENDEMICE ÎN DIFERITE SITUAŢII FIZIOLOGICE
(după Trimarchi F. et al.: Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1997)

Categoria de pacienţi	*Doza (µg/kg corp)*
0-6 luni	8-10
6-12 luni	6-8
1-5 ani	3,5-5
6-10 ani	2,5-3,5
11-16 ani	2-3
Adult	1,7-2,5
Gravidă sau femeie care alăptează	2-3

Durata tratamentului de supresie a TSH este indefinită. Totuşi, deoarece capacitatea celulelor tireotrope de a eliberarea TSH scade cu vârsta, iar potenţa TSH ca factor de creştere tiroidiană este redusă la vârstnic, tratamentul poate fi oprit la pacienţii peste 60-65 ani.

Contraindicaţiile administrării tiroxinei în guşa endemică sunt cretinismul endemic cu guşă (s-a dovedit că pacienţii devin agresivi sub tratament) şi boala cardiacă ischemică.

Evaluarea răspunsului guşii la tratamentul supresiv nu are rost la mai puţin de 3 luni de la iniţierea acestuia. Reducerea volumului tiroidei şi a nodulilor (evaluate echografic) se produce după 8-10 luni la 40-60% din pacienţi.

– *Administrarea hormonilor tiroidieni împreună cu iodul în guşa endemică* este o modalitate terapeutică recentă, existând preparate medicamentoase care combină levotiroxina (L-T_4) cu iodul (exemplu 75 µg L-T_4 plus 200 µg iod). Baza teoretică a acestui tip de terapie este prezentată în cadrul patogeniei, dar sunt necesare studii pentru validare populaţională. Se realizează astfel atât efectul suplimentării iodate, cât şi de supresie a TSH. Efectul administrării iodului pe guşa veche este absent, dar şi în această privinţă au apărut controverse recente.

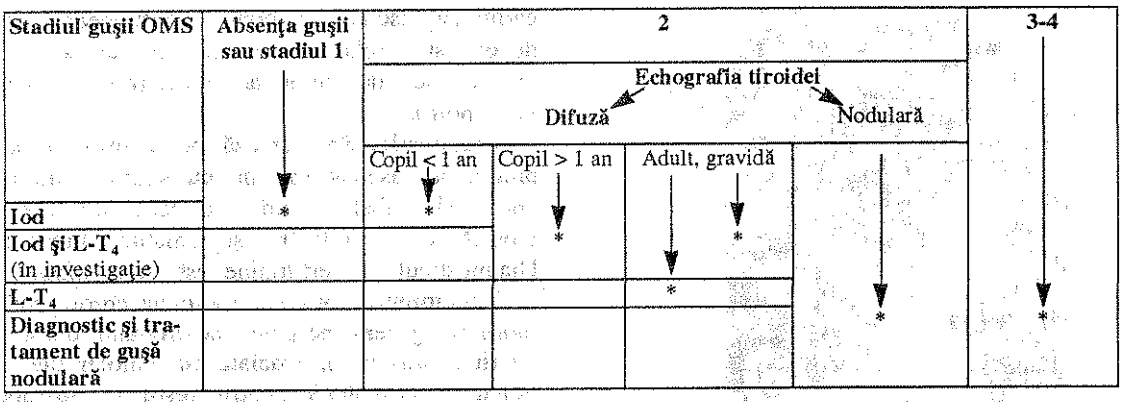


Fig. 19.22 – Ghid de tratament al guşii endemice (după Trimarchi F. et al: Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1997).

Figura 19.22 propune un ghid de tratament al guşii endemice în funcţie de vârstă, situaţia fiziologică şi volumul tiroidian. S-au exclus din figură pacienţii în vârstă de peste 60 ani. Prin diagnosticul guşii nodulare se înţelege asocierea la echografie a puncţiei biopsie tiroidiene cu ac subţire în toţi nodulii palpabili, urmând a fi ulterior aplicat sau nu tratament de supresie a TSH sau chirurgical.

PARTICULARITĂŢILE DIFERITELOR BOLI ENDOCRINE LA COPIL

Afecţiuni neuroendocrine centrale

Tumorile regiunii hipotalamohipofizare şi pineale

Tumorile regiunii hipotalamice pot fi împărţite după localizarea lor în tumori hipotalamice anterioare şi posterioare. Tumorile regiunii hipotalamice anterioare sunt: craniofaringiomul, gliomul de nerv optic, meningiomul de creastă sfenoidală, germinomul, care – alături de patologia granulomatoasă (sarcoidoză, histiocitoză X, meningită TBC) şi vasculară (anevrism de arteră carotidă internă) – reprezintă leziunile organice ale acestei regiuni. Tumorile regiunii hipotalamice posterioare sunt de tip: gliom, hamartom, ependimom, germinom şi teratom (vezi capitolul „Tumori cerebrale la copil").

• **Craniofaringiomul** este o tumoră disembrioplazică. Provine din resturile embrionare ale pungii lui Rathke (tumoră disembrioplazică), iniţial cu origine supraselară. Este cea mai frecventă tumoră a regiunii hipotalamohipofizare la copil, reprezentând 8-13% din totalitatea tumorilor intracraniene la copiii sub 14 ani (Cristopher J.H. Kelnar. In: Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics, 1998). Deşi este caracteristică copilăriei, 45% din pacienţi sunt diagnosticaţi la vârsta de peste 20 ani, iar 20% peste 40 ani (M. Coculescu: Endocrinologie clinică, 1998).

Anatomopatologie. Conţine o componentă chistică cu colesterol, resturi celulare, sânge şi o componentă solidă de tip adamantinom, care prezintă arii de calcificare. Localizarea cea mai frecventă este supraselară, dar poate fi situat intraselar (15%) sau supra- şi intraselar.

Clinică. Deşi benignă, tumora creşte invadând ţesuturile învecinate, iar diagnosticul este în general tardiv, când există numeroase probleme. Principalele manifestări la copil sunt prezentate în tabelul 19.XXII.

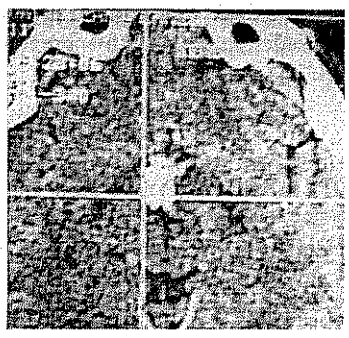
TABELUL 19.XXII

MANIFESTĂRI CLINICE LA COPII CU CRANIOFARINGIOM (Wilson J.D.: Harrison's Principles of Internal Medicine, 1998)

Semne clinice	*Frecvenţa apariţiei*
Hidrocefalie	80%
Tulburări vizuale	60%
Hipostaturalitate	7-40%
Întârzierea sexualizării	20%
Diabet insipid	sub 20%

Investigaţii. Tomografia computerizată şi RMN evidenţiază masa tumorală, calcificările şi zonele chistice, sugerând diagnosticul (fig. 19.23). Calcifi-

A



B

Fig. 19.2.3 – Craniofaringiom. Cazul M.L., 6 ani, craniofaringiom cu invazie intraselară şi sindrom de chiasmă optică, operat transfrontal şi iradiat supravoltat, în tratament de substituţie cu tiroxină, prednison, desmopresină. Talie 112 cm, greutate 20 kg, ritm de creştere 6 cm/an după tratament. A: Constituţional. B: Craniofaringiom (tumoră supraselară cu extensie intraselară, conţinut neomogen şi calcificări) – rezonanţă magnetică nucleară.

cările supraselare granulare, neomogene, „în coajă de ou" sunt relativ caracteristice, dar pot apărea şi în alte tipuri de tumori ale zonei (cordom, condrom, germinom).

Diagnostic. Se bazează pe sindromul de hipopituitarism asociat sau nu cu sindrom de chiasmă optică şi diabet insipid, provocate de o masă tumorală cu calcificări şi chisturi intratumorale. Diagnosticul de certitudine este anatomopatologic.

Tratament. Constă din excizia chirurgicală a tumorii (în general pe cale transfrontală, datorită localizării supraselare), asociată cu radioterapie convenţională supravoltată pentru resturile postoperatorii (deşi radiosensibilitatea este mică). Complicaţiile postoperatorii sunt frecvente datorită consistenţei dure şi dimensiunilor mari ale tumorii. Perturbările endocrine sunt mai mult postoperator decât preoperator: diabet insipid, insuficienţă hipofizară, sindrom de tijă hipofizară. După corectarea acestora prin tratament substitutiv, obezitatea prin sindrom hipotalamic rămâne o problemă.

Prognostic mai bun au tumorile cu diametrul sub 3 cm.

• **Germinomul** are originea în ventriculul III posterior, anterior (supra- sau intraselar) sau în ambele. A fost confundat mult timp cu o tumoră parenchimatoasă a glandei pineale (pinealom); cel cu origine în partea anterioară a ventriculului III se numea pinealom ectopic.

Clinică. Pacienţii prezintă diabet insipid şi un grad variabil de insuficienţă hipofizară prin infiltrarea hipotalamusului. Sexualizarea precoce la băieţi poate apărea datorită secreţiei intratumorale de hCG. Mai pot apărea hidrocefalie şi semnele hipertensiunii intracraniene (cefalee, vărsături, letargie), precum şi tulburări vizuale.

Diagnostic. Tipul celular de germinom se precizează histologic. Există un sindrom hipotalamic provocat de o masă tumorală localizată imagistic (CT, RMN). În prezenţa markerilor tumorali, prin determinarea nivelului hCG şi α-fetoproteinei în ser şi lichidul cefalorahidian se evită biopsia. În lipsa acestora, pentru tumorile localizate anterior, se poate face biopsia pe cale transsfenoidală. Biopsia nu este posibilă în cazul germinoamelor localizate posterior, în regiunea pineală, greu accesibilă.

Tratament. Tratamentul de elecţie al germinomului este radioterapia convenţională supravoltată,

radiosensibilitatea acestuia fiind mare, urmată de chimioterapie, deoarece riscul recidivei şi al metastazării este mare.

Tumorile regiunii pineale reprezintă singurul tip de leziune a acestei glande cu expresie clinică. Importanţa lor este legată de gravitate: formele maligne sunt majoritare, iar extirparea chirurgicală extrem de dificilă.

Frecvenţă. Tumorile pineale sunt rare, reprezentând aproximativ 1% din tumorile cerebrale. Vârsta pacienţilor este în majoritate sub 20 ani, iar raportul băieţi/fete este de 3:1.

Anatomopatologie. Majoritatea tumorilor regiunii pineale sunt germinoamele. Clasificarea tumorilor regiunii pineale, controversată, este prezentată în tabelul 19.XXIII.

TABELUL 19.XXIII

CLASIFICAREA TUMORILOR REGIUNII PINEALE DUPĂ CRITERIUL ANATOMOFUNCŢIONAL
(modificat după Coculescu M.: Neuroendocrinologie clinică, 1986)

A. Tumori de celule germinale		
1. Germinoame:	De regiune posterioară a ventriculului III	
	De regiune anterioară a ventriculului III (supra- sau intraselare)	
	Combinate (anterioare şi posterioare)	
2. Teratoame:	Benigne	
	Maligne:	Corioepiteliom
		Carcinom embrionar (de sinus endodermal)
		Teratocarcinom
B. Tumori de ţesut pineal		
1. Parenchimatoase (pinealoame):		Pineocitom
		Pineoblastom
2. Gliomale:	Gliom (astrocitom, ependimom)	
	Chemodectom	
C. Tumori de structuri adiacente:		Meningiom/ganglioneurom
		Hemangiopericitom
D. Procese expansive netumorale:		Chisturi pineale nevrogliale
		Chisturi arahnoidiene
		Hemangiom cavernos
E. Metastaze în glanda pineală		

Tumorile glandei pineale sunt în marea majoritate (80-90%) maligne.

Fiziopatologie. Două sunt mecanismele principale prin care tumorile acestei regiuni produc simptomatologie: compresia şi infiltrarea structurilor de vecinătate prin masa tumorală, respectiv secreţiile hormonale paraneoplazice (hCG în cazul germinoamelor şi teratoamelor). Vechea explicaţie fiziopatologică, după care tulburarea hormonogenezei proprii glandei pineale ar explica tulburările neuroendocrine este contestată în prezent.

Clinică. Este dominată de semnele hipertensiunii intracraniene (85% din cazuri). Semnele neurooftalmice apar la peste 50% din cazuri, şi anume sindromul Parinaud (paralizie la privirea verticală în sus, caracteristic compresiei pe tectum), areflexia pupilelor la lumină, nistagmus de convergenţă, paralizia convergenţei (leziuni pe coliculii cvadrigemeni superiori), diplopia. De asemenea, semnele cerebeloase (spasticitate, ataxie) apar la 50% din cazuri. Semnele endocrine sunt mai frecvente la copii faţă de adulţi şi mai ales pentru localizarea în partea anterioară a ventriculului III (vezi Germinomul).

Pubertatea precoce adevărată apare la sub 30% din copiii cu tumori pineale; în cazul tumorilor secretante de hCG apare sexualizarea precoce incompletă (pseudopubertate precoce).

Investigaţii. Radiografia de profil poate evidenţia calcificări în regiunea pineală şi amprente pe calota craniană (prin hipertensiune intracraniană). Tomografia computerizată demonstrează prezenţa şi raporturile tumorii.

Analiza lichidului cefalorahidian poate indica prezenţa celulelor maligne sau prezenţa markerilor tumorali (hCG, β-hCG şi α-fetoproteina, uneori prezenţi în sânge).

Diagnosticul diferenţial se face în primul rând cu tumorile cerebrale de fosă posterioară, mai puţin cu craniofaringiomul şi gliomul de nerv optic.

Evoluţie. Este rapidă în formele maligne.

Complicaţii. Acestea sunt: hipertensiunea intracraniană (chiar şi în formele benigne) şi metastazarea (pe calea lichidului cefalorahidian, dar şi extracerebral).

Tratament. Tratamentul curativ constă din radioterapie, microchirurgie pineală şi chimioterapie cu bleomicin, vincristin şi cisplatin. Radioterapia convenţională supravoltată (40-50 Gy) se are în vedere ca primă alegere, 70% din tumorile regiunii posterioare ale ventriculului III fiind radiosensibile.

Tratamentul paliativ constă din corecţia hidrocefaliei prin montare de şunturi care drenează lichidul cefalorahidian.

Tumorile hipofizare sunt mult mai rare la copil comparativ cu adultul.

Definiţie. Sunt tumori benigne (adenoame), secretante sau nesecretante de hormoni adenohipofizari sau de subunităţi hormonale, situate intraselar sau

cu extensie extra- şi supraselară. Adenocarcinoamele hipofizare sunt o raritate şi se certifică numai pe baza metastazelor la distanţă.

Clasificare:

1. Criteriul histologic:

• pe baza tinctorialităţii (fără utilitate clinică): cromofobe, acidofile, bazofile;

• pe baza imunocitochimiei (cea mai utilă).

2. Criteriul funcţional. Tabelul 19.XXIV prezintă tipurile de adenoame hipofizare pornind de la acest criteriu.

TABELUL 19.XXIV

CLASIFICAREA ADENOAMELOR HIPOFIZARE DUPĂ CRITERIUL FUNCŢIONAL
(modificat după M. Coculescu. In: Endocrinologie Clinică, 1998)

Tipul tumorii	*Frecvenţa*
A. Adenoame secretante:	**90%**
a. Prolactină	35%
b. Hormon de creştere (GH)	20%
c. Gonadotropi (LH, FSH)	20%
d. ACTH	7%
e. GH + PRL	7%
f. TSH sau plurihormonale	rar
B. Adenoame nefuncţionale	**10%**
a. cu celule foliculostelate	
b. oncocitomul	

3. Criteriul radiologic împarte adenoamele hipofizare în 4 stadii Hardy.

Clinică. Se asociază unul sau mai multe din următoarele trei entităţi:

1. Sindromul endocrin specific fiecărui tip de secreţie tumorală.

• Hipersecreţia de GH produce la copil gigantismul (accelerarea vitezei de creştere liniară, hiperstaturalitate) prin efectul GH asupra oaselor lungi, cartilajele de creştere fiind încă deschise. De asemenea poate produce modificări de tip acromegal ale feţei şi extremităţilor, hipertensiune arterială şi diabet zaharat.

• Hipersecreţia de prolactină (PRL) instalată prepubertar duce la amenoree primară fără galactoree, datorită lipsei dezvoltării glandei mamare. Dacă prolactinomul debutează după începerea pubertăţii, apare sindromul clasic de amenoree-galactoree la fete, iar dezvoltarea sexuală este încetinită sau oprită la ambele sexe.

• Hipersecreţia de ACTH (boala Cushing) la copil asociază semnele obişnuite ale sindromului împreună cu oprirea creşterii în înălţime.

• Hipersecreţia de TSH intact, biologic activ (foarte rară) duce la hipertiroidie cu hipertrofie tiroidiană.

2. Sindromul neurologic, prin compresiunea structurilor nervoase învecinate: sindrom de chiasmă optică (hemianopsie bitemporală), leziunile nervilor cranieni din sinusul cavernos (III, IV, VI), hipertensiune intracraniană, rinoree cu lichid cefalorahidian, epilepsie temporală, tulburări hipotalamice ale reglării temperaturii, somnului, aportului alimentar, diabet insipid.

Diagnostic. Vizualizarea tumorii hipofizare şi stadializarea acesteia se fac cu ajutorul tomografiei computerizate sau RMN.

Testele diagnostice hormonale folosite pentru tumorile hipofizare:

• răspunsul GH la încărcarea cu glucoză (OGTT): normal scade sub 1 ng/ml; în acromegalie/gigantism nu scade sub această valoare sau creşte paradoxal. Valorile IGF-1 sunt crescute în tumorile secretante de GH, dar creşterea IGF-1 apare şi la unii adolescenţi normali;

• PRL serică: normal sub 20 ng/ml; hiperprolactinemie funcţională între 20-100 ng/ml; prolactinom peste 100 ng/ml (peste 200 ng/ml macroprolactinom);

• supresia cortizolemiei la dexametazonă 1 mg p.o. overnight la normal; în boala Cushing supresia cortizolemiei se face numai la doze mari de dexametazonă (8 mg/zi timp de 2 zile);

• tiroxina, triiodotironina şi TSH crescute în adenomul cu celule tireotrofe; în plus, TSH nu este inhibat de administrarea hormonilor tiroidieni.

Diagnosticul diferenţial al modificărilor de şa turcească pe radiografia craniană de profil se face cu: sindromul de şa turcească goală (diverticul meningian plin cu lichid cefalorahidian prolabat în interiorul şeii), anevrism de arteră carotidă internă, chisturi arahnoidiene sau dermoide, alte tumori (craniofaringiom, meningiom, gliom de nerv optic).

Complicaţii. Complicaţiile adenoamelor hipofizare sunt: neurooftalmice (până la cecitate prin atrofia nervului optic), hipopituitarism (prin afectarea hipofizei normale sau a tijei hipofizare sau a hipotalamusului), apoplexie hipofizară, metabolice (în hipersecreţia de GH şi ACTH).

Tratament. Se poate face prin: chimioterapie, radioterapie şi chirurgie.

Chimioterapia cu bromocriptină se foloseşte pentru prolactinom; dozele mici (5-15 mg/zi) au efect

antisecretor, iar cele mari (20-40 mg/zi) efect citonecrotic. Octreotidul (analog sintetic al somatostatinei) are efect antisecretor în acromegalie şi gigantism.

Radioterapia hipofizară convenţională supravoltată este cea mai folosită formă de radioterapie în prezent în tratamentul tumorilor hipofizare. Complicaţia principală a radioterapiei este insuficienţa hipofizară prin afectarea hipotalamusului şi, secundar, a hipofizei pe axa GH.

Chirurgia pe cale transsfenoidală este preferată pentru tumorile fără extensie supraselară; pentru celelalte abordul transfrontal este mai indicat.

Complicaţia cea mai frecventă a chirurgiei pe cale transfrontală este diabetul insipid postoperator, care poate fi tranzitor (secţiune proximal de hipofiză a tijei hipotalamohipofizare) sau definitiv (secţiune proximal de hipotalamus a tijei).

Diabetul insipid

Diabetul insipid este un sindrom clinic caracterizat prin poliurie-polidipsie, densitate urinară mult scăzută, datorate deficitului total/parţial de vasopresină (VP) – diabet insipid central (cranian) – sau lipsei acţiunii tisulare a VP – diabet insipid nefrogen (periferic).

TABELUL 19.XXV

CAUZELE DIABETULUI INSIPID CENTRAL LA COPIL (după Muglia L.J. et al: Pediatric Endocrinology, 1996)

Cauza	*Precizări*
1. Genetică	1. Transmitere autozomal dominantă: mutaţie în regiunea neurofizinei din precursorul VP 2. Sindromul Wolfram (DIDMOAD): mutaţie pe cromozomul 4
2. Traumatică şi vasculară	Fracturi de bază de craniu Sindrom Sheehan
3. Postoperator	Dezvoltare în 3 faze posibilă Mascare prin deficit cortizolic asociat
4. Defecte anatomice (de linie mediană) congenitale	Displazie septooptică cu agenezie de corp calos Sindrom Kabuki Holoprozencefalie Hipoplazie hipofizară familială cu tijă absentă
5. Neoplazii	Germinom, pinealom Craniofaringiom, gliom de nerv optic Leucemie mielocitară acută
6. Boli infiltrative, autoimune şi infecţioase	Histiocitoză X Hipofizită limfocitară Meningita bazei craniului: meningococ, criptococ, listeria, toxoplasmă, citomegalovirus
7. Idiopatică	10% la copii

În ambele cazuri clinica este dominată de poliurie, nicturie, polidipsie; deshidratarea este frecventă la nou-născuţi şi copii mici.

Laboratorul arată: diureză peste 2 l/zi, densitate urinară sub 1010 g/l, subizostenurie (osmolaritate urinară sub 300 mOsm/l), clearance-ul apei libere pozitiv.

Diagnosticul este confirmat cu ajutorul probei la deshidratare, iar forma centrală este deosebită de cea periferică prin testul la VP (pozitiv în cea centrală).

• **Diabetul insipid central.** Etiologia este prezentată în tabelul 19.XXV; formele idiopatice reprezintă un procent mult mai mic decât la adult (fig. 19.24). Tratamentul se adresează factorilor cauzali şi substituţiei hormonului antidiuretic (tabelul 19.XXVI).

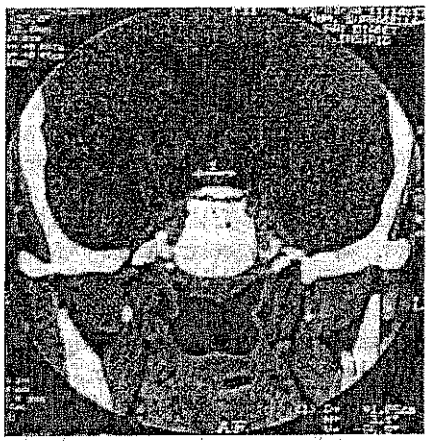
La copii nu se folosesc mulţi dintre agenţii farmacologici utilizaţi în diabetul insipid parţial sau în asociere cu VP la adult, şi anume: clorpropamidul datorită riscului de hipoglicemie, carbamazepina datorită toxicităţii, iar clofibratul datorită riscului de neoplazii.

• **Diabetul insipid nefrogen.** Etiologia diabetului insipid nefrogen la copil cuprinde mai frecvent ca la adult anomalii genetice ale receptorului V_2 sau ale aquaporinei 2, care au o severitate mai mare decât formele dobândite (tabelul 19.XXVII).

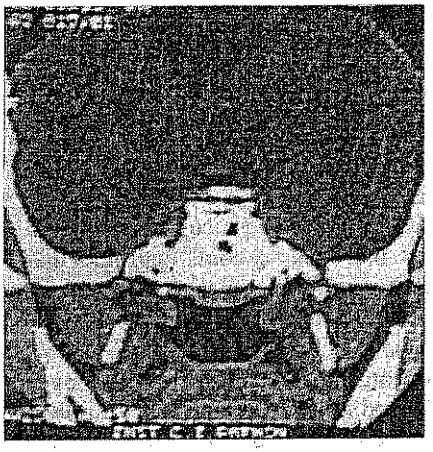
Tratamentul diabetului insipid nefrogen se face – atunci când este posibil – prin eliminarea cauzei (oprirea medicamentelor implicate, corectarea dislectrolitemiilor sau a obstrucţiei ureterale). Forma congenitală este însă greu de tratat; obiectivul principal este aportul suficient de calorii pentru creştere şi evitarea deshidratării (alimente cu raport între conţinutul caloric şi încărcătura osmotică mare). Dintre agenţii farmacologici se pot folosi diureticele tiazidice şi indometacinul.

Endocrinologia obezităţii la copil

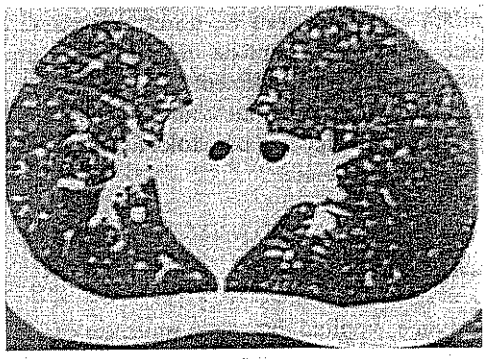
Obezitatea implică prezenţa unui exces de grăsime corporală, care se evaluează de obicei prin *indexul de masă corporală* (BMI – body mass index). Acesta reprezintă raportul între greutatea corporală şi pătratul înălţimii (kg/m^2). Se pot utiliza şi indicatori mai rafinaţi, care separă masa grasă de masa corporală slabă. Nu există valori bine standardizate ale



A



B



C

Fig. 19.24 – Sarcoidoză pulmonară şi hipotalamică, cu diabet insipid. Cazul D.I., băiat, 18 ani. A: Masă pseudotumorală în regiunea tijei hipofizare (marcată cu linie). B: Remisia masei pseudotumorale după 2 luni de corticoterapie. C: Tomografia computerizată pulmonară cu imagini caracteristice sarcoidozei.

TABELUL 19.XXVI

PRINCIPALII AGENŢI FOLOSIŢI ÎN TRATAMENTUL DIABETULUI INSIPID LA COPIL
(după Robinson A.G. et al: Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1997)

Agentul	*Precizări*
Apa (hidratarea)	Folosită mai ales la nou-născuţi şi post-operator, datorită riscului de hiponatremie
Vasopresina (VP)	Desamino-Arginin-VP: administrare intranazală, parenterală, orală Lizin-VP: administrare intranazală
Diureticele tiazidice	Cresc reabsorbţia proximală a Na, apei
Indometacina	Scade PGE_2 din medulara renală

TABELUL 19.XXVII

CAUZELE DIABETULUI INSIPID NEFROGEN
(după Muglia L.J. et al: Pediatric Endocrinology, 1996)

1. Genetice	
Diabetul insipid congenital X-linkat	Mutaţie inactivatoare a receptorului V_2 al VP
Diabetul insipid congenital autozomal recesiv	Mutaţia canalului pentru apă, aquaporină 2
2. Dobândite	
Medicamentos	Litiu, demeclociclină, meticilină, rifampicină
Diselectrolitemii	Hipercalcemia, hipopotasiemia
Altele	Polidipsia primară Obstrucţia ureterală, insuficienţa renală cronică, rinichiul polichistic, sindromul Sjögren, sicklemia

TABELUL 19.XXVIII

VALORILE INDEXULUI DE MASĂ CORPORALĂ CARE DEFINESC OBEZITATEA LA COPIL ŞI ADOLESCENT
(modificat după Himes J.D. et al, 1994)

Vârstă (ani)	*BMI (kg/m^2)*	
	Băieţi	*Fete*
10	23	23
12	24	26
14	27	28
16	29	29
18	30	30

BMI la copil. La 18 ani adolescentul este încadrat în standardele adultului, la care BMI > 25 kg/m^2 indică supraponderalitatea, iar BMI > 30 kg/m^2 – obezitatea (tabelul 19.XXVIII).

Tipuri de obezitate. Obezitatea *viscerală* corespunde în general aspectului de tip „măr" (central,

android), în care excesul de ţesut adipos este localizat predominant pe torace şi pe abdomen, iar obezitatea *subcutanată,* de tip „pară" (ginoid), are grăsime depusă pe coapse şi fese. Se evaluează uzual prin raportul între circumferinţa taliei şi a şoldului. La copil, ca şi la adult, obezitatea viscerală se corelează cu alterări ale homeostaziei glucoză – insulină (Arslanian S.A. In: Pediatric Endocrinology, 1996). De aceea, identificarea grăsimii viscerale în raport cu cea subcutanată se apreciază obiectiv prin tomografie computerizată.

Etiologie[1]. O multitudine de factori sunt implicaţi în determinarea obezităţii (fig. 19.25). Cel mai important la copil este considerat aportul alimentar exagerat şi în special excesul de grăsimi şi dulciuri din alimentaţie (mâncăruri de tip fast food, îngheţată ş.a.).

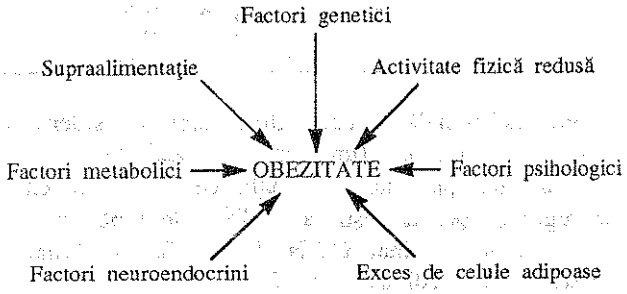


Fig. 19.25 – Factorii patogenici ai obezităţii.

Dacă aportul energetic (caloric) depăşeşte consumul de energie al organismului, se dezvoltă starea supraponderală şi apoi obezitatea.

În 1994 s-a descoperit gena obezităţii, care codifică leptina, la şoareci ob/ob. La om există o multitudine de gene care controlează apetitul şi metabolismul, asupra cărora acţionează o varietate de factori din mediu, cum ar fi disponibilitatea hranei, nivelul activităţii fizice, factori culturali şi psihologici. De exemplu, prevalenţa obezităţii la copii şi adolescenţi creşte proporţional cu numărul orelor de privit la televizor (Andersen R.E. et al, 1998).

Factorii metabolici implicaţi în determinarea obezităţii ar putea fi: alterarea activităţii unor enzime, a turnoverului proteinelor, viteza de desfăşurare a unor cicluri biochimice ş.a.

Numărul de celule adipoase poate creşte proporţional cu gradul şi durata obezităţii. Adipocitele sintetizează leptina, factor limitativ al obezităţii. Totuşi, sugarii supraponderali au risc de a deveni copii obezi de 2-3 ori mai mare decât sugarii normoponderali; dar aproape 80% dintre ei vor avea greutate normală în şcoala primară.

Există o reglare neuroendocrină pe termen scurt şi pe termen lung a greutăţii corporale. Reglarea pe termen scurt a apetitului este modulată prin semnale neuroumorale care implică tractul gastrointestinal (inclusiv pancreasul) şi sistemul nervos central.

Lezarea experimentală, la animale, a hipotalamusului ventromedial (considerat „centrul saţietăţii") determină hiperfagie şi obezitate, în timp ce hipotalamusul dorsolateral este considerat „centrul foamei"). Numeroşi hormoni şi neurotransmiţători de origine cerebrală sau/şi gastrointestinală acţionează, în condiţii experimentale, ca modulatori ai apetitului, dar rolul fiecăruia în fiziologia umană nu este clar (tabelul 19.XXIX).

TABELUL 19.XXIX

NEUROMODULATORI AI APETITULUI
(modificat după Kalra S.P., 1999)

Semnale orexigene (Foame/Aport alimentar)	*Semnale anorexigene (Saţietate/Anorexie)*
Neuropeptidul Y	Colecistokinina
Galanina	CRH
Opioide endogene (enkefalina, endorfina)	Neurotensina
	Glucagon-like peptide 1
Hormonul de concentrare a melaninei (MCH)	Melanocortina
	Peptidul transcripţiei reglate de cocaină şi amfetamină (CART)
Aminoacizi: glutamat, GABA	
Hipocretine/Orexine	Bombesina (GRP)
GHRH	Serotonina
	Dopamina
	Enterostatina

Unul dintre cei mai studiaţi neuromodulatori cerebrali este neuropeptidul Y (NPY), o proteină cu 36 aminoacizi, exprimat în neuronii nucleului arcuat din hipotalamus. NPY este un puternic stimulator al apetitului, sinteza sa fiind inhibată de insulină şi de leptină. Colecistokinina, ca şi alte peptide (inclusiv insulina), injectată intracranian la animale, determină saţietate.

Reglarea pe termen lung a apetitului se presupune a fi realizată de masa celulelor adipoase din organism. Dintre substanţele secretate de adipocit în sânge, leptina, o proteină cu 167 aminoacizi, are un rol esenţial în reglarea greutăţii corporale la animale (Zhang, 1994).

Leptina traversează bariera hematoencefalică şi se leagă de un receptor propriu la nivelul hipota-

[1] Vezi şi capitolul 6, „Obezitatea".

lamusului (nucleul arcuat, ventromedial şi dorsolateral) şi astfel scade sinteza de neuropeptid Y, provocând reducerea ingestiei de alimente şi creşterea consumului energetic. Aceasta s-a observat la şoarecii obezi ob/ob, la care gena pentru leptină a fost inactivată. Astfel, la aceşti şoareci (obezi, cu rezistenţă periferică la insulină), administrarea leptinei produce în final scădere în greutate şi normalizarea nivelelor plasmatice de cortizol, insulină şi glucoză.

Nivelul crescut de leptină inhibă sinteza de NPY şi creşte legarea MSH (hormonul melanocitostimulator) de receptorul MC4, inhibând astfel apetitul. În dieta hipocalorică leptina plasmatică scade, permiţând creşterea sintezei de NPY, cu stimularea apetitului (posibilă implicare şi a CRH). Corticosteroizii inhibă efectele leptinei şi potenţează efectele neuropeptidului Y (fig. 19.26).

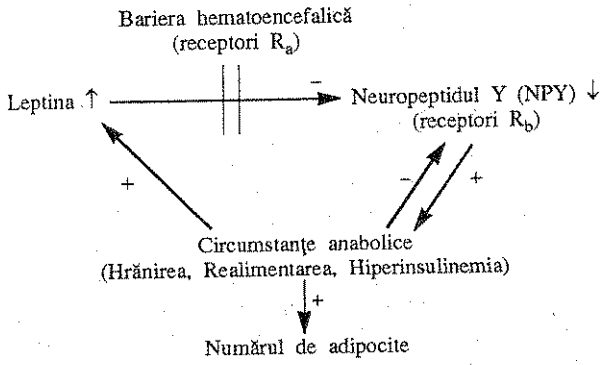


Fig. 19.26 – Reglarea hormonală pe termen lung a numărului/masei adipocitelor. Ra, Rb, receptori ai leptinei.

Nici unul din aceste efecte metabolice favorabile nu a fost demonstrat la om. Persoanele obeze au niveluri de leptină crescute, fiind, se pare, rezistente la acţiunea acesteia (posibil printr-un defect postreceptor sau la nivelul trecerii prin bariera hematoencefalică). Nivelurile plasmatice ale leptinei sunt influenţate de insulină şi inhibate de glucocorticoizi. Acţiunile leptinei au fost recent revizuite de Pi-Sunier et al (1999).

La majoritatea copiilor obezitatea este primară. Într-un număr restrâns de cazuri pot fi întâlnite obezităţi secundare în cadrul altor boli endocrine, genetice, cerebrale (hipotalamice) sau în afecţiuni ale aparatului locomotor care afectează activitatea fizică a copiilor şi determină obezitate (tabelul 19.XXX).

Craniofaringiomul poate fi asociat cu obezitate după operaţie sau radioterapie, chiar şi atunci când vederea şi activitatea fizică sunt normale, iar substituţia hormonală corectă. Unii autori consideră că sindromul Fröhlich (un caz cu obezitate masivă, statură mică, pubertate întârziată, cecitate şi un chist în regiunea şeii turceşti) ar fi fost, de fapt, un craniofaringiom (Kelnar C.J.H. In: Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics, 1998).

TABELUL 19.XXX

CONDIŢII PATOLOGICE CARE FAVORIZEAZĂ EXCESUL PONDERAL (OBEZITATEA SECUNDARĂ)
(modificat după Bray G.A.: Basic & Clinical Endocrinology, 1997)

Afecţiuni endocrine	**Sindroame genetice**
Sindrom Cushing (iatrogen sau endogen)	Laurence-Moon-Biedl
Deficit de GH	Prader-Willi
Insuficienţă hipofizară	Alte sindroame genetice
Hipogonadism hiper-/hipogonadotropic	
Hipotiroidism	
Pseudohipoparatiroidism	
Hiperinsulinism	
Craniofaringiom (uneori)	
Afecţiuni ale aparatului locomotor	**Afecţiuni hipotalamice**
Distrofie musculară	Tumori
Spina bifida	Infecţii (meningite, encefalite)
Paraplegii	Radioterapie
	Chirurgie
	Traumatisme

Obezitatea din sindromul Down sau alte sindroame genetice cu retard mental se poate datora atât defectelor genetice sau metabolice, cât şi lipsei de activitate fizică.

Sindromul Prader-Willi se caracterizează prin hipotonie, acromicrie, retard mental, obezitate severă, statură mică, hipoplazie genitală la băieţi (micropenis, criptorhidie bilaterală), pubertate întârziată, rezistenţă la insulină şi diabet zaharat. La aproximativ 50% din cazuri există anomalii ale cromozomului 15.

Sindromul Laurence-Moon-Biedl, transmis autozomal recesiv, asociază retard mental, obezitate severă, retinită pigmentară, polidactilie, creştere staturală redusă şi întârziere pubertară.

Clinică. Copiii cu obezitate primară, necomplicată, au o viteză de creştere accelerată, cu talie înaltă şi vârstă osoasă moderat avansată, dar statura finală rămâne normală, deoarece cartilajele de creştere se închid precoce (maturizare osoasă precoce). Aceasta s-ar datora, la ambele sexe, creşterii concentraţiei estrogenilor prin aromatizarea steroizilor

de către ţesutul adipos. Accelerarea creşterii liniare se observă în special în perioadele de supraalimentare, iar dieta strictă se asociază cu încetinirea creşterii.

Cauzele hipotalâmice, genetice şi unele dintre cele endocrine se asociază cu statură mică şi vârstă osoasă întârziată. În sindromul Cushing, creşterea este iniţial rapidă, dar statura finală rămâne mică (vezi capitolul „Tumori suprarenale").

Investigaţii endocrine. Nivelul leptinei este crescut la obezi. Alte consecinţe endocrine ale obezităţii (tabelul 19.XXXI) sunt numeroase. La rândul lor, ele vor întreţine mecanismele patogenice ale obezităţii primare.

TABELUL 19.XXXI

MODIFICĂRI ENDOCRINE ÎN OBEZITATE
(modificat după Flier J.: Williams Textbook of Endocrinology, 1998)

Pancreasul endocrin	**Tiroidă**	**Hipotalamus-hipofiză**
Insulină ↑ (rezistenţă la insulină)	receptori de T_3 ↓	GH ↓ (IGF-1 N)
Glucagon N/↑	T_3 N/↑ (conversie periferică $T_4 \rightarrow T_3$ ↑)	reglare anormală a vasopresinei
Polipeptid pancreatic ↓	T_4, TSH N	**Ovar**
	Testicul	Estradiol N/↑
Suprarenală	Testosteron total ↓ liber N	Estronă N/↑
Producţie cortizol ↑	Estradiol ↑	**Ţesut adipos**
Cortizol liber urinar N	Estronă ↑	conversie androgeni → estrogeni ↑
17-OHCS ↑		
Androgeni ↑ (la fete)		

În concluzie, sunt trei caracteristici fiziopatologice importante pentru practician:

a) Neuropeptidul Y este un stimulator de origine hipotalamică al apetitului, controlat (inhibat) prin feed-back de leptină.

b) Leptina, produsă de adipocit, este reglatorul rezervei de ţesut adipos, şi ea nu-şi va exercita acest rol la copilul obez datorită unor defecte la nivelul receptorilor din bariera hematoencefalică (receptorii R_a din plexurile coroide) şi al receptorilor din hipotalamus (receptorii R_b), ceea ce duce la o scăpare (escape) de sub controlul leptinei.

c) NPY favorizează hiperinsulinemia şi hipercortizolemia. Hiperinsulinemia, factor de creştere a numărului de adipocite, este o consecinţă a NPY vagal şi va creşte producţia de leptină la obez, fără a putea inhiba NPY. Hipercortizolismul, favorizat de NPY prin efect hipotalamohipofizar, amplifică efectele NPY şi le diminuează pe cele ale leptinei; adrenalectomia are efect invers, stimulează leptina şi blochează efectele NPY.

Complicaţii. Acestea sunt: boli cardiovasculare, hipertensiune arterială, diabet zaharat, hiperlipidemie, apnee în timpul somnului, afectări musculoscheletale, litiază biliară, unele cancere, şi apar de regulă la adulţi, depinzând de durata şi gradul obezităţii (30% dintre adulţii obezi provin din copii obezi) (vezi capitolul „Tulburări de nutriţie şi boli asociate").

Tratament. În obezitatea secundară se tratează boala de bază. În obezitatea primară, la copil, tratamentul ideal ar trebui să nu afecteze creşterea în înălţime şi să asigure controlul greutăţii corporale pe toată durata vieţii. Din păcate, un astfel de tratament nu există deocamdată. Studiile arată că 80% dintr-un grup de copii obezi care au slăbit ajung din nou la greutatea anterioară în decurs de 9 ani (Rosenbaum, 1997). De aceea, tratamentul obezităţii infantile trebuie să cuprindă:

Profilaxia stării supraponderale: la naştere, obezitatea nu poate fi prezisă. S-a observat o corelaţie între copilul supraponderal la vârsta de 3 ani şi existenţa obezităţii la adolescent şi adult. La vârsta de 12-17 ani, supraponderalitatea este prezentă la 10% din fete şi 6% din băieţi. În următoarele 3 decade, până la 75% din populaţie devine supraponderală (o treime din aceştia înainte de vârsta de 20 ani) (Bray G.A., 1999). De aceea, strategiile de prevenire a obezităţii trebuie să se adreseze copiilor şi adolescenţilor:

1. Vor fi depistaţi activ copiii supraponderali şi integraţi într-un sistem de urmărire medicală periodică.

2. Metode de educaţie nutriţională (definirea supraponderalului, principiile dietei) şi psihoterapie comportamentală a copiilor şi familiilor acestora (riscul unui copil, provenit din părinţi obezi, de a deveni un adult obez este mult mai mare).

Tratamentul şi profilaxia secundară au ca obiectiv menţinerea greutăţii reduse:

1. Dietă hipocalorică şi hipolipidică moderată la copiii fără complicaţii metabolice şi mai severă la cei cu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, toleranţă scăzută la glucoză.

2. Exerciţiu fizic zilnic (încurajarea jocurilor de exterior şi descurajarea privitului la televizor şi a jocurilor pe computer).

3. Modificarea comportamentului/stilului de viaţă, absolut necesară pentru menţinerea greutăţii reduse.

4. Terapia medicamentoasă nu este, în general, indicată la copiii mici, dar se indică la adolescenţi. Se pot utiliza anorexigene adrenergice (de tip dietilpropionă, mazindol). Un nou preparat combină mecanismele de acţiune adrenergice şi serotoninergice (sibutramin) (Sjostrom L.V., 1998). De curând s-a introdus în arsenalul terapeutic un inhibitor al lipazei pancreatice (Orlistat), care reduce absorbţia intestinală a grăsimilor, dar şi a vitaminelor liposolubile (Drent M.L., 1993). Se află în curs de investigare leptina, antagonişti ai receptorului pentru NPY şi ai receptorului pentru melanocortină (MSH), colecistokinina şi stimulatori ai acţiunii acesteia ş.a. (tabelul 19.XXXII). Inhibitorii recaptării serotoninei (fenfluramina, dexfenfluramina) au fost recent retraşi din uz, deoarece în asociere cu fentermina ridică riscul de apariţie a unor valvulopatii cardiace şi a hipertensiunii pulmonare (Connolly H.M. et al, 1997).

Terapia chirurgicală este utilizată doar în cazuri excepţionale la copii, datorită complicaţiilor asociate (diaree, deficit de vitamină D, osteomalacie, deficit de acid folic, litiază urinară, hiperuricemie, afectare hepatică). Dintre metodele folosite, amintim: by-passul jejunoileal, gastric, plicaturarea gastrică şi suturarea maxilarelor.

Prognostic. O scădere cu numai 5-10% a greutăţii corporale reduce semnificativ riscul complicaţiilor la vârsta adultă (Pi-Sunier F.X., 1993); o scădere cu 20% îmbunătăţeşte de lungă durată glicemia, hemoglobina glicozilată, ameliorează lipidele plasmatice şi hipertensiunea arterială, cu scăderea bolilor cardiovasculare, ceea ce, în cazul adulţilor cu diabet zaharat de tip II, reprezintă o scădere a mortalităţii cu 30-40%. Cea mai mică mortalitate la vârsta adultă este asociată cu BMI = 22 ± 2 kg/m^2.

Anorexia nervoasă, bulimia şi alte tulburări ale comportamentului alimentar[1]

Tulburările comportamentului alimentar, în special anorexia şi bulimia nervoasă, reprezintă pro-

TABELUL 19.XXXII

OPŢIUNI TERAPEUTICE ŞI PERSPECTIVE ÎN TERAPIA OBEZITĂŢII
(modificat după Rosenbaum M., 1997 şi Alemzadeh R., 1998)

Clasa de substanţe	*Substanţa*	*Acţiune*
Anorexigene centrale – adrenergice	Fentermina, fenmetrazina, fendimetrazina, dietilpropiona, mazindolul, fenilpropanolamina	Scad apetitul prin stimularea eliberării catecolaminelor din terminaţiile nervoase adrenergice
– serotoninergice	Fenfluramina[1] Dexfenfluramina[1]	Scad apetitul prin stimularea secreţiei şi inhibarea recaptării sinaptice a serotoninei
– adrenergice + serotoninergice	Sibutramin	Inhibă recaptarea noradrenalinei şi serotoninei
Inhibitori de lipază	Tetrahidrolipstatin (Orlistat)	Inhibă lipaza gastrointestinală, reduc absorbţia grăsimilor
În curs de investigare		
Analogi peptidici	Leptina	Factor de saţietate
	Antagonişti ai receptorului pentru neuropeptidul Y	Blochează acţiunea neuropeptidului Y, care este stimulator al apetitului
	Antagonişti ai receptorului pentru melanocortină	Implicaţi în reglarea apetitului
Substanţe active pe secreţia sau acţiunea insulinei	Metformin Diazoxid Octreotid	Creşte sensibilitatea la insulină, reduce apetitul Inhibă secreţia insulinei Inhibă secreţia insulinei
Termogenice	Agonişti selectivi ai receptorilor β_3-adrenergici (încă ineficienţi)	Stimulează cheltuielile energetice la nivelul ţesutului adipos brun (visceral)
Experimental		
Analogi peptidici	Colecistokinina	Stimulează saţietatea; s-a identificat recent butabindidul, un inhibitor al peptidazei colecistokinin-inactivatoare
Factori de transcripţie adipocitară (ATF)		Scăderea diferenţierii fibroblaştilor în adipocite prin acţiune la nivelul receptorului g_2 activat de proliferatorul peroxizomal
Factorul de necroză tumorală (TNF)		Interferă cu acţiunea insulinei şi ameliorează rezistenţa la insulină prin scăderea efectelor asupra muşchiului scheletic
Promotori specifici la nivelul genelor leptinei, receptorului pentru leptină şi neuropeptidului Y antisens		Cresc expresia factorilor de saţietate (de exemplu, leptina) sau scad expresia factorilor care stimulează apetitul (neuropeptidul Y)

[1] Recent retrase din uz pentru riscul cardiac, mai ales în asociere cu fentermina.

[1] Vezi şi capitolul 18, „Tulburări de alimentaţie psihosomatice".

bleme importante de sănătate în copilărie şi adolescenţă, afectând circa 1-10% din adolescente.

• **Anorexia nervosa.** Este un sindrom psihoneuroendocrin al comportamentului de alimentare, care asociază anorexia indusă psihologic cu o imagine alterată a propriului corp, ceea ce pune viaţa în pericol prin caşexie.

Prezintă 2 vârfuri de incidenţă: la 13-14 ani şi la 17-18 ani. Incidenţa variază în diverse grupuri populaţionale, fiind maximă la balerine (5-20%), dar destul de frecventă la vânzătoare tinere, liceene etc. Numai circa 5-10% din cazuri apar la băieţi.

Clinică. Pacientele sunt anorexice şi manifestă un interes crescut pentru alimentele sărace în calorii, evitându-le pe cele hipercalorice. Prezintă simptome fizice şi psihologice de starvare: caşexie, amenoree, diminuarea concentrării, diminuarea memoriei de scurtă durată, preocupare excesivă legată de alimentaţie, dureri abdominale, vărsături, constipaţie, frilozitate, hipotensiune arterială, tegumente uscate, pilozitate de tip lanugo, bradicardie, sufluri cardiace, edeme, peteşii. Dintre pacientele cu anorexie, 30-50% au simptome de bulimie asociate, care apar de obicei în primele 18 luni de la debutul anorexiei, dar pot preceda instalarea acesteia (Kaplan H.I., 1998).

Deseori, simptomele gastrointestinale sunt consecinţa abuzului de laxative sau a vărsăturii provocate şi se asociază cu probleme dentare, hipertrofie parotidiană, cu hiperamilazemie de origine salivară, hipokaliemie, evacuare gastrică întârziată a alimentelor solide.

Investigaţii. Modificările endocrine din anorexia nervosa sunt variate (tabelul 19.XXXIII).

Deficitul de gonadotropi, cu răspuns diminuat la GnRH, determină insuficienţă gonadică, cu pubertate întârziată şi statură mică, sau amenoree secundară.

Scăderea hormonilor tiroidieni, în special a T_3, prin scăderea conversiei periferice $T_4 \rightarrow T_3$, reprezintă probabil un mecanism adaptativ de conservare a energiei.

Scăderea vitezei de creştere se datorează nu atât deficitului de GH (care este doar iniţial şi tranzitor), ci unei rezistenţe la GH: GH plasmatic este normal sau crescut, dar cu IGF scăzute, la pacienţii la care boala evoluează de mai mult timp.

Cortizolul plasmatic este crescut, în general cu păstrarea ritmului circadian normal al secreţiei, dar

TABELUL 19.XXXIII

MODIFICĂRI ENDOCRINE ÎN ANOREXIA ŞI BULIMIA NERVOSA
(modificat după Flier J.S. et al: Williams Textbook of Endocrinology, 1998)

Glandă endocrină	*Anorexia nervosa*	*Bulimia nervosa*
Hipotalamus	LH ↓ (răspuns scăzut la GnRH)	LH N/↓ (răspuns ↑ la GnRH)
Hipofiză	FSH ↓ GH N/↑ IGF-1 ↓ TSH, ACTH N Reglare anormală a vasopresinei	FSH N/↓ GH N/↑ IGF-1 ↓ TSH, ACTH N ?
Tiroidă	T_4 ↓ T_3 ↓ RT_3 ↑	T_3 N/↓
Suprarenală	Cortizol N/↑ Cortizol liber urinar ↑ Supresie anormală la dexametazonă DHEAs ↓	Cortizol N/↑ Cortizol liber urinar N Supresie anormală la dexametazonă
Ovar	Estradiol ↓ Estronă ↓ Progesteron ↓	Estradiol N/↓ Estronă N/↓ Progesteron N/↓
Testicul	Testosteron ↓	
Pancreas endocrin	Insulină ↓ (nu creşte după OGTT)	

cu alterarea supresibilităţii la dexametazonă. Răspunsul ACTH la administrarea de CRH exogen este diminuat, iar nivelul CRH din lichidul cerebrospinal este ridicat, sugerând un defect la nivel hipotalamic ce ar determina hipersecreţia de CRH.

Alterarea toleranţei la glucoză apare frecvent şi se corectează după realimentare. Glicemia şi insulinemia bazală sunt scăzute, secreţia de insulină este redusă, iar sensibilitatea la insulină este normală. Mai pot apărea: hipercolesterolemie uşoară, exces de beta-caroten plasmatic.

Diagnostic pozitiv *(după DSM-IV. Kaplan H.I., 1998).* Se face pe baza următoarelor criterii:

– refuzul de a menţine greutatea corporală deasupra valorii minime corespunzătoare vârstei şi înălţimii (greutate sub 85% din cea normală);

– BMI < 17,5 kg/m^2 (criteriu valabil doar pentru fete > 18 ani);

– frică intensă de a nu se îngrăşa, chiar atunci când este subponderală;

– alterarea imaginii corporale (se simte grasă sau crede că o anumită parte a corpului este „prea grasă", chiar în condiţii de emaciere;
– amenoree la fete.

Se descriu două tipuri specifice de anorexia nervosa:
– restrictiv: persoana nu prezintă regulat episoade de alimentare compulsivă asociate sau nu cu manevre compensatorii;
– compulsiv: prezintă regulat episoade de alimentare compulsivă (binge eating) sau/şi manevre compensatorii de eliminare a alimentelor ingerate (de exemplu, vărsături autoinduse, abuz de laxative, diuretice, efort fizic exagerat).

Diagnosticul diferenţial trebuie să considere: boala Crohn, esofagita, gastrita, ulcerul gastric sau duodenal, tulburări de motilitate intestinală, pancreatita, colecistita, neoplazii.

Complicaţii. Sunt prezentate în tabelul 19.XXXIV.

TABELUL 19.XXXIV

COMPLICAŢIILE MEDICALE ALE TULBURĂRILOR DE COMPORTAMENT ALIMENTAR
(modificat după Hoare P. et al: Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics, 1998)

1. Osteopenie/osteoporoză (datorită deficitului estrogenic)
2. Diminuarea creşterii staturale
3. Atrofie cerebrală cu dilatare ventriculară
4. Complicaţii cardiace:
   – Tahiaritmii ventriculare (! Hipokaliemie, interval QT prelungit)
   – Disfuncţie sistolică şi diastolică
   – Insuficienţă cardiacă congestivă
   – Prolaps de valvă mitrală
   – Cardiomiopatie (prin consum excesiv de ipeca – vomitiv)
   – Risc crescut de moarte subită
5. Complicaţii determinate de vărsăturile provocate repetat:
   – Ruptură esofagiană/gastrică (chiar după reluarea alimentării)
   – Hipotensiune arterială
   – Alcaloză hipocloremică
   – Aspiraţie pulmonară
6. Supresia măduvei osoase (anemie, leucopenie, trombocitopenie cu echimoze spontane)
7. Rezistenţă scăzută la infecţii
8. Avitaminoze (cu afectarea pielii, părului, neuropatie senzitivă periferică)
9. Hipoalbuminemie (cu edeme gambiere)
10. Hipoglicemie
11. Deshidratare cu hiperuremie şi hipercreatininemie

• **Bulimia nervosa.** Ca şi anorexia, este o boală mai frecventă la fete, mai ales la adolescente (1-20%). Se estimează că 30-80% dintre pacientele cu bulimie au suferit în trecut de anorexia nervosa.

Clinică. Criteriile de diagnostic apar în DSM-IV (Kaplan H.I., 1998) (vezi capitolul „Psihologia şi psihiatria copilului şi adolescentului"):
– Preocupare exagerată pentru mâncare, cu pusee de supraalimentare exagerată (compulsivă) şi senzaţia de pierdere a controlului asupra comportamentului alimentar în timpul acestor pusee (minimum 2 episoade pe săptămână, timp de minimum 3 luni).
– Teama fobică de a nu se îngrăşa.
– Dezvoltarea unor tehnici de contracarare a perioadelor de supraalimentare (vărsături provocate, abuz de laxative, efort fizic exagerat, dietă hipocalorică exagerată sau post alimentar).
– Autoevaluarea este influenţată de forma corpului şi greutate.
– Tulburarea nu apare numai în timpul episoadelor de anorexia nervosa.

Se descriu două tipuri specifice:
– purgativ (utilizează curent autoinducerea vărsăturilor sau laxative, diuretice);
– nonpurgativ (utilizează alte metode de scădere în greutate, de exemplu efortul fizic, postul alimentar).

Există numeroase persoane care nu îndeplinesc toate criteriile de diagnostic, dar care au tulburări nespecifice ale comportamentului alimentar (79% dintre fetele de liceu au perioade de supraalimentare în puseu) (Arslanian, 1996).

Afecţiunea este deseori cronică şi se asociază cu anxietate, iritabilitate, depresie, de multe ori cu negarea bolii. Ocazional pot apărea tulburări de ciclu menstrual, chiar dacă pacientele au greutatea corporală normală. Vărsăturile repetate pot provoca aceleaşi complicaţii ca în cazul anorexiei (vezi tabelul 19.XXXIV).

Etiopatogenia anorexiei şi a bulimiei. Este neuroendocrină, dar mecanismele intime sunt incerte. Ca factori cauzali interferă factori genetici, familiali, socioculturali.

Evoluţie. În general pacientele neagă existenţa bolii şi nu doresc să respecte tratamentul, de aceea apar des recăderi. Netratată, boala evoluează lent spre agravare şi deces.

Tratament. Obiectivele sunt restabilirea masei corporale normale (cel puţin 80-85% din greutatea ideală), înlăturarea motivaţiei comportamentale negative. Mijloacele sunt: psihoterapie cognitiv-comportamentală, psihanaliză, terapie nutriţională, farmacoterapie (antidepresive, ciproheptadină).

Până la 30% dintre pacientele cu forme severe de anorexie nu-şi reiau ciclul menstrual şi vor necesita terapie de substituţie estroprogestativă pentru prevenirea osteoporozei premature.

Pacientele cu forme incipiente sau uşoare de anorexie (cu greutate peste 75% din greutatea ideală) sunt tratate în ambulator, cele cu forme severe (sub 75% din greutatea ideală) necesită spitalizare într-un serviciu de psihiatrie (2-6 luni).

Scopul terapiei este stabilizarea pacientei şi creşterea greutăţii la 80-85% din greutatea ideală. În cazul spitalizării, se administrează o dietă cu 1 500-2 000 calorii/zi, în 6 mese. Se cântăresc pacientele zilnic, se măsoară ingestia şi excreţia fluidelor, eventual electroliţii sanguini. Pacientele necesită urmărire de lungă durată, deoarece recăderile sunt frecvente.

În cazul bulimiei, terapia psihiatrică este principală; în unele cazuri (la adolescente peste 16-17 ani) se pot asocia medicamente anorexigene centrale (de tip sibutramin, Orlistat).

Prognostic. Cu tratament, aproximativ 50% îşi revin complet, 25% îşi îmbunătăţesc starea, iar 20-25% rămân cu handicap sever şi evoluţie cronică. Mortalitatea este de circa 10%, prin infecţii, hipotermie, hipoglicemie, aritmii cardiace.

Menometroragii juvenile

Menstra este o sângerare uterină periodică, fiziologică, ce apare de la pubertate (menarha) şi durează până la menopauză. Ciclul menstrual reprezintă intervalul cuprins între prima zi a unei menstre şi prima zi a menstrei următoare. În mod normal menstra apare la intervale regulate de 24-35 zile, durează în medie 3-6 zile (peste 7 zile este considerat anormal), cu o pierdere de sânge menstrual de aproximativ 30 ml (peste 80 ml = anormal).

Hemoragiile uterine excesive pot fi: *menoragii:* sângerările menstruale excesive, care apar la intervale regulate, *metroragii:* cele care apar la intervale neregulate. Uneori hemoragia menstruală este prelungită (peste 10 zile) şi este numită generic *menometroragie*. Aceste sângerări anormale sunt asociate de regulă cu cicluri anovulatorii sau, mai rar, de cicluri ovariene ovulatorii. Pot fi provocate şi iatrogen.

Hemoragiile uterine disfuncţionale (HUD) reprezintă sângerări uterine excesive, prelungite, neregulate, nelegate de afecţiuni organice.

• **Hemoragii uterine anormale asociate cu cicluri ovulatorii.** În ciclurile în care are loc ovulaţia, dovadă a unei funcţii ovariene normale, menstra este predictibilă, regulată, de obicei în jurul celei de a 28-a zi a ciclului. Poate fi însoţită de dismenoree (dureri menstruale) sau de sindrom premenstrual.

Sângerările uterovaginale anormale ca durată, volum sau moment al apariţiei, mai ales cele care apar între două perioade menstruale normale, se datorează unor cauze organice (vezi tabelul 19.XXXV). Acestea sunt rare la copii şi adolescenţi (Garden A. In: Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics, 1998).

• **Hemoragii uterine anormale asociate cu cicluri anovulatorii.** Lipsa ovulaţiei determină o insuficienţă progesteronică, expunerea prelungită a endometrului numai la estrogeni producând hiperplazia acestuia. Lipsa corpului galben (cu o durată de viaţă fixă) determină ruperea neregulată a endometrului (atât în timp, cât şi pe suprafaţa uterului), cu apariţia sângerărilor neregulate şi prelungite. Endometrul proliferează marcat neuniform şi se reepitelizează incomplet între episoadele hemoragice. Acest mecanism este responsabil de hemoragiile uterine disfuncţionale ce apar în mod normal la extremele vieţii reproductive (imediat după menarhă, la adolescenţă sau în premenopauză).

Diagnosticul de hemoragie uterină disfuncţională presupune, în general, excluderea cauzelor patologice organice (tabelul 19.XXXV).

TABELUL 19.XXXV

ETIOLOGIA HEMORAGIILOR UTERINE ANORMALE (modificat după Carr B.R. In: Williams Textbook of Endocrinology, 1998)

Disfuncţionale (HUD), secundare anovulaţiei	**Fiziologic**: Postmenarhă, premenopauză **Patologic**: Hipogonadism hipogonadotrop tranzitor Efort fizic excesiv (balerine, sportive de performanţă) Stres (eleve, studente în perioadă de examene) Anorexie nervoasa, malnutriţie
Organice (ovulaţia poate fi prezentă)	Sindromul ovarului polichistic Tumori ovariene sau suprarenale Boala inflamatorie pelvină Endometrioza Tumori/inflamaţii uterine sau de tract genital Boli endocrine (disfuncţii tiroidiene, adrenale, hiperprolactinemie) Boli sistemice cronice Coagulopatii (boala von Willebrand ş.a.)
Iatrogene	Estrogeni (neasociaţi cu progestative) Progestative (mini-pill, implant)

• **Hemoragii uterine disfuncţionale postmenarhă.** Reprezintă cea mai frecventă cauză de HUD la fetiţe. Primele cicluri postmenarhă sunt de regulă anovulatorii, datorită incompletei maturizări a axului hipotalamohipofizoovarian (lipsa feed-back-ului pozitiv al estrogenilor asupra hipofizei, necesar pentru declanşarea vârfului secretor al LH ce determină ovulaţia).

• **Sindromul ovarului polichistic.** Se caracterizează prin hirsutism, tulburări menstruale (HUD, oligomenoree, amenoree), uneori obezitate, multiple chisturi ovariene şi un sindrom hormonal hiperandrogenic. Se datorează unei tulburări a feed-back-ului exercitat de hormonii sexuali la nivel hipotalamohipofizar, rezultând în secreţie crescută de LH, hiperandrogenism (prin stimularea stromei ovariene de către LH), anovulaţie, infertilitate (cauza exactă care determină aceste modificări este încă incomplet elucidată). Unele cazuri asociază rezistenţă periferică la insulină. Echografia ovariană descrie, de regulă, multiple chisturi ovariene. Determinările hormonale arată: raport LH/FSH > 3, testosteron plasmatic crescut, uneori uşoară hiperprolactinemie.

Diagnosticul menometroragiilor uterine. Aprecierea unei sângerări menstruale ca excesivă este uneori dificilă, datorită lipsei de experienţă a pacientelor şi inerentelor comparaţii cu ciclurile menstruale ale mamei. Totuşi, apariţia anemiei este un semn sugestiv.

În general, la fetele tinere, cauzele organice de menometroragii sunt rare şi nu necesită excludere la prima prezentare. Excepţie fac sângerările neregulate asociate cu hirsutism, care necesită evaluare pentru stabilirea diagnosticului (vezi capitolul „Hirsutismul").

Tratament:

– *Hemoragii menstruale regulate (menoragii). Obiective:* înlăturarea factorilor favorizanţi de tip inflamator sau a tulburărilor de coagulare, ca şi corecţia dismenoreei. *Mijloace:* antiinflamatorii nesteroidiene (AINS, inhibitori de prostaglandin sintetază): indometacin sau diclofenac 25 mg de 3 ori/zi p.o. sau supozitoare, 50 mg × 2/zi, în perioada sângerării. Efect de reducere a fluxului menstrual, efect antiinflamator pentru infecţii asociate şi efect de înlăturare a dismenoreei; agenţi hemostatici (se pot asocia cu AINS): etamsilat 500 mg i.m. de 4 ori/zi, acid tranexamic 1-1,5 g de 3-4 ori/zi i.m. sau măsuri specifice de refacere a mecanismelor de coagulare şi hemostază (Garden A. In: Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics, 1998).

– *Hemoragii uterine neregulate (menometroragii)* (fig. 19.27). *Obiective:* a) înlăturarea endometrului hiperplaziat neuniform şi reinstalarea sinergiei desprinderii acestuia la menstră; b) inducerea ovulaţiei lunare, cu ritm circatrigintan.

• Forme uşoare: pentru prevenirea recurenţei – *progestative de sinteză* (medroxiprogesteron acetat

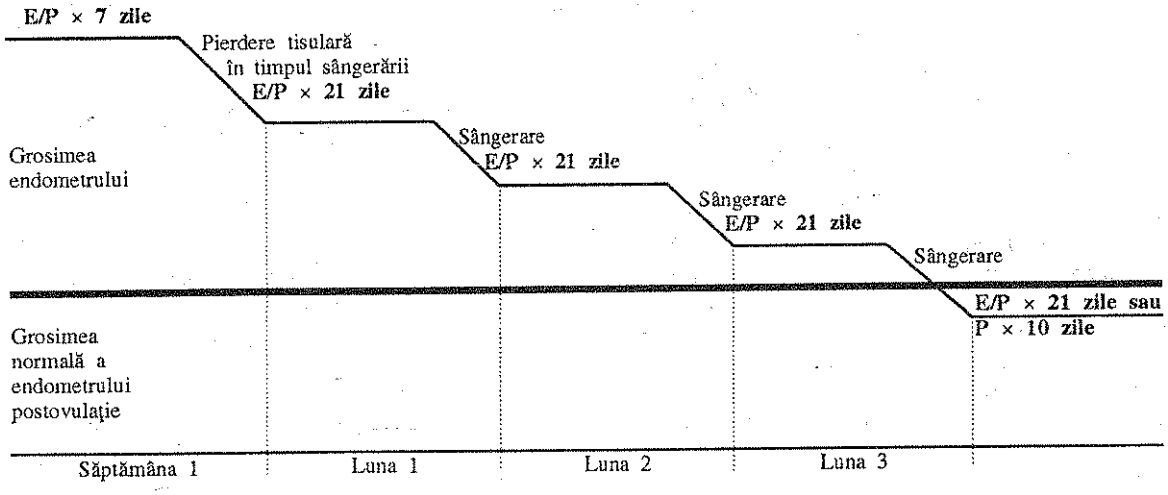


Fig. 19.27 – Tratamentul în menometroragii şi corecţia modificărilor endometriale (după Speroff L.: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 1994). E/P, combinaţie estroprogestativă. P, progestativ.

10 mg, linestrenol 5 mg, didrogesteron 10 mg) 1-2 comprimate/zi, timp de 7-10 zile, urmate de apariţia unei sângerări de deprivare. Ulterior se administrează, timp de 3-6 luni, câte 7-12 zile/lună – din ziua a 14-a (18) până în ziua a 25-a a ciclului, prima zi a ciclului menstrual fiind prima zi de sângerare.

• Forme medii-severe: *estrogeni asociaţi cu progestative de sinteză*, de tipul pilulelor anticoncepţionale orale (2 comprimate/zi), iniţial 5-7 zile, urmate de o menstră de privare; ulterior 1-2 comprimate/zi, 21 zile, urmate de menstra de privare, tratament ciclic urmat primele 3 luni, până când grosimea endometrului revine la normal (vezi fig. 19.27). După oprirea menometroragiilor, tratamentul se menţine ciclic, timp de câteva luni, cu derivaţi de progesteron în a 2-a jumătate a ciclului (de exemplu, didrogesteron, 10 mg/zi, zilele 18-24 ale ciclului) (Speroff L., 1994).

• Forme foarte severe: *estrogeni injectabili* (estradiol 2,5 mg i.m.), până la oprirea sângerării (Rosenfield R.L. In: Pediatric Endocrinology, 1996). Apoi estroprogestative la 6 ore, 3-4 zile, cu oprire pentru a permite prima menstră de privare. Din ziua a 3-a se reiau anticoncepţionalele, 1 comprimat la 12 ore, 21 zile; apoi o nouă menstră de privare; din ziua a 3-a anticoncepţionale, 1 comprimat/zi, de regulă în cicluri lunare, timp de 3 luni. Dacă menometroragiile sunt controlate, se trece la tratament cu analogi de progesteron în a doua jumătate a ciclului (vezi forma uşoară).

Când hemoragia nu poate fi oprită cu tratament medical (cazuri excepţionale), se efectuează curetaj hemostatic al cavităţii uterine, după care se începe terapia cu estroprogestative, urmată câteva luni. În toate cazurile cu anovulaţie (care reprezintă majoritatea), după corectarea menometroragiilor severe sau moderate, se recomandă un tratament fiziopatologic de inducere a ovulaţiei (de exemplu, cu clomifen). În sindromul ovarului polichistic, tratamentul poate asocia şi un antiandrogenic, de tipul ciproteron acetat, 50-100 mg/zi p.o, în zilele 5-10 ale ciclului menstrual.

Bolile tiroidei

Hipotiroidismul (mixedemul) congenital şi juvenil

Definiţii. Hipotiroidismul reprezintă manifestările scăderii concentraţiei sau efectului hormonilor tiroidieni la nivelul receptorilor tisulari. Mixedemul reprezintă forma severă de hipotiroidism, însoţită de infiltrarea ţesuturilor cu glicozaminoglicani.

Hipotiroidismul la copil întârzie dezvoltarea psihomotorie şi creşterea liniară, cu atât mai sever cu cât vârsta de debut este mai mică. De aceea, diagnosticul şi tratamentul precoce sunt o prioritate.

Clasificare. După criteriul vârstei de debut se disting hipotiroidismul congenital şi cel dobândit (juvenil). După mecanismul patogenic, hipotiroidismul este: primar (prin leziune tiroidiană) şi secundar (prin leziune hipotalamohipofizară). Tabelul 19.XXXVI clasifică hipotiroidismul copilului în funcţie de aceste criterii şi de hipertrofia tiroidiană („guşa").

TABELUL 19.XXXVI

CLASIFICAREA HIPOTIROIDISMULUI COPILULUI ŞI NOU-NĂSCUTULUI
(după Coculescu M. et al: Endocrinologie clinică, 1998)

	Hipotiroidism congenital	*Hipotiroidism dobândit*
Hipotiroidism primar fără guşă	Disgenezie tiroidiană	Iatrogenă (chirurgicală sau medicamentoasă)
Hipotiroidism primar cu guşă	Dishormonogeneză tiroidiană	Tiroidita Hashimoto Carenţa endemică de iod Expunere la goitrogene Sindromul de rezistenţă la hormoni tiroidieni
Hipotiroidism secundar (fără guşă)	Hipotalamohipofizar (deficit congenital TRH/TSH)	Chirurgie/radioterapie hipofizară sau boli hipotalamohipofizare

• **Hipotiroidismul congenital** apare la nou-născut.

Etiopatogenie. Există 3 mecanisme etiopatogenice principale: disgenezia tiroidiană, dishormonogeneza tiroidiană şi insuficienţa hipofizară.

1. Disgenezia tiroidiană este cel mai frecvent, cu o prevalenţă la naştere între 1/3 500 şi 1/4 500. Predomină la sexul feminin. De regulă este sporadică şi idiopatică; incidenţa este totuşi crescută la copiii cu sindrom Down; cauzele sunt neclarificate. Nu s-au demonstrat corelaţii cu funcţia tiroidiană maternă, tratamentul cu tiroxină sau statusul autoimun. Variantele sunt: aplazia, hipoplazia sau agenezia ţesutului tiroidian. La 50% din pacienţi persistă o cantitate

de ţesut tiroidian funcţional, de aceea spectrul clinic al severităţii hipotiroidiei este variabil.

2. Dishormonogeneza tiroidiană reprezintă defectele înnăscute ale biosintezei hormonilor tiroidieni, transmise pe cale autozomal recesivă. Prevalenţa este de 1 la 40 000 naşteri. Reprezintă 10% din hipotiroidiile diagnosticate prin screening şi a doua cauză de hipotiroidism congenital. Cele două sexe sunt afectate în mod egal. Prezenţa guşii la naştere este înalt sugestivă pentru diagnostic, dar apariţia ei poate întârzia luni sau chiar ani. Hipofuncţia tiroidiană, de severitate variabilă este în general mai puţin severă ca în grupul cu disgenezie tiroidiană.

Defectele pot fi localizate la fiecare etapă a sintezei hormonilor tiroidieni şi sunt prezentate în tabelul 19.XXXVII.

TABELUL 19.XXXVII

DEFECTE ALE BIOSINTEZEI HORMONILOR TIROIDIENI (după Kelnar C.: Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics, 1998)

1. Scăderea responsivităţii la TSH
2. Scăderea captării iodului
3. Deficit de organificare a iodului[1]
4. Deficit de cuplare a iodotirozinelor şi deiodinare
5. Defecte ale sintezei, depozitării sau eliberării tireoglobulinei

[1] Frecvenţă maximă.

Scăderea captării iodului duce la hipertrofie tiroidiană şi se manifestă prin reducerea până la absenţă a radioiodocaptării la nivelul tiroidei, glandelor salivare şi mucoasei gastrice. Deficitul de organificare a iodului are 2 mecanisme: deficitul de peroxidază şi alt defect încă neelucidat asociat cu hipoacuzie la sunete înalte sau completă, constituind sindromul Pendred. Sindromul Pendred are o prevalenţă de 2 la 100 000 copii de vârstă şcolară. Ambele anomalii se însoţesc de scăderea rapidă a radioiodocaptării tiroidiene după administrare de tiocianaţi sau perclorat, care reprezintă un test de diagnostic. Defectele de cuplare şi deiodinare duc la creşterea eliberării MIT şi DIT din tiroidă şi în urină şi creşterea excreţiei urinare de iod.

3. Hipotiroidismul congenital hipotalamohipofizar (secundar sau terţiar) poate fi familial sau sporadic, izolat sau asociat cu alte deficienţe hipotalamohipofizare şi defecte anatomice hipofizare. Prevalenţa este de 1 la 100 000 naşteri, iar diagnosticul poate fi omis cu ocazia screening-ului pentru hipotiroidie pe baza TSH (calibrarea se face în scopul identificării cazurilor cu TSH crescut). Diagnosticul este însă facilitat prin prezenţa unor alte manifestări: dismorfisme, micropenis, hipoglicemie. Hipotiroidia este în general uşoară şi tratamentul poate să nu fie necesar timp de câteva luni.

Clinică şi laborator. În primele săptămâni de viaţă simptomatologia lipseşte sau este nespecifică, doar 5% din nou-născuţi fiind diagnosticaţi înaintea screening-ului. Pe de altă parte, nici un program de screening nu este perfect, suspiciunea clinică păstrându-şi utilitatea. Astfel, nou-născutul cu hipotiroidism congenital prezintă hernie ombilicală, fontanelă posterioară lărgită, cianoză periferică, edeme, icter prelungit, plânge şi mănâncă puţin, este somnolent, constipat. Semne mai specifice sunt: facies aspru, macroglosie, ţipăt răguşit, tegumente uscate şi implantare joasă a pilozităţii capilare, dar acestea sunt evidente mai târziu (fig. 19.28).

Grupul hipotiroidismelor prin disgenezii şi dishormonogeneză tiroidiană asociază un nivel seric al T_4 (şi T_4 liber) scăzut sau la limita inferioară a normalului şi TSH crescut. Hipotiroidismul prin deficit de TRH sau TSH asociază T_4 seric scăzut cu TSH normal (dar inactiv biologic) sau scăzut.

Screening-ul hipotiroidismului congenital se face prin determinarea imunometrică a unui TSH crescut şi T_4 scăzut din picătura uscată de sânge. Nici unul dintre cele 2 teste nu are sensibilitate şi specificitate de 100%. Când este folosită determinarea TSH, 10% din nou-născuţii cu hipotiroidism congenital nu sunt diagnosticaţi. O parte din aceştia au hipotiroidism hipotalamohipofizar. Când se foloseşte valoarea T_4, trebuie avut în vedere că 20% din nou-născuţii cu hipotiroidism congenital au T_4 în spectrul normal, doar că la limita inferioară. Astfel, se foloseşte ca prag a 10-a percentilă din valoarea considerată normală pentru T_4, iar ceea ce se află sub acest prag necesită asocierea dozării TSH.

Toate rezultatele anormale ale screening-ului trebuie confirmate înaintea deciziei de terapie de lungă durată, dar tratamentul cu tiroxină se începe în timp ce rezultatele definitive sunt încă în lucru. În cazul rezultatelor normale, se reevaluează nou-născutul din punct de vedere al funcţiei tiroidiene.

Diagnostic pozitiv. Se face pe baza valorilor TSH şi ale T_4 total sau liber, repetate după testul de screening sugestiv de hipotiroidism congenital, asociate sau nu cu trăsături clinice de hipotiroidism la nou-născut.

A

B

Fig. 19.28 – Mixedem congenital. A: Mixedem congenital la nou-născut. B: Mixedem congenital depistat la naştere prin Programul naţional de screening neonatal al hipotiroidismului, tratat cu doze adecvate de levotiroxină (cazul P.C., băiat, 10 ani, talie 136 cm, greutate 32 kg).

Vizualizarea tiroidei pentru a stabili prezenţa sau absenţa guşii şi a ţesutului tiroidian se poate face prin echografie sau scintigramă. Echografia tiroidiană indică prezenţa ţesutului tiroidian, dacă acesta este în poziţie normală. Dacă este absent, T_3 normal, iar T_4 scăzut, este vorba probabil de ţesut tiroidian ectopic, evidenţiabil scintigrafic. Scintigrama cu ^{99m}Tc-pertehnetat sau iodură de sodiu legată cu ^{123}I (ultimul având avantajul timpului de înjumătăţire mai mic şi concentrării mai bune la nivel tiroidian) nu mai este recomandată de rutină la nou-născutul hipotiroidian. Rezultatele sunt nesigure, mai ales datorită contaminării cu anticorpi materni blocanţi sau iod.

După administrarea ^{123}I majoritatea defectelor dishormonogenetice (altele decât de captare a iodului) arată captare înaltă sau normală a izotopului şi tiroidă cu poziţie şi anatomie normale. În cea mai frecventă formă de dishormonogeneză (deficitul de peroxidază) iodura radioactivă este eliberată în proporţie de 60-70% de la nivelul tiroidei la o oră după administrarea percloratului (care blochează intrarea consecutivă a iodului). Dacă organificarea este normală, sub 5-10% este eliberată în decurs de o oră.

Diagnosticul diferenţial se face în primul rând cu hipotiroidismul fiziologic tranzitoriu al nou-născutului, care reprezintă hipotiroidismul apărut la o parte din nou-născuţi în primele 1-2 săptămâni de viaţă extrauterină, ulterior remis spontan. Prevalenţa acestuia este mai mare în regiunile geografice deficitare în iod şi în condiţiile naşterii premature. În zonele geografice fără deficit de iod cauza o reprezintă goitrogenele şi autoanticorpii materni blocanţi ai TSH-ului transmişi transplacentar. Valorile T_4 seric sunt scăzute în cazul nou-născuţilor la termen, dar în limite normale pentru prematuri, iar cele ale TSH crescute. Ioduria este scăzută în caz de asociere a deficitului geografic de iod. Poate persista până la 2-3 luni. Necesită tratament substitutiv dacă persistă peste 2 săptămâni. Durata medie a tratamentului este de 2 luni (Fisher D.A., 1996). În cazul asocierii deficitului de iod, suplimentarea acestuia este necesară.

Tratament. Vezi mai departe în cadrul aceluiaşi capitol.

Prognostic. Depinde de deficitele dezvoltării neurologice şi intelectuale, care apar dacă substituţia nu se începe în primele săptămâni de viaţă. Întârzierea tratamentului peste 3 luni de la naştere are consecinţe serioase în acest domeniu, cu scăderea coeficientului de inteligenţă sub 70 (Klein A.H., 1972). Spre deosebire de această situaţie, copiii care beneficiază

de tratament în primele 4 săptămâni de viaţă nu prezintă diferenţe semnificative faţă de control la vârsta de 2 ani. Totuşi, pot exista deficienţe subtile în performanţele auditive şi de vorbire, motorii, de percepţie şi în comportament şi personalitate. Se pare că un nivel scăzut al T_4 la naştere (sub 2,3 µg/dl) asociază deficit de dezvoltare mentală care va persista şi după instituirea tratamentului.

Creşterea liniară este afectată dacă tratamentul nu se începe în primul an de viaţă.

• **Hipotiroidismul dobândit** poate apărea la orice vârstă şi are de obicei debut insidios.

Etiopatogenie. Este schiţată în tabelul 19.XXXVII şi cuprinde:

1. Carenţa endemică de iod este cea mai frecventă cauză de hipotiroidism dobândit în zonele geografice afectate. Hipotiroidismul tranzitoriu „fiziologic" al nou-născutului este prelungit şi asociat cu iodurie scăzută. Poate duce la scăderea producţiei de hormoni tiroidieni, hipersecreţia TSH şi creşterea captării tiroidiene asociată cu creşterea raportului T_3/T_4 şi guşă. Aceste mecanisme compensatorii au ca rezultat eutiroidia sau hipotiroidia de severitate variabilă.

2. Tiroidita autoimună cronică limfocitară (Hashimoto) reprezintă cea mai frecventă cauză de hipotiroidism dobândit în zonele fără carenţă iodată. Fetele sunt mult mai adesea afectate decât băieţii, iar un istoric familial pozitiv de boală tiroidiană este prezent la o treime din pacienţi. Tiroida este infiltrată cu limfocite şi plasmocite şi suferă de asemenea fibroză, fiind în general mărită neregulat şi fermă, dar fără noduli. Autoanticorpii tiroidieni (de regulă anti-peroxidază tiroidiană) apar la 95% din pacienţi la momentul diagnosticului, dar şi la 20% din cei fără patologie tiroidiană în acel moment. Apar şi alţi autoanticorpi: anti-tireoglobulină şi antimicrozomiali, mai rar anticorpi TSH-blocanţi sau stimulatori, inhibitori sau stimulatori coloidieni sau ai creşterii tiroidiene. Factorul antinuclear este pozitiv într-o mai mare proporţie la copil decât la adult.

Din punct de vedere clinic, la debut există guşă eutiroidiană sau cu hipotiroidie, iar alte boli autoimune pot fi deja manifeste. La sub 10% din cazuri, mai ales la adolescenţi, la debut există tireotoxicoză. Cel mai adesea însă debutul constă din hipotiroidie insidioasă, cu apariţia mixedemului clasic după mai multe luni sau ani. Performanţa şcolară în scădere şi scăderea vitezei de creştere liniară sunt rareori identificate ca semne de hipotiroidism.

La copilul încă eutiroidian diagnosticul se bazează pe prezenţa guşii, creşterea titrului de autoanticorpi anti-peroxidază tiroidiană, aspectul echografic neomogen, cu test pozitiv la perclorat şi semne biochimice de hipotiroidie subclinică primară (TSH scăzut cu T_4 normal şi colesterolemie crescută).

Boala poate apărea în contextul deficienţelor endocrine autoimune multiple, asociind diabet zaharat tip I, insuficienţă corticosuprarenală (sindrom Schmidt), hipoparatiroidism, moniliază, anemie pernicioasă, trombocitopenie. De asemenea, există o asociere între boala tiroidiană autoimună şi afecţiuni citogenetice (sindroamele Down, Turner, Klinefelter, Noonan). Toţi copiii cu diabet zaharat şi afecţiuni citogenetice trebuie testaţi periodic din punct de vedere al funcţiei tiroidiene.

Evoluţia bolii Hashimoto la copil este cu atrofie progresivă, iar tratamentul este pentru întreaga viaţă. Chiar dacă debutul este cu hipertiroidie, în continuare evoluţia va fi spre eu- sau hipotiroidie. Remisia spontană se produce la mai puţin de 30% din adolescenţi.

3. Expunerea la goitrogene (substanţe care interferă biosinteza hormonilor tiroidieni) duce la hipotiroidie mai ales în contextul predispoziţiei genetice sau al carenţei de iod. Alimentele implicate sunt: varza, cassava, soia, iar dintre medicamente iodura (conţinută de exemplu în expectorante), percloratul şi tiocianaţii, litiul, amiodarona, fenilbutazona, aminoglutetimida, acidul aminosalicilic, precum şi antitiroidienele de sinteză.

4. Hipotiroidismul hipotalamohipofizar dobândit la copil apare datorită traumatismelor, iradierii craniene (în general pentru leucemie sau meduloblastom), meningitei sau bolilor granulomatoase, iar dintre tumorile intracraniene, datorită craniofaringiomului. Semnele neurologice sau ale bolii de bază sunt prezente, de asemenea scăderea vitezei de creştere liniară (prin deficit de TSH cu sau fără deficit asociat de GH), alte semne de disfuncţie hipotalamohipofizară. Hipotiroidism secundar (hipofizar, cu deficit de TSH) sau terţiar (hipotalamic, cu deficit de TRH) latent poate fi demascat cu ocazia tratamentului cu GH, când nu se produce o accelerare corespunzătoare a vitezei de creştere liniară.

5. Rezistenţa la hormoni tiroidieni (sindromul Refetoff) poate duce la hipotiroidism la copil (tabelul 19.XXXVIII).

TABELUL 19.XXXVIII

PRINCIPALELE CARACTERISTICI ALE SINDROMULUI DE REZISTENŢĂ LA HORMONI TIROIDIENI

Transmitere: genetică (mai ales autozomal dominantă) sau sporadică
Nivel crescut al hormonilor tiroidieni asociat cu nivel inadecvat (nesupresat) al TSH şi guşă
Mutaţia pe gena pentru receptorul de hormoni tiroidieni tip β (cromozomul 3)
Tratament: evitarea scăderii rezervei hormonale tiroidiene, suplinirea acesteia la nevoie

Clinică şi laborator. Încetinirea creşterii în înălţime este cel mai precoce semn. Întârzierea semnificativă a maturării osoase (cu peste 3 DS faţă de vârsta cronologică) este o caracteristică specifică. Slăbiciunea musculară este frecventă, dar rară ca motiv al prezentării la medic; atrofia, hipertrofia şi distrofia musculară pot apărea. Infiltrarea mixedematoasă este gradată şi se însoţeşte de carotenodermie, intoleranţă la frig şi prelungirea caracteristică a timpului de relaxare achiliană. Hipertricoza cu implantare joasă a pilozităţii capilare, dar şi alopecia pot apărea.

Din punct de vedere al dezvoltării pubertare, clasic se produce întârzierea acesteia, dar la o minoritate din pacienţi se produce pubertatea precoce. În ultimul caz se însoţeşte de vârstă osoasă întârziată şi şa turcească mărită.

Dozările hormonale arată T_4 şi T_3 scăzute, asociate cu TSH crescut în caz de defect primar la nivel tiroidian. Prezenţa guşii indică necesitatea măsurării autoanticorpilor tiroidieni, iar lipsa acesteia şi a bolii autoimune indică necesitatea vizualizării tiroidei.

Valoarea TSH inadecvată (uneori „normală") faţă de nivelul scăzut al hormonilor tiroidieni sugerează boală hipotalamică sau hipofizară şi indică evaluare radiologică şi funcţională completă a acestora.

Diagnostic pozitiv. Se face la copilul care creşte mai lent în înălţime, eventual infiltrat mixedematos, cu performanţe şcolare alterate, la care testele de laborator arată nivel scăzut al hormonilor tiroidieni asociat cu TSH crescut (hipotiroidism primar) sau TSH scăzut sau normal (hipotiroidism secundar).

Diagnostic diferenţial: disgenezia tiroidiană poate provoca hipotiroidie la copilul în vârstă de peste 1 an, mai ales dacă defectul este uşor şi compensat. De asemenea, distrucţia tiroidiană datorată infiltratului cu cristale de cistină poate cauza hipotiroidie la copiii cu cistinoză.

Prognostic şi complicaţii. Prognosticul este mult mai bun faţă de cel congenital. Nu se produce retardul mental, iar tratamentul substitutiv readuce la normal performanţa şcolară şi înălţimea finală.

Tratamentul hipotiroidismului la copil. Tratamentul substitutiv cu hormoni tiroidieni, administrat continuu, precoce, în doză adecvată, are o mare eficienţă, iar efectele secundare la copil sunt uşor de evitat. Orice preparat tiroidian (tabelul 19.XXXIX), bine mânuit corectează simptomatologia (Coculescu M. et al, 1998). În prezent se preferă tiroxina sintetică, dar amestecurile de T_4 cu T_3 au adepţii lor, care susţin că T_3 exogen este absolut necesar pentru dezvoltarea intelectuală optimă (Bunevicius R., 1999).

TABELUL 19.XXXIX

PREPARATE CU HORMONI TIROIDIENI ŞI DOZELE ECHIVALENTE ALE ACESTORA
(după Dussault J.H.: Current Therapy in Endocrinology, 1997)

Preparatul	*Doza*
Levotiroxină	100 µg
Liotironină (Levotriiodotironină)	25 µg
Tireoglobulină	65 mg
Tiroidă pulbere	65 mg

Tiroida pulbere şi tireoglobulina au o absorbţie variabilă şi reprezintă modalităţi de tratament rar folosite în prezent.

Liotironina (L-T_3), administrată pe cale orală, are timp de înjumătăţire de o zi, fiind rapid metabolizată, de aceea trebuie administrată în 3 prize zilnice. Absorbţia sa intestinală este rapidă şi determină un vârf al concentraţiei plasmatice la nivel de hipertiroidie. Date recente susţin că substituţia cu T_4 împreună cu T_3 ameliorează mai eficient consecinţele neuropsihice ale hipotiroidismului (Bunevicius R., 1999).

Levotiroxina (L-T_4) are timp de înjumătăţire de 7 zile, de aceea administrarea unei singure prize orale pe zi menţine o concentraţie relativ constantă a T_4 seric timp de 24 ore, cu un vârf la 2-8 ore de la administrare. Absorbţia intestinală este stabilă, iar concentraţia serică stabilă este atinsă la câteva săptămâni de la iniţierea terapiei. Odată intrat în celule este convertit în T_3, care îşi exercită efectele la nivelul receptorilor săi nucleari. Datorită deiodinării enzimatice (5'-deiodinaza) a T_4 în T_3, nivelul seric al ultimului rămâne constant timp de 24 ore şi se

încadrează în spectrul eutiroidian. Aproximativ 70% din T_3 care se găseşte în creierul nou-născutului sau adultului provine din deiodinarea locală a T_4. Toate aceste considerente au făcut ca levotiroxina să fie hormonul tiroidian de preferat în tratamentul hipotiroidismului copilului, ca şi în hipotiroidismul adultului.

Dozele folosite în tratamentul hipotiroidismului la copil sunt crescute progresiv până ating rata secreţiei tiroidiene fiziologice; ele sunt mult mai mari faţă de cele de la adult, atunci când sunt exprimate pe kilogram corp, fiind scăzute progresiv odată cu înaintarea în vârstă. Doza optimă iniţială rămâne controversată, mai ales în privinţa hipotiroidismului congenital (tabelul 19.XL).

Particularităţi în tratamentul hipotiroidismului congenital. Tratamentul hipotiroidismului congenital trebuie început imediat ce a fost recoltat sânge pentru testele tiroidiene, pe baza suspiciunii clinice sau a screening-ului pozitiv. De regulă se începe cu levotiroxina. Monitorizarea tratamentului nu se face pe baza TSH, pentru că la 50% din nou-născuţi şi sugari set point-ul de feed-back al TSH este anormal, în ciuda substituţiei adecvate şi valorii normale a T_4. Aşadar, în monitorizarea tratamentului hipotiroidismului congenital obiectivul îl constituie T_4 la limita superioară a normalului (peste 10 µg/dl) şi T_3 normal. Se preferă determinarea tiroxinei libere (fT_4). După vârsta de 2 ani nivelul seric al TSH devine un indicator al dozei terapeutice adecvate (Larsen P.R. et al: Williams Textbook of Endocrinology, 1998).

Doza de iniţiere este de 10-15 µg/kg pe cale orală (fărâmiţat şi administrat cu suc) în priză unică şi este adecvată în majoritatea cazurilor până la 6 luni. Dozele necesare la nou-născuţii cu dishormonogeneză sunt mai mici faţă de cele pentru agenezia sau ectopia tiroidiană.

Evaluarea creşterii, vârstei osoase, dezvoltării psihomotorii şi testele tiroidiene trebuie repetate mai întâi lunar, apoi la 3 luni interval. Supradozajul levotiroxinei duce la apariţia simptomatologiei de tireotoxicoză şi închiderea prematură a fontanelelor.

În cel de-al treilea an de viaţă întreruperea pentru scurtă durată a substituţiei nu are efecte asupra creierului şi creşterii şi este necesară în vederea stabilirii indicaţiei de tratament permanent. Mai întâi se înlocuieşte tiroxina cu triiodotironină (100 µg T_4 echivalent cu 20 µg T_3) pentru 2 săptămâni, datorită timpului mai scurt de înjumătăţire al T_3. Apoi se opreşte substituţia timp de o săptămână şi este verificată funcţia tiroidei, eventual se face scintigramă. Substituţia este reluată cu T_4 de îndată ce testele sunt terminate, până la rezultatul acestora.

TABELUL 19.XL

DOZELE DE LEVOTIROXINĂ FOLOSITE LA COPIL
(după Dussault J.H.: Current Therapy in Endocrinology, 1997)

Vârsta	*Doza de L-T_4 (µg/zi)*	*Doza de L-T_4 (µg/kg/zi)*
0-6 luni	37,5-50	10-15
6-12 luni	50-75	6-8
1-5 ani	75-100	5-6
6-12 ani	100-150	4-5
Peste 12 ani	100-200	2-3

Particularităţi în tratamentul hipotiroidismului dobândit. Se administrează levotiroxină în doze de 100 µg/m^2/zi în priză unică. Iniţierea terapiei este urmată de accelerarea vitezei de creştere liniară (catch-up growth), iar prognosticul înălţimii finale este bun. Totuşi, viteza de creştere liniară trebuie interpretată în concordanţă cu maturarea vârstei osoase; maturarea scheletală prea rapidă pentru viteza de creştere indică supradozarea levotiroxinei şi duce la închiderea precoce a cartilajelor de creştere şi compromiterea înălţimii finale.

Pentru monitorizarea tratamentului se foloseşte TSH (tehnici sensibile: IRMA sau chemiluminiscenţă).

Controversată este indicaţia terapeutică a levotiroxinei la copiii cu hipotiroidism subclinic autoimun (TSH crescut, nivele normale ale hormonilor tiroidieni, lipsa semnelor clinice de hipotiroidism, guşă şi anticorpi antitiroidieni crescuţi). Tratamentul nu modifică evoluţia naturală a bolii către hipotiroidism, iar nivelul crescut al TSH/TRH nu este asociat cu riscuri. S-au descris cazuri izolate de mărire a şeii turceşti şi chiar insuficienţă hipofizară consecutivă proliferării tireotrofelor. Indicaţia absolută de tratament o reprezintă nivelul scăzut al T_4, mai precis tiroxina liberă (fT_4) mai ales când se asociază cu întârzierea vitezei de creştere liniară.

Hipertiroidismul

Tireotoxicoza reprezintă manifestarea excesului de hormoni tiroidieni la nivelul ţesuturilor. Hipertiroidismul se datorează secreţiei crescute de hormoni din glanda tiroidă. Clasificarea tireotoxicozei apare în tabelul 19.XLI.

TABELUL 19.XLI

CLASIFICAREA ETIOPATOGENICĂ A TIREOTOXICOZEI (modificat după Larsen P.R.: Williams Textbook of Endocrinology, 1998)

Asociate cu hipertiroidism (cu radioiodocaptare crescută)
Boala Graves-Basedow
Guşa multinodulară hipertiroidizată
Nodulul tiroidian autonom
Indusă de aportul de iod (amiodaronă, substanţe de contrast iodate etc.)[1]
Secreţia excesivă de TSH (adenom hipofizar secretant de TSH, rezistenţa hipofizară la hormoni tiroidieni)
Boala trofoblastică (secreţie de hCG cu acţiune similară cu TSH)
Neasociate cu hipertiroidism (cu radioiodocaptare scăzută)
Tireotoxicoza factitia (administrare de hormoni tiroidieni)
Tiroidita subacută (granulomatoasă, de Quervain)
Tiroidita cronică cu tireotoxicoză tranzitorie (tiroidita nedureroasă, hashitoxicoza)
Ţesut tiroidian ectopic (struma ovarii, metastaze funcţionale de cancer tiroidian)

[1] Prezintă radioiodocaptare scăzută.

• **Hipertiroidismul neonatal.** Este o afecţiune rară, datorată pasajului transplacentar al anticorpilor materni care stimulează receptorul pentru TSH (TRAB – TSH-receptor antibody sau TSI-thyroid stimulating immunoglobulins). Apare la 2-10% dintre gravidele cu boală Graves-Basedow activă sau inactivă în cursul sarcinii sau, mai rar, la cele cu tiroidită Hashimoto. Este corelată cu prezenţa unui titru crescut de anticorpi TRAB (TSI) la mamă (Laurberg et al, 1998).

Clinică. Tahicardia fetală detectată în trimestrul al III-lea al sarcinii; de la naştere sau după 7-10 zile apar: guşă, oftalmopatie, tahicardie, aritmii cardiace, hiperiritabilitate, scădere ponderală asociată cu apetit crescut, uneori hepatosplenomegalie, icter, trombocitopenie. Semnele sunt de regulă tranzitorii (4-12 săptămâni) (Fisher, 1996).

Diagnostic. Tiroxina (T_4), triiodotironina (T_3) şi fracţia liberă a tiroxinei (fT_4) sunt crescute, TSH supresat la câteva zile de la naştere sau în cordonul ombilical. Aceste determinări se efectuează ca screening la copiii gravidelor cu titru crescut de TRAB în ultimul trimestru al sarcinii.

Complicaţii. Mortalitatea este mare (circa 16-25%), prin aritmii, insuficienţă cardiacă sau asfixie produsă de o guşă mare. Pot persista sechele, inclusiv craniosinostoza şi deficitul intelectual.

Tratament. Depinde de severitatea tabloului clinic. La copiii cu hipertiroidism moderat: soluţie saturată de iodură de potasiu (Lugol) 1 picătură la 8 ore, asociată cu antitiroidiene de sinteză (ATS) administrate oral sau prin sondă nazogastrică (carbimazol 0,5-1 mg/kg/zi sau propiltiouracil 5-10 mg/kg/zi, împărţit în 3 prize). În cazuri severe se adaugă propranolol 1-2 mg/kg/zi, în 4 prize. Măsurile suportive includ: oxigen, digitală, diuretice – dacă sunt necesare.

Odată cu ameliorarea stării clinice, dozele sunt progresiv reduse, până la întreruperea completă. În foarte rare cazuri, persistenţa hipertiroidismului sugerează o boală Graves cu debut precoce.

• **Boala Graves-Basedow.** Este o afecţiune autoimună, constând în hipertiroidism, hiperplazie difuză a glandei tiroide, oftalmopatie şi dermopatie (foarte rară la copii). Este cea mai frecventă cauză de hipertiroidism la copil, în special la fete şi în adolescenţă, fiind însă mult mai rar întâlnită decât hipotiroidismul.

Există o predispoziţie genetică (HLA-A1, B8, DR3) şi familială (la circa 60% din cazuri). Se poate asocia cu alte boli autoimune (diabet zaharat insulinodependent, vitiligo, trombocitopenie idiopatică etc.). Există anticorpi TRAB de tip stimulator (TSI) ai receptorului de TSH situat pe tireocite. Aceşti anticorpi sunt un epifenomen, mecanismul patogenic fundamental fiind la nivelul imunităţii celulare: schimbarea raportului dintre limfocitele helper şi supresor şi activarea imunologică a tireocitelor.

Clinică. Debutul poate fi insidios sau relativ acut. Manifestările uzuale sunt: hiperactivitate, tulburări de concentrare şi atenţie, cu diminuarea performanţelor şcolare, labilitate emoţională, oboseală, intoleranţă la căldură; hipersudoraţie, scădere ponderală cu apetit de regulă crescut, insomnii, palpitaţii cu ritm rapid, în repaus şi în somn, miopatie proximală (oboseală musculară la urcatul scărilor etc.). De obicei prezintă o guşă difuză, simetrică, cu freamăt sau suflu la nivelul acesteia, asociată cu tahicardie, uneori aritmii, tensiune arterială sistolică uşor crescută (cu valoarea diastolică mică), tremor al extremităţilor, reflexe osteotendinoase exagerate. Talia poate fi mai înaltă şi vârsta osoasă mai avansată decât vârsta cronologică. Mixedemul pretibial este extrem de rar întâlnit la copii (Foley, 1996).

Oftalmopatia (rareori severă la copii) poate apărea uneori fără hipertiroidism şi include: exoftalmie, retracţie palpebrală, edeme periorbitare, chemozis,

tulburări de motilitate a globilor oculari, uneori cu diplopie (prin infiltrarea muşchilor extrinseci ai globului ocular), fotofobie, rareori afectare corneană sau a nervului optic (fig. 19.29). Când exoftalmia (măsurată cu exoftalmometrul) este progresivă, mai ales dacă este unilaterală, se impune efectuarea unei tomografii computerizate la nivel orbitar, pentru excluderea unei eventuale tumori retroorbitare. În funcţie de gravitatea semnelor, oftalmopatia se poate clasifica în 6 clase (tabelul 19.XLII).

Fig. 19.29 – Boala Graves-Basedow cu tetanie paratireoprivă postchirurgicală. Cazul N.D., băiat, 17 ani. TSH 0,01 mU./l, calcemie 9,8 mg/dl. Postoperator: TSH 0,4 mU./l, calcemie 6,5 mg/dl, clinic – crize de tetanie. Simptomatologie remisă după terapie de substituţie cu levotiroxină, calciu şi calcitriol.

Investigaţii. Vârsta osoasă este în general avansată faţă de cea cronologică. Echografia tiroidei confirmă hipertrofia difuză. Radioiodocaptarea este crescută, mai ales la 2 ore (turnover rapid al substanţei radioactive), dar nu se indică decât pentru diferenţierea de tiroidită.

Diagnostic pozitiv. Guşa difuză, tahicardia de repaus şi exoftalmia bilaterală sugerează diagnosticul. Hormonii tiroidieni au valori crescute (T_3 > 200 ng/dl, T_4 >12 µg/dl), tiroxina liberă este crescută, iar TSH (dozat imunoradiometric – test ultrasensibil) este supresat (< 0,05 µU./ml). Acest ultim

TABELUL 19.XLII

CLASIFICAREA OFTALMOPATIEI ÎN BOALA GRAVES-BASEDOW
(după Larsen P.R. In: Williams Textbook of Endocrinology, 1998)

Clasa	*Descriere*
0	Fără semne sau simptome fizice
1	Numai simptome (senzaţie de corp străin, hiperlăcrimare, retracţia pleoapei superioare cu lărgirea fantei palpebrale – privire „speriată", „lucioasă", diametru anterior al globilor oculari sub 22 mm)
2	Implicarea ţesuturilor moi periorbitare (edeme palpebrale, chemozis)
3	Exoftalmie (diametru > 22 mm)
4	Implicarea muşchilor extrinseci oculari (diplopie, asinergism de convergenţă)
5	Afectarea corneei (ulceraţii, keratită)
6	Afectarea nervului ocular (scăderea acuităţii vizuale până la cecitate)

indicator este cel mai sensibil şi precoce. T_4 total poate apărea crescut la adolescente care iau anticoncepţionale orale sau care sunt gravide (cresc proteinele de legare TBG).

Diagnosticul diferenţial al tireotoxicozei: nevroză anxioasă, boli consumptive (TBC, neoplazii), diabet zaharat, feocromocitom.

Complicaţii. Cele mai frecvente sunt cardiovasculare: aritmii cardiace, mai ales fibrilaţie atrială, insuficienţă cardiacă.

Tratament. Urmăreşte reducerea secreţiei excesive de hormoni tiroidieni şi a efectelor acestora asupra ţesuturilor şi prevenirea/reducerea complicaţiilor.

Tratamentul medicamentos. Este de elecţie la copii (Hung W. In: Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1997):

a) Antitiroidienele de sinteză (ATS) scad sinteza şi eliberarea hormonilor tiroidieni, unele scad şi conversia periferică a T_4 în T_3 (propiltiouracilul):

– derivaţi de tiouree: propiltiouracil (5-10 mg/kg/zi, împărţit în 3 prize), metiltiouracil;

– derivaţi de imidazol: carbimazol, tiamazol (0,5-1 mg/kg/zi, în 3 prize).

Doza de atac se reduce progresiv pe măsură ce starea pacientului se ameliorează, până la doza minimă necesară pentru echilibrare. Unii autori recomandă asocierea de levotiroxină în doze mici (1-2 µg/kg/zi) pentru asigurarea unui nivel sanguin normal de hormoni tiroidieni (ar scădea frecvenţa recurenţelor şi producţia de TSI).

Tratamentul se continuă 1,5 - 2 ani, cu vindecare la 30-50% din pacienţi, restul prezentând recăderi în

următorii 2 ani. Scăderea guşii şi dispariţia TSI circulanţi sunt consideraţi factori de prognostic favorabil. Mulţi clinicieni recomandă şi o a doua cură de ATS, dacă apare recădere/recurenţă, alţii recurg la chirurgie.

Efecte adverse: rash cutanat (la 2-3%, de obicei moderat şi tranzitor, răspunde la antihistaminice), agranulocitoză/neutropenie (apare la 0,1% şi necesită oprirea tratamentului). Se recomandă repetarea periodică a hemoleucogramei în timpul terapiei cu ATS.

b) Tratamentul simptomatic: repaus la pat, sedative uşoare; beta-blocante (controlează agitaţia, tremorul, tahicardia, aritmiile; se întrerup după normalizarea secreţiei tiroidiene): propranolol 2,5-10 mg/kg/zi, în 4 prize (maxim 120 mg/zi).

Tratamentul chirurgical (tiroidectomia subtotală). Este în general indicat la adolescenţii (peste 14 ani) la care hipertiroidismul nu s-a vindecat sub tratament medicamentos (1-2 cure) sau care au complianţă scăzută la tratament. Se recomandă ca pacienţii să fie echilibraţi cu ATS preoperator, la care se adaugă soluţie Lugol (2 picături × 3/zi, 10-14 zile preoperator) pentru reducerea vascularizaţiei şi involuţia glandei tiroide.

Complicaţii (rare în cazul unui chirurg experimentat): pareză de nerv laringeu recurent, hipoparatiroidism – tranzitorii sau permanente, infecţii locale ş.a. Postoperator poate apărea hipotiroidie (necesitând substituţie cu levotiroxină toată viaţa) sau poate recidiva boala, dacă a fost extras prea puţin ţesut tiroidian.

Tratamentul cu iod radioactiv (^{131}I). Nu este recomandat la copiii mici şi este recomandat cu rezerve la adolescenţi, datorită riscului potenţial de inducere a neoplaziei sau a unor defecte genetice. Ca efect secundar frecvent apare hipotiroidism (25% în primul an, cu creştere progresivă până la 80% la 15 ani postiradiere).

Tratamentul oftalmopatiei (El Sheikh, McGregor. In: Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1997):

a) Măsuri suportive: ochelari cu lentile fumurii, picături cu metilceluloză 1% (lacrimi artificiale) sau propranolol 2%, evitarea frigului şi a poziţiei declive a capului în timpul somnului.

b) Corticoterapie sistemică (prednison 1-2 mg/kg/zi) şi uneori şi locală (cu preparate depot injectate retrobulbar), cu scădere progresivă a dozelor dacă evoluţia este favorabilă.

c) Radioterapie orbitară.

d) Analogi de somatostatină (Octreotid s.c.) – efecte favorabile la pacienţi cu receptori orbitari pentru somatostatină).

e) Blefarorafie în caz de lagoftalmie severă sau decomprimarea orbitară chirurgicală (în cazuri foarte grave).

• **Tiroidita Hashimoto** (vezi subcapitolul „Hipotiroidismul congenital şi juvenil"). La aproximativ 5-10% din copiii cu tiroidită Hashimoto (care de obicei determină hipotiroidism) apare hipertiroidism, în special la adolescenţi (hashitoxicoză). Tratamentul este similar cu cel al bolii Graves, cu menţiunea că hipertiroidismul este de multe ori tranzitor şi moderat, necesitând doar beta-blocante şi sedative. În multe cazuri evoluţia este spre hipotiroidism (în luni-ani).

• **Hipersecreţia de TSH.** Este o cauză rară de hipertiroidism, care se poate datora unui adenom hipofizar secretant de TSH sau rezistenţei periferice la hormoni tiroidieni (vezi capitolul „Rezistenţa la hormoni").

• **Nodulii autonomi hiperfuncţionali.** Sunt foarte rari la copii şi adolescenţi. Ocazional se găsesc noduli mici (adenoame foliculare cu diametru < 3 cm) în asociere cu tireotoxicoză. Aceştia se evidenţiază scintigrafic (noduli hipercaptanţi cu restul tiroidei hipoacaptantă). Tratamentul este chirurgical.

Tiroidite

Clasificare. Tiroiditele pot fi acute, subacute sau cronice (tabelul 19.XLIII). Cea mai frecventă la copil este tiroidita cronică Hashimoto (vezi „Hipotiroidismul congenital şi juvenil").

TABELUL 19.XLIII

CLASIFICAREA TIROIDITELOR
(după Larsen P.R. In: Williams Textbook of Endocrinology, 1998)

Tiroidite cronice	Boala Hashimoto (tiroidita limfocitară) Tiroidita Riedl (lemnoasă)
Tiroidite subacute	Dureroasă (de Quervain) Nedureroasă (post-partum)
Tiroidite acute	Microbiene (septice) Tuberculoasă

• **Tiroidita subacută dureroasă.** Afectează în special adolescentele şi apare deseori după un episod de infecţie virală a căilor aeriene superioare. Se caracterizează prin blocarea funcţiei celulelor tiroidiene, uneori cu ruperea foliculilor tiroidieni şi eliberarea de hormoni tiroidieni în circulaţie.

Clinică. Durere la nivelul regiunii cervicale anterioare, uneori cu iradiere retroauriculară, în mandibulă sau umeri, asociată cu febră, curbatură, palpitaţii, nervozitate. Tiroida este moderat hipertrofiată (difuz sau parţial), fermă, dureroasă la palpare.

Diagnostic. VSH este crescut (de obicei peste 100 mm/1 h), util în monitorizarea evoluţiei, RIC (radioimunocaptarea) mult scăzută (functio lesa), nu se poate efectua scintigrama tiroidiană; echografic apar modificări ale zonei inflamate; PBI este crescut (iodoproteine eliberate în circulaţie); hormonii tiroidieni sunt normali sau uşor crescuţi; anticorpii antitiroidieni sunt rareori crescuţi.

De obicei este autolimitată în timp (câteva săptămâni), dar poate recidiva şi de aceea necesită tratament adecvat câteva săptămâni.

Tratament. Depinde de intensitatea simptomelor.

– Forme uşoare-moderate: antiinflamatorii nesteroidiene (ibuprofen, fenilbutazonă, indometacin, paduden).

– Forme severe, intens dureroase: corticoterapie sistemică (prednison până la 40 mg/zi, cu scădere progresivă, pentru a evita recăderea).

În ambele forme se recomandă evitarea frigului, umezelii şi se pot asocia beta-blocante, sedative (Kelnar C.J.H. In: Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics, 1998).

• **Tiroidita nedureroasă („painless").** Apare în special post-partum, cu debut subacut (guşă nedureroasă), are componentă autoimună şi este autolimitată în timp. Tratament: sedative, beta-blocante.

• **Tiroidite acute.** Sunt extrem de rare, apar de obicei prin diseminare dintr-un focar septic. Tabloul clinic este acut, stare generală alterată, febră, durere locală, roşeaţă tegumentară şi inflamaţie. Tratamentul constă în antibiotice, în funcţie de germen, la care se poate asocia drenajul chirurgical în caz de fluctuenţă. Ocazional, o tuberculoză pulmonară poate disemina la nivel tiroidian.

Cancerul tiroidian

Frecvenţă. Palparea unui nodul tiroidian la copil trebuie tratată cu seriozitate, deoarece prevalenţa tumorilor maligne tiroidiene la copil este de aproape 4 ori mai mare faţă de adult. Dintre nodulii solitari tiroidieni ai copilului, 50% sunt benigni, între care cei autonomi (toxici) sunt o raritate. Tumorile tiroidiene (benigne sau maligne) sunt favorizate de expunerea la radiaţii ionizante. Acestea cresc incidenţa nodulilor maligni la 15-20 ani după iradiere, fapt confirmat cu ocazia incidentului centralei nucleare de la Cernobîl (fig. 19.30). În zonele de carenţă iodată creşte riscul malignizării ţesutului tiroidian iradiat (vezi capitolul 14, „Boli oncologice").

Clasificare. Clasificarea nodulilor maligni tiroidieni include următoarele tipuri de carcinom tiroidian, dintre care 90% sunt diferenţiaţi:

• Diferenţiat: papilar, folicular.

• Medular (vezi capitolul „Neoplazii endocrine multiple").

• Nediferenţiat (anaplazic).

• Forme rare: limfom, metastaze, sarcom.

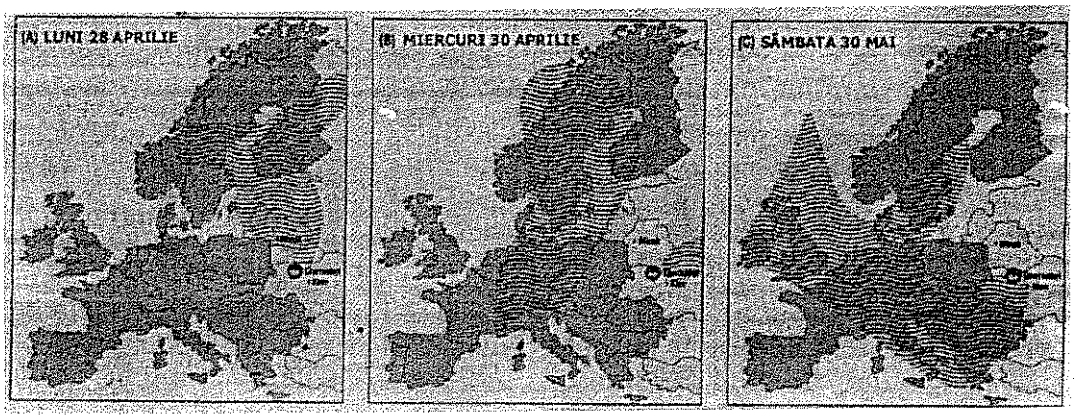


Fig. 19.30 – Accidentul de la Cernobîl. Distribuţia norului radioactiv după accidentul nuclear.

Clinică. Sugestive pentru malignitate sunt: istoricul de iradiere a capului şi gâtului, nodulul dur cu creştere rapidă în dimensiuni, asocierea adenopatiei cervicale, disfagiei sau prezenţa metastazelor la distanţă.

Investigaţii. În cazul depistării clinice a unui nodul tiroidian se începe cu *echografia*, care identifică nodulii chistici (de obicei benigni), măsoară diametrele nodulului şi stabileşte dacă mai există şi alţi noduli nedepistaţi prin palpare. Pasul următor se face doar pentru nodulii palpabili, care au dimensiunile peste 10 mm şi este reprezentat de *puncţia biopsie cu ac subţire* la nivelul nodulului palpabil (eventual sub ghidaj echografic) care stabileşte caracterul benign sau malign al nodulului. În cazul puncţiei nerelevante se efectuează *scintigrama tiroidiană* cu ^{131}Iod sau mai bine ^{123}Iod, fiind cunoscut că majoritatea nodulilor „calzi", captanţi sunt benigni. Caracterul „rece", necaptant de iod al nodulului nu implică diagnosticul de malignitate, urmând a fi repetată puncţia biopsie pentru elucidare. Atenţie, pe scintigrama cu ^{99}Techneţiu apar activi şi nodulii reci.

Diagnostic. Este sugerat de clinică, combinată cu datele echografice, ale puncţiei biopsie şi eventual scintigrafice şi este confirmat anatomopatologic.

Evoluţie. Este mai lentă pentru carcinoamele diferenţiate papilare, mai rapidă pentru carcinomul folicular şi agresivă pentru formele nediferenţiate, limfoame etc. În timp se produce invazia ganglionilor cervicali pe cale limfatică (pentru carcinomul papilar), metastazarea la distanţă pe cale hematogenă (pentru carcinomul folicular) şi afectarea prin compresiune şi invazie a structurilor învecinate.

Tratament. Are ca obiectiv îndepărtarea masei tumorale primare sau metastatice. Metodele folosite pentru carcinoamele diferenţiate constau din: tiroidectomia cvasitotală sau parţială, iodul radioactiv (sute de miliCurie administrate repetat), supresia TSH prin adminstrarea de hormoni tiroidieni. Tabelul 19.XLIV indică folosirea acestor metode în principalele tipuri histologice de carcinom tiroidian. Combinarea tiroidectomiei cvasitotale cu iodul radioactiv permite distrugerea tuturor foliculilor tiroidieni şi controlul eficacităţii prin tireoglobulina circulantă (metodă mai sensibilă decât scintigrama cu ^{131}Iod sau ^{123}Iod a întregului corp).

Prognostic. Este foarte bun după tratamentul carcinoamelor diferenţiate, nemodificându-se speranţa supravieţuirii. În schimb, celelalte forme mai rare de carcinom tiroidian au un prognostic rezervat, în ciuda aplicării tratamentului.

TABELUL 19.XLIV

METODE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL CARCINOMULUI TIROIDIAN
(după Coculescu M. et al, 1998)

	Carcinom papilar	*Carcinom folicular*	*Carcinom medular*	*Carcinom nediferenţiat*	*Limfom*
Tiroidectomie	•[1]	•	•	•	
Iod radioactiv	•[1]	•			
Supresia TSH	•	•			
Radioterapie externă				•	•
Chimioterapie					•

[1] Unele centre practică tiroidectomia sectorială (parţială), fără radioiodoterapie, deoarece susţin că asigură o calitate a vieţii mai bună, în condiţiile unui cancer foarte lent evolutiv.

Tulburări endocrine ale metabolismului calciului

Fiziologie. În metabolismul calciului sunt implicaţi în principal următorii hormoni: parathormonul, secretat de glandele paratiroide, calcitonina, secretată de celulele parafoliculare C din tiroidă şi vitamina D, steroid sintetizat în piele şi absorbit din intestin. Parathormonul activează vitamina D, stimulează resorbţia osoasă a calciului (osteoclastele), absorbţia calciului la nivel tubular renal (inhibă reabsorbţia renală a fosfaţilor) şi, prin activarea vitaminei D (1-hidroxilaza renală), creşte absorbţia intestinală a Ca, determinând creşterea calcemiei. Hipocalcemia stimulează eliberarea de parathormon, hipercalcemia o inhibă. Calcitonina inhibă resorbţia osoasă şi creşte eliminarea renală de Ca şi P, determinând scăderea calcemiei. Vitamina D stimulează absorbţia intestinală a Ca şi, în mai mică măsură, resorbţia osoasă. Acţiunea conjugată a acestor hormoni asigură menţinerea calcemiei în limite fiziologice (8,5–10,5 mg/dl), din care calciul ionizat este 4,4-5,2 mg/dl.

Atât hipercalcemia acută, cât şi hipocalcemia acută reprezintă urgenţe medicale, deoarece netratate pot avea o evoluţie fatală.

Hipercalcemia

Etiopatogenie. Hipercalcemia (determinată bazal dimineaţa, de 3 ori) în prezenţa unei funcţii renale normale şi a albuminelor serice normale apare rare-

ori în copilărie. Cauza cea mai frecventă este intoxicaţia cu vitamina D (tabelul 19.XLV).

TABELUL 19.XLV

ETIOLOGIA HIPERCALCEMIEI
(modificat după Strewler G.J.: Basic & Clinical Endocrinology, 1997)

A. Cu PTH detectabil
  1. Hiperparatiroidism
     primar (sporadic, familial)
     terţiar (în IRC)
  2. Hipercalcemie hipocalciurică benignă familială
  3. Indusă de litiu
B. Cu PTH supersaturat (nedetectabil)
  1. Hipercalcemie idiopatică a sugarului
  2. Malignă
     Osteoliză locală (mielom multiplu, leucemie, limfom)
     Produsă de PTH- RP (tumori solide)
     Produsă de 1,25-$(OH)_2$D (limfoame)
     Secreţie ectopică de PTH (rar)
  3. Sarcoidoză (boli granulomatoase)
  4. Endocrinopatii
     Tireotoxicoză
     Insuficienţă suprarenaliană
     Feocromocitom
     VIP-om
     Acromegalie
  5. Iatrogenă
     Intoxicaţie cu vitamine (A, D)
     Diuretice tiazidice
     Sindrom lapte-alcaline
     Estrogeni, androgeni, tamoxifen (în cancerul de sân)
  6. Imobilizare
  7. Insuficienţă renală (IR) acută
  8. Sindrom Williams
  9. Tulburări ale proteinelor serice

Clasificare. Hipercalcemia poate fi: a) *acută* sau cronică; b) *severă* (cu risc vital, Ca > 14 mg/dl), *moderată* (Ca 14-14 mg/dl) sau *uşoară* (Ca 10,5-12 mg/dl).

Clinică. Hipercalcemia se manifestă printr-o serie de simptome şi semne determinate de afectarea: sistemului nervos central (letargie, depresie, psihoză, ataxie, stupoare, comă); neuromusculară (astenie, miopatie proximală, hipertonie); cardiovasculară (bradicardie până la asistolă, interval QT scurtat pe ECG); renală (litiază, scăderea filtrării granulare, poliurie, acidoză, hipercloremie, nefrocalcinoză); gastrointestinală (greaţă, vărsături, constipaţie, anorexie); oculară (keratopatie „în bandă"); calcificări în diverse ţesuturi moi.

Diagnostic. Hipercalcemia se depistează recoltând serul de 3 ori consecutiv. Diagnosticul formei etiopatogenice se face conform algoritmului din fig. 19.31.

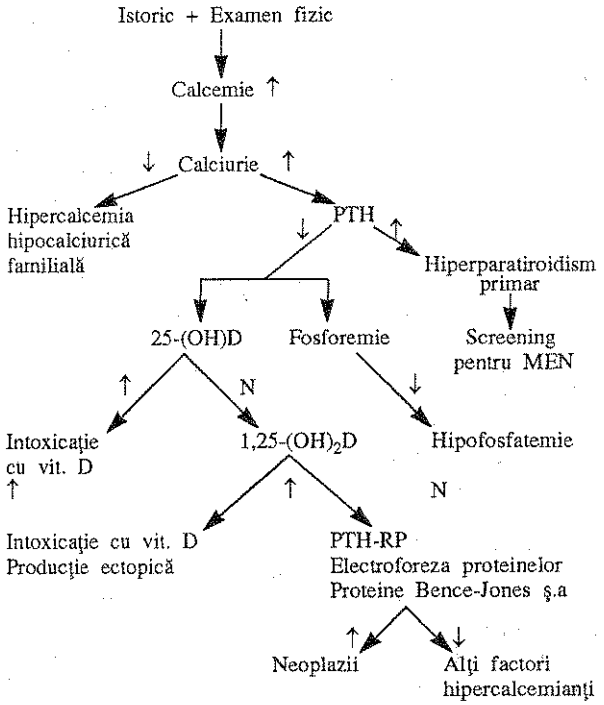


Fig. 19.31 – Algoritm de evaluare a hipercalcemiei (după Root et al: Pediatric Endocrinology, 1996). Valori normale: calcemie 8,5-10,5 mg/dl (2,1–2,6 mmol/l); calciurie 30-150 mg/24h (750-3750 µmol/24h; fosforemie 3,6-5,9 mg/dl (1,16-1,91 mmol/l); PTH (parathormon) 10-65 ng/l (10-65 pg/ml); 25-(OH)D (25-hidroxicolecalciferol) 8-40 ng/ml (20-100 nmol/l); 1,25-$(OH)_2$D (1,25-dihidroxicolecalciferol) 15-60 pg/ml (36-144 pmol/l).

Cele două cauze principale sunt: tumorile maligne (care secretă PTH-RP – parathyroid releasing peptide, provoacă osteoliză etc.) şi hiperparatiroidismul; recent a crescut frecvenţa etiologiei iatrogene, prin folosirea vitaminelor D hidroxilate. Anamneza poate oferi informaţii despre o eventuală ingestie excesivă de vitamine D, A, calciu sau medicamente ce afectează metabolismul calciului. Totodată, poate releva exemple familiale sugestive pentru o dereglare a homeostaziei calcice (hipercalcemia familială, litiaza renală) sau neoplasme caracteristice pentru MEN (cancer medular tiroidian, feocromocitom, prolactinom, gastrinom ş.a.).

• **Hiperparatiroidismul primar.** Boală datorată secreţiei excesive de PTH produse de un adenom paratiroidian (în cazurile sporadice), hiperplaziei paratiroidiene multiple (de obicei în cazurile familiale) sau foarte rar unui carcinom paratiroidian.

Clasificare. Hiperparatiroidismul poate fi *sporadic* sau *familial*. Hiperparatiroidismul familial poate fi asociat cu sindroamele de neoplazie endocrină multiplă, mai frecvent la copiii cu MEN-2 (vezi „Neoplazii endocrine multiple").

Clinică. Variază de la asimptomatic la letal. În forma completă, la semnele deja menţionate de hipercalcemie se adaugă afectarea oaselor, uneori cu fracturi repetate – *osteita fibrochistică* (radiografic: demineralizare osoasă, generalizată de obicei, osteoliză, resorbţie subperiostală, în special la falange, uneori chisturi, dispariţia laminei dure la nivelul alveolelor dentare). Acest aspect poate apărea şi în alte afecţiuni: boala Paget, osteoporoză, osteomalacie, mielom multiplu, metastaze osoase maligne, displazie fibroasă poliostotică, hiperparatirodism secundar, pseudohipoparatiroidism şi chisturi osoase solitare.

Investigaţii. Se constată hipercalcemie cu hipofosforemie, hipercalciurie cu hiperfosfaturie, acidoză hipercloremică (raport cloremie/fosforemie >33), fosfataza alcalină crescută.

Diagnostic. Sugerat de osteita fibrochistică şi de modificările caracteristice ale calciului şi fosforului în ser şi urină, este confirmat prin dozarea imunoradiometrică a parathormonului seric, care arată valori mari şi/sau inadecvat crescute faţă de valoarea calcemiei. AMP ciclic urinar creşte paralel cu PTH. Localizarea preoperatorie a adenomului nu este obligatorie, dar este de dorit. Se foloseşte scintigrama cu seleniu-metionină sau sestamibiu, tomografie computerizată şi dozările de PTH în venele de drenaj. Membrii familiei trebuie testaţi pentru hipercalcemie (screening-ul pentru MEN include şi depistarea mutaţiilor protooncogenei RET).

Diagnosticul diferenţial al hiperparatiroidismului se face cu toate cauzele de hipercalcemie din tabelul 19.XLV.

Tratament. După scăderea hipercalcemiei cu potenţial letal prin metode medicale, se efectuează excizia chirurgicală a adenomului paratiroidian (uneori cu localizare ectopică) sau a glandelor hiperplaziate (în formele familiale). Se practică paratiroidectomie subtotală (se extrag 3 glande + 1/2) sau totală plus autotransplantare de ţesut paratiroidian în antebraţ.

Postoperator poate apărea hipocalcemie tranzitorie, deoarece glandele normale rămân supresate în timp, iar oasele demineralizate sunt avide de calciu.

• **Hipercalcemia hipocalciurică benignă familială.** Boală autozomal dominantă, în care hipercalcemia rezultă dintr-o reabsorbţie crescută a calciului la nivel renal, posibil prin alterarea pragului de sensibilitate la calciu a celulei paratiroidiene.

Clinică. Este asimptomatică, fără complicaţii renale sau osoase.

Diagnostic. PTH este crescut sau normal (inadecvat faţă de hipercalcemie), dar prezintă hipocalciurie (spre deosebire de hiperparatiroidism).

Chirurgia este ineficientă şi contraindicată.

• **Hipercalcemia idiopatică a sugarului.** Se credea iniţial că se datorează unei administrări excesive de vitamină D. Forma severă, asociată deseori cu retard mental, anomalii faciale şi cardiovasculare (stenoză aortică supravalvulară sau stenoză pulmonară periferică), poate fi datorată unui deficit în sinteza/eliberarea calcitoninei, datorat unor anomalii de dezvoltare a crestei neurale (vezi capitolul 9, „Stenoza aortică supravalvulară").

• **Hipervitaminoza D.** Supradozarea terapiei cu vitamină D (pentru rahitism, hipoparatiroidism etc.) determină o intoxicaţie cu durata de câteva săptămâni (în funcţie de durata de acţiune a preparatului de vitamină D folosit).

Nivelul de PTH este scăzut (vezi capitolul 6, „Rahitismul şi dezvoltarea osoasă la copil").

Tratament. Întreruperea vitaminei D şi a preparatelor cu calciu, alături de celelalte măsuri terapeutice pentru hipercalcemie (vezi mai jos).

Tratamentul hipercalcemiei. Are ca obiective: a) diminuarea calcemiei până la nivele care nu ameninţă viaţa; b) înlăturarea cauzei (atunci când este posibil), după echilibrarea calcemiei. Mijloacele utilizate sunt: medicamentoase şi chirurgicale.

Tratament medical: la copii se indică în hipercalcemiile severe (> 14 mg/dl) indiferent de etiologie următoarele:

1. reechilibrare hidrică (perfuzii cu ser fiziologic) pentru diluarea concentraţiei calciului seric şi creşterea filtrării glomerulare a calciului;
2. diuretice de ansă (furosemid, 1 mg/kg i.v. lent), pentru creşterea excreţiei renale a Ca;
3. glucocorticoizii (de exemplu, hemisuccinat de hidrocortizon 50-100 mg i.v., repetat la 4-6 ore) scad calcemia în intoxicaţia cu vitamină D, limfoame, sarcoidoză, mielom multiplu.

4. inhibitorii resorbţiei osoase au un efect prea lent pentru corecţia unei hipercalcemii acute:

a) Bifosfonaţi: pamidronat disodic 60-90 mg în perfuzie i.v. în 4-24 ore – efectul apare lent (câteva zile) şi poate persista 1-6 săptămâni; etidionat disodic – 7,5 mg/kg i.v. 3-5 zile.

b) Calcitonină – 4-8 U.I./kg s.c. la 12 ore – scade iniţial resorbţia osoasă, dar efectul diminuează/dispare în câteva zile.

c) Plicamicină (mitramicină) – antibiotic citotoxic ce inhibă resorbţia osoasă osteoclastică, 15-25 µg/kg i.v. – efectul în 1-3 zile, se repetă săpămânal dacă este necesar. Are toxicitate hepatică, renală, medulară, osoasă; se utilizează numai în hipercalcemia acută sau la pacienţii fără răspuns la pamidronat.

d) Gallium nitrat – PEV cu 200 mg/m^2 diluat în 1 l ser fiziologic (se poate administra zilnic, până la 5 zile). Efecte secundare: nefrotoxicitate, hipofosfatemie sau hipocalcemie tranzitorie.

În hipercalcemii cronice (uşoare/moderate), inclusiv în cazurile inoperabile (limfoame, sarcoidoză etc.), cu hipercalcemie cronică moderată, se aplică:

1. mijloace igieno-dietetice: hidratare adecvată, evitarea imobilizării prelungite;

2. fosfaţi anorganici – până la 2 g/zi p.o., la pacienţi cu funcţie renală normală. Au eficacitate limitată şi efecte secundare frecvente: greaţă, crampe abdominale, diaree, asociate cu riscul precipitării fosfatului de calciu la nivel extrascheletal.

Tratamentul chirurgical – excizia adenomului sau paratiroidelor hiperplaziate (în hiperparatiroidism), după ce s-a corectat hipercalcemia cu pericol vital.

Hipocalcemia

Sindrom determinat de o scădere acută sau cronică a calciului seric < 8,5 mg/dl.

Etiologie. Cauza principală a hipocalcemiei la copil este deficitul de vitamină D (tabelul 19.XLVI) (vezi capitolul 6, „Rahitismul şi dezvoltarea osoasă la copil").

Fiziopatologie. Indiferent de etiologie, hipocalcemia determină excitabilitate neuromusculară crescută (manifestată prin tetanie, parestezii, convulsii), sindrom cerebral organic, depuneri de calciu în ţesuturile moi (cataractă, calcifierea ganglionilor bazali).

Clinică. La copil şi adolescent hipocalcemia poate fi uneori asimptomatică. Clinic se poate manifesta *acut* (tetanie acută) sau *cronic* (tetanie latentă, efecte cerebrale, ectodermale etc.).

TABELUL 19.XLVI

ETIOLOGIA HIPOCALCEMIEI
(modificat după Strewler G.J.: Basic & Clinical Endocrinology, 1997)

Hipoparatiroidism
Chirurgical
Idiopatic
Neonatal
Familial
Depunere de metale (fier, cupru, aluminiu)
Postiradiere
Infiltrativ
Funcţional (hipomagneziemie)
Rezistenţă la acţiunea parathormonului
Pseudohipoparatiroidism
Insuficienţă renală
Inhibitoare ale resorbţiei osoase osteoclastice
Plicamicină
Calcitonină
Bifosfonaţi
Lipsa vitaminei D active
Deficit de vitamină D
Rahitism ereditar vitamina D–dependent tip I (deficit de 1α-hidroxilază renală)
Rezistenţă la acţiunea vitaminei D
Rahitism ereditar vitamina D–dependent tip II (deficit de receptor pentru vitamina D)
Depunere acută sau formare de complexe de Ca
Hiperfosfatemia acută
Strivire + mionecroză
Liză tumorală rapidă
Administrare parenterală de fosfaţi
Absorbţie intestinală excesivă de fosfaţi
Antiacide, siropuri cu fosfaţi
Pancreatită acută
Transfuzii cu sânge citratat
Mineralizare osoasă rapidă şi masivă
Postparatiroidectomie pentru hiperparatiroidism
Metastaze osteoblastice
Terapie cu vitamina D pentru deficitul de vitamină D

a) **Tetania:** contractură musculară tonică, spontană, deseori prevestită de amorţeli, furnicături în degete şi perioral. Poate fi *acută* sau *latentă*.

• **Tetania acută** se manifestă prin trismus de maseter, crampe musculare dureroase cu spasm carpopedal simetric („mâna de mamoş"), spasm al muşchilor laringieni (ce poate duce la asfixie), rar convulsii focale sau generalizate (în special la nou-născut). Pe lângă hipocalcemie, tetania acută poate apărea şi din alte cauze (tabelul 19.XLVII).

• **Tetania latentă (spasmofilia)** apare în hipocalcemii cronice moderate, ca şi în numeroase alte situaţii. Se manifestă prin: oboseală, scăderea forţei mus-

TABELUL 19.XLVII

CAUZE DE TETANIE ACUTĂ
(după Coculescu M.: Endocrinologie clinică, 1998)

Hipocalcemia (scăderea calciului total în ser)
Hipomagneziemia
Scăderea calciului ionic seric
– hiperventilaţie cu alcaloză respiratorie
– alcaloză metabolică
– graviditate (estrogenii cresc legarea calciului de proteine)

culare, fasciculaţii ale musculaturii periorale, mâinilor, picioarelor, parestezii.

Semne clinice: semnul Chvostek (contracţia musculaturii periorale, +/- perinazale, periorbitare la percuţia nervului facial pe ramura mandibulei), semnul Trousseau (spasm carpal cu flexie metacarpofalangiană şi extensie interfalangiană, aducând degetele alăturate şi policele în adducţie – mâna de mamoş), după umflarea manşetei tensiometrului peste valoarea tensiunii sistolice, timp de 3 minute.

b) Hipocalcemia cronică: 1. semne *neurologice* şi *psihiatrice:* convulsii, rar pseudotumor cerebri (hipertensiune intracraniană benignă), edem papilar, confuzie, retard mental (la 20% din copiii cu hipocalcemie cronică), calcificarea ganglionilor bazali; 2) *cardiace:* prelungirea intervalului QT, întârzierea repolarizării; 3) *semne oftalmologice:* cataractă subcapsulară; 4) *modificări ectodermale:* piele uscată, unghii casante, dinţi hipoplazici.

Diagnostic. Hipocalcemia totală şi ionică este însoţită de alungirea intervalului QT; determinarea directă a calcemiei ionice se face numai de către laboratoare specializate. Diagnosticul formei etiopatogenice de hipocalcemie se efectuează conform algoritmului din figura 19.32 şi caracteristicilor din tabelul 19.XLVII. Cuprinde diferenţierea hipoparatiroidismului de rahitism şi de alte cauze mai rare de hipocalcemie, cum ar fi pseudohipoparatiroidismul. Valoarea crescută a fosforemiei sugerează hipoparatiroidism sau pseudohipoparatiroidism, iar valoarea scăzută a fosforemiei indică rahitism.

Diagnostic diferenţial: toate formele de spasmofilie hipocalcemică trebuie diferenţiate de alte spasmofilii (hipomagneziemică, prin modificări de pH şi legare excesivă a calciului ionic de albumine, prin hiperaldosteronism). Se diferenţiază mai ales de spasmofilia neurogenă, care nu este însoţită de modificări ale electroliţilor şi echilibrului acidobazic şi

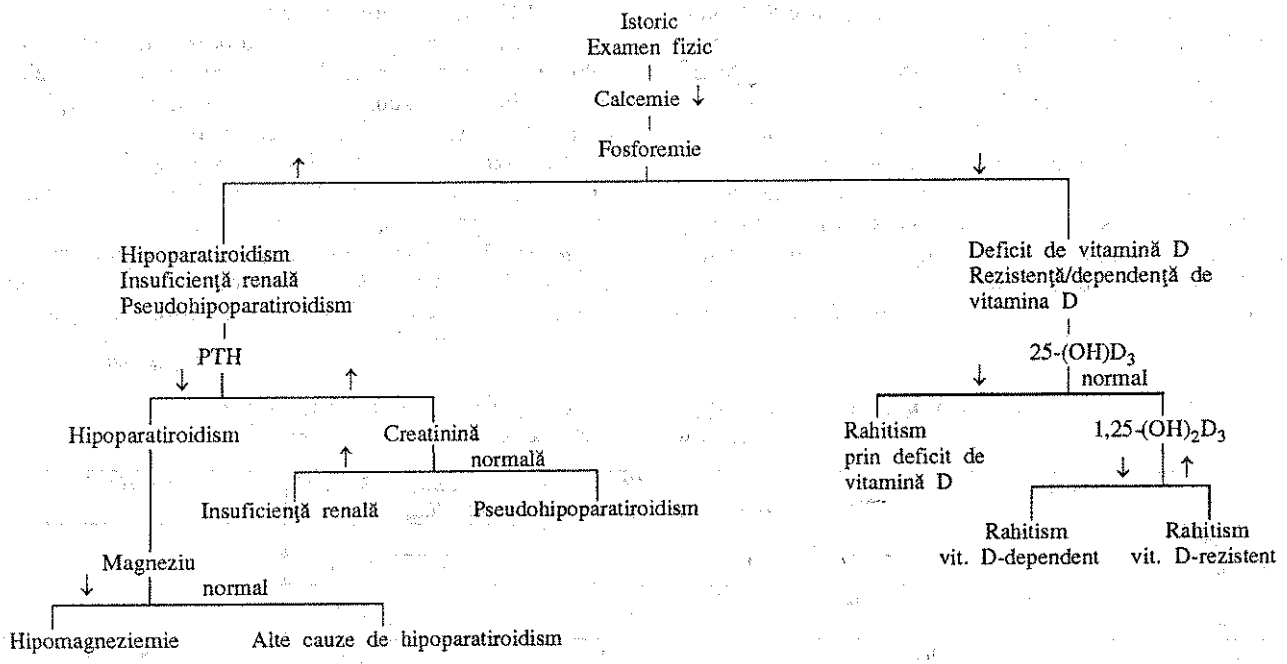


Fig. 19.32 – Algoritm de evaluare a hipocalcemiei (modificat după Root A.W. et al. In Sperling (ed.): Pediatric Endocrinology, 1996). Valori normale: calcemie 8,5-10,5 mg/dl (2,1-2,6 mmol/l); calciurie 30-150 mg/24h (750-3750 µmol/24h); fosforemie 3,6-5,9 mg/dl (1,16-1,91 mmol/l); magneziemie 1,5-2,32 mg/dl (0,62-0,95 mmol/l); PTH (parathormon) 10-65 ng/l (10-65 pg/ml); 25-(OH)D (25-hidroxicolecalciferol) 8-40 ng/ml (20-100 nmol/l); 1,25-$(OH)_2$D (1,25-dihidroxicolecalciferol) 15-60 pg/ml (36-144 pmol/l).

traduce o hiperexcitabilitate de tip central a sistemului nervos.

• **Hipoparatiroidismul.** Sindrom datorat unei secreţii deficitare de parathormon (PTH) din glandele paratiroide, a cărui simptomatologie se datorează predominant hipocalcemiei. Este mai frecvent decât hipersecreţia de PTH, dar apare mai rar decât pseudohipoparatiroidismul (boală ereditară caracterizată prin rezistenţa periferică la acţiunea PTH) (Kelnar C.J.H. In: Fosfar & Arneil's Textbook of Pediatrics, 1998).

Etiopatogenie. *Hipoparatiroidismul paratireopriv, chirurgical* apare prin lezarea vascularizaţiei paratiroidelor, după operaţii în regiunea cervicală (cancer, tiroidectomie, paratiroidectomie), cu apariţia tetaniei în prima/a doua zi postoperator, tranzitorie la 50% din cazuri. La unii pacienţi hipocalcemia poate deveni evidentă după mai mulţi ani.

În hiperparatiroidismul operat apare hipocalcemie tranzitorie postoperator, datorită captării rapide a calciului în oasele demineralizate („hungry bone syndrome"). În această situaţie fosfatul seric este scăzut, spre deosebire de hipoparatiroidism.

Hipoparatiroidismul idiopatic este probabil *autoimun.* Poate apărea sporadic sau asociat cu insuficienţă suprarenaliană primară şi candidoză cutaneomucoasă, în cadrul sindroamelor autoimune poliglandulare (în special tipul I). Vârsta de debut este 5-9 ani, predominant la fete. S-au evidenţiat anticorpi circulanţi împotriva celulelor paratiroidiene sau a senzorului de Ca din aceste celule (fig. 19.33).

Hipoparatiroidismul familial se transmite autozomal dominant sau recesiv. Se datorează unor mutaţii ale genei parathormonului sau senzorului de Ca.

Hipoparatiroidismul funcţional este determinat de hipomagneziemie (< 1,5 mEq/l, < 1,7 mg/dl), care alterează secreţia (dar nu şi sinteza) parathormonului şi reduce sensibilitatea renală şi osoasă la acţiunea PTH şi a vitaminei D. Hipomagneziemia poate apărea ca defect primar (ereditar) sau secundar (în sindroame de malabsorbţie, diarei prelungite, acidoză tubulară renală ş.a.). Tratamentul cu săruri de magneziu restabileşte valorile normale ale calcemiei.

Hipoparatiroidismul neonatal apare în sindromul Di George (disgenezie timică şi paratiroidiană) sau în aplazia congenitală izolată a paratiroidelor.

Clinică. Corespunde efectelor hipocalcemiei cronice şi acute.

Diagnostic. Este sugerat de tetania acută sau cronică şi este confirmat de coexistenţa hipocalcemiei cu hiperfosforemie, hipocalciurie şi hipofosfaturie, la care se poate adăuga măsurarea PTH-ului

Tratament. Vizează corecţia hipocalcemiei şi a hiperfosforemiei.

• **Pseudohipoparatiroidismul (osteodistrofia ereditară Albright).** Boală ereditară, transmisă autozomal dominant. Se datorează unui defect la nivelul receptorului pentru PTH sau postreceptor, ce determină rezistenţa renală şi osoasă la acţiunea PTH. Au fost descrise mutaţii inactivatoare ale proteinei G din cadrul receptorului pentru PTH.

Clinică. Forma clasică (osteodistrofia ereditară Albright) prezintă anomalii de dezvoltare şi scheletale: nanism, gât scurtat, faţă rotundă, metacarpiene şi metatarsiene scurtate, deficit mental.

Diagnostic. Prezintă hipocalcemie şi hiperfosfatemie, ca în hipoparatiroidism, dar PTH este detectabil. Administrarea de PTH sintetic nu creşte producţia de cAMP urinar (spre deosebire de hipoparatiroidism). Unii membri ai acestor familii prezintă tabloul clinic caracteristic, fără tulburări ale meta-

TABELUL 19.XLVII

CARACTERISTICILE BIOCHIMICE ALE PRINCIPALELOR CAUZE DE HIPOCALCEMIE
(după Aurbach G.D. et al: Williams Textbook of Endocrinology, 1992)

Afecţiunea	*PTH seric*	*cAMP urinar*	*Fosfor seric*	*Fosfataza alcalină*	*25-(OH)D*	*1,25-(OH)$_2$D*
Hipoparatiroidism	↓	↓[1]	↑	N	N	↓
Pseudohipoparatiroidism	N/↑	↓[1]	↑	N	N	↓
Deficit de vitamina D (nutriţional, malabsorbţie, boli hepatice)	↑	↑	↓	↑	↓	↓/N
Deficit de formare/acţiune a 1,25-(OH)$_2$D (insuficienţă renală, rahitism vitamina D-rezistent)	↑	↑	↓	↑	N	↓ (în rezistenţa la 1,25-(OH)$_2$D
Formare osoasă crescută (vindecarea osteitei fibrochistice, metastaze osteoblastice)	N/↑	N/↑	↓/N	↑	N	(?↑)

[1] După administrarea de PTH, cAMP urinar creşte în hipoparatiroidism şi nu creşte în pseudohipoparatiroidism

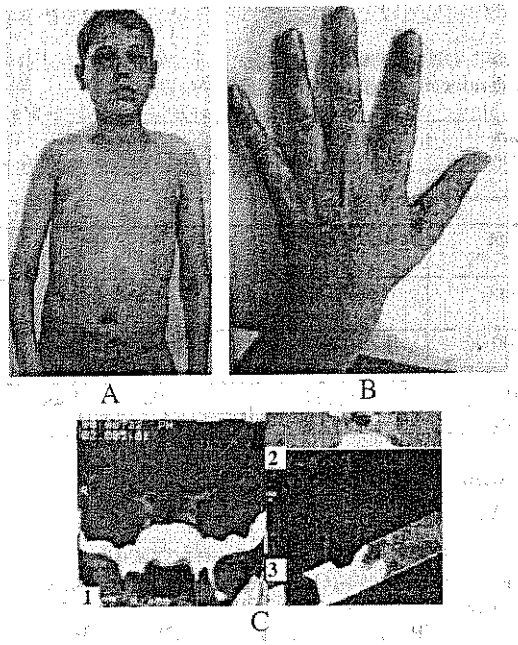


Fig. 19.33 – Hipoparatiroidism asociat cu talasemie majoră, hemosideroză secundară, infantilism sexual, nanism. Cazul S.I., băiat, 20 ani, diagnosticat cu talasemie majoră de la vârsta de 3 ani şi tratat cu transfuzii repetate de sânge şi desferal. Înălţime 135 cm, calcemie 6,8 mg/dl, fosforemie 5,2 mg/dl. A: Constituţional. B: Hiperpigmentare tegumentară. C: Empty sella parţial – CT hipofizar cu contrast i.v. 1, secţiune transversală; 2, reconstrucţie coronală; 3, reconstrucţie sagitală.

bolismului fosfocalcic (pseudopseudohipoparatiroidism) şi nu necesită tratament.

Tratament. Se utilizează săruri de calciu şi preparate de vitamina D (vezi mai jos). Nu există nici un tratament care să îmbunătăţească intelectul.

Tratamentul hipocalcemiei. *Obiective: a)* creşterea calcemiei până la nivele care să permită dispariţia simptomatologiei acute şi a riscului pentru funcţiile vitale; *b)* înlăturarea cauzei (dacă este posibil).

Mijloacele sunt medicamentoase, asociate cu cele igieno-dietetice.

În hipocalcemii acute:

a) calciu – iniţial 100 mg de calciu elemental i.v. (de exemplu, 10-20 ml calciu gluconat 10% în 10 minute, apoi 1-2 ml/kg i.v. la 6-8 ore). Ca alternativă, se pot administra în perfuzie 400-1000 mg calciu elemental/24 h (Kelnar, 1998); după dispariţia simptomatologiei acute, se începe administrarea de calciu p.o.;

b) magneziu – dacă există hipomagneziemie – 50 mmol/24 h i.v. sau 50 mg/kg sulfat de magneziu i.m. la 6 ore, ulterior p.o.;

c) asigurarea unei căi respiratorii libere, în cazul spasmului glotic.

În hipocalcemii cronice se urmăreşte menţinerea unei calcemii de 8,5-9,2 mg/dl, pentru a evita complicaţiile hipocalcemiei sau hipercalcemiei. Se utilizează:

a) mijloace igieno-dietetice: dietă bogată în calciu (lapte, brânză, ouă), asociată cu expunere la radiaţii ultraviolete şi cu evitarea preparatelor care împiedică absorbţia calciului (cafea, cacao, spanac);

b) preparate de calciu în doze individualizate 400-1200 mg calciu elemental/zi, împărţit în 3 prize/zi (tabelul 19.XLVIII);

TABELUL 19.XLVIII

CONCENTRAŢIA ÎN CALCIU ELEMENTAL A PRINCIPALELOR SĂRURI DE CALCIU UTILIZATE ÎN TERAPIA HIPOCALCEMIEI (modificat după Rude R.K.: Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1997)

Sare de calciu	*Concentraţia de calciu elemental/ gram*
Carbonat de calciu (40% calciu)	400 mg
Lactat de calciu (13% calciu)	130 mg
Glubionat de calciu (6,5% calciu)	64 mg
Gluconat de calciu (9% calciu)	90 mg
Citrat de calciu (21% calciu)	210 mg
Gluconolactat de calciu (11% calciu)	110 mg
Clorură de calciu (27% calciu)	270 mg

c) vitamina D. Deoarece administrarea de PTH nu este disponibilă pentru tratament de lungă durată, recomandăm utilizarea vitaminei D activate, forma 1,25-hidroxilată (calcitriol – Rocaltrol – 25-50 ng/kg/zi p.o.) sau 1-hidroxilată (alfacalcidol – Alpha D_3 – 50 ng/kg/zi). Au efect rapid, sunt eficiente şi în condiţii de afectare hepatică sau renală, dar necesită verificări mai frecvente ale calcemiei (la 3-7 zile), deoarece au risc mai mare de hipercalcemie. Intoxicaţia cu vitamina D, produsă de aceste preparate, durează mai puţin.

Ergocalciferolul (vitamina D_2) şi colecalciferolul (vitamina D_3) au avantajul unui cost redus, dar efectul apare lent şi intoxicaţia, în caz de supradozaj, este prelungită.

Un preparat sintetic cu structură chimică înrudită, dar diferită de vitamina D, tahisterolul (Tachystin, A.T. 10) se poate administra în doză de 1-2 mg/zi. Principalele caracteristici ale preparatelor de vitamina D sunt prezentate în tabelul 19.XLIX.

TABELUL 19.XLIX

CARACTERISTICI ALE PREPARATELOR DE VITAMINA D
(după Strewler G.J.: Basic & Clinical Endocrinology, 1997)

Caracteristici	*Ergocalciferol*	*Dihidro-tahisterol*	*Calcitriol 1α,25-(OH)$_2$D*	*Alfacalcidol (1α-hidroxicolecalciferol)*
Necesită 25-hidroxilare hepatică	+	–	–	+
Necesită 1-hidroxilare renală	+	–	–	–
Durata până la normocalcemie (poate fi scăzută prin folosirea dozelor de atac)	4-8 săpt.	1-2 săpt.	0,5-1 săpt.	1-2 săpt.
Persistența hipercalcemiei după oprirea administrării	6-8 săpt.	1-3 săpt.	0,5-1 săpt.	1-2 săpt.
Doza zilnică	1 000-3 000 U.I. (40 000-120 000) U.I.	300-1000 μg	0,75-2,25 μg	0,25-1 μg (50 ng/kg)
Forme farmaceutice	50 000 U.I.	0,125, 0,2 μg 0,4 mg	0,25 μg, 0,5 μg	0,25 μg, 1 μg

b) preparate de magneziu: 300-600 mg magneziu elemental/zi p.o., în 3-4 doze (sub formă de săruri: citrat, lactat, clorură, oxid) sunt rareori necesare în tratamentul cronic. În doze mari produc diaree.

Bolile corticosuprarenalei

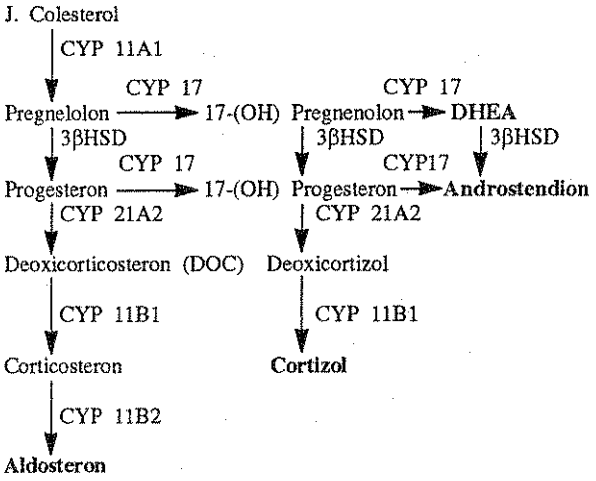
Fiziologie. Suprarenala este formată din *medulosuprarenală* (cu originea în celulele crestei neurale) și *corticosuprarenală* (de origine mezodermală). Corticosuprarenala prezintă trei regiuni: *glomerulară* (secretă mineralocorticoizi, în principal aldosteron), *fasciculată* (secretă glucocorticoizi, în principal cortizol) și *reticulară* (secretă androgeni suprarenali, în principal dehidroepiandrosteron).

Sinteza acestor hormoni steroidieni pornește de la colesterol, implică o serie de enzime (fig. 19.34) și este reglată prin CRH hipotalamic (hormonul eliberator al corticotropinei) și ACTH hipofizar (hormonul adrenocorticotrop, corticotropină), pentru sinteza glucocorticoizilor și a androgenilor, și prin sistemul renină-angiotensină – pentru mineralocorticoizi.

Hormonii corticosuprarenali acționează la nivel celular prin receptori aparținând familiei de receptori nucleari (tabelul 19.L).

Insuficiența corticosuprarenală

Sindrom de importanță vitală, rezultă din deficitul de hormoni corticosuprarenali (în primul rând cortizol), ceea ce provoacă o astenie marcată, hipotensiune până la colaps.



Cifrele din text simbolizează enzimele citocromului P450 (CYP) implicate în sinteză, respectiv:
CYP 11A1 = enzima de clivare a lanțului lateral al colesterolului
CYP 11B1 = C11-hidroxilaza (cortizol sintetaza)
CYP 17 = C17 alfa-hidroxilaza
CYP 11B2 = C18-hidroxilaza (aldosteron sintetaza)
CYP 21A2 = C21-hidroxilaza
Singura enzimă care nu aparține citocromului 450 este 3βHSD (3-beta-hidroxisteroid dehidrogenaza).

Fig. 19.34 – Sinteza hormonilor steroizi suprarenali (după Coculescu M.: Endocrinologie clinică, ed. a 3-a. 1998).

Clasificare. Există forme:

a) *primare,* exemplificate prin forma cronică – boala Addison (distrugerea lentă, cronică, a țesutului corticosuprarenal) și forma acută – apoplexia suprarenală (distrugerea acută a suprarenalei indemne), sau *secundare* (prin afectare hipotalamohipofizară cu deficit al secreției de ACTH/CRH),

TABELUL 19.I.

CAUZELE INSUFICIENŢEI SUPRARENALE CRONICE PRIMARE
(modificat după Kelnar C.J.H.: Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics, 1998)

Cortizol ↓, ACTH/CRH ↑	
Congenital	***Dobândit***
Forma completă	
Hipoplazia suprarenală congenitală Hiperplazia suprarenală lipoidă (deficitul de colesterol desmolază) Adrenoleucodistrofia	Autoimună Infecţioasă Hemoragică Boli infiltrative Hemocromatoză Amiloidoză Sarcoidoză Tumori Metastaze Suprarenalectomie bilaterală Adrenolitice (o, p'-DDD)
Forma parţială – deficit de glucocorticoizi	
Hiperplazia suprarenală congenitală (deficit de: 21- hidroxilază – total/parţial, 11 β-hidroxilază, 17 α-hidroxilază) Insensivitatea ereditară la ACTH (deficitul familial de glucocorticoizi)	Inhibitori ai sintezei de glucocorticoizi (aminoglutetimid, ketoconazol, metirapon, etomidat, trilostan) Antagonişti de glucocorticoizi (RU-486) Stimulatori ai catabolismului steroizilor (rifampicină, fenobarbital, fenitoină)
Forma parţială – deficit de mineralocorticoizi	
Hipoaldosteronism (deficit de corticosteron metiloxidază I,II) Pseudohipoaldosteronism (aldosteron ↑; defect postreceptor)	
Forma parţială – deficit de androgeni	
Deficit de 17,20-desmolază	

b) *complete* (afectarea biosintezei tuturor hormonilor corticosuprarenali) sau *parţiale* (pe o singură linie hormonală),

c) *congenitale* sau *dobândite,*

d) *cronice* sau *acute* (criza addisoniană sau apoplexia suprarenală).

• **Insuficienţa suprarenală (ISR) primară.** Etiologia apare în tabelul 19.I. Frecvenţă: este rară la copii, la aproximativ 1 din 10 000.

Forme congenitale:

– **Hiperplazia suprarenală congenitală** este prezentată mai jos.

– **Hipoplazia suprarenală congenitală:** la nou-născut este a doua cauză de insuficienţă suprarenală ca frecvenţă. Poate fi sporadică sau familială (X-linkată sau autozomal recesivă), uneori asociată cu anencefalie, hipogonadism hipogonadotropic sau alte malformaţii congenitale – distrofie musculară Duchenne, deficit de glicerol kinază. Simptomatologia este acută. Tratamentul este substitutiv cu gluco- şi mineralocorticoizi, prognosticul fiind rezervat.

– **Insensivitatea ereditară la ACTH:** constă în deficitul familial de glucocorticoizi prin lipsă de răspuns a suprarenalei la ACTH. ACTH plasmatic are valori crescute. Debut după primul an de viaţă, cu hipoglicemie, astenie şi prostraţie în cursul unor boli intercurente, hiperpigmentare şi statură înaltă. Poate fi asociată cu alacrimaţie şi achalasie. Este transmisă autozomal recesiv, lipsa de răspuns la ACTH datorându-se probabil unui defect postreceptor. Tratamentul substitutiv este cu glucocorticoizi.

– **Adrenoleucodistrofia (ALD),** transmisă X-linkat (gena localizată pe braţul lung al cromozomului X), cu penetranţă incompletă, apare la 1 din 25 000 de băieţi (vezi capitolul 21, „Boli genetice şi de metabolism").

Se datorează acumulării de acizi graşi saturaţi cu catenă lungă (C26, în special) în creier, cortexul suprarenal, testicule şi ficat, datorită unei beta-oxidări deficitare. Produce demineralizare în sistemul nervos central şi insuficienţă suprarenală (care poate preceda tulburările neurologice în 30% din cazuri). Debutează de obicei în prima decadă de viaţă, evoluează progresiv spre orbire, surditate, demenţă, cvadriplegie şi moarte. Boala se poate determina prin screening genetic familial şi prenatal şi prin determinarea excesului de acizi graşi cu catenă lungă.

Forme dobândite:

– **Boala Addison:** cauzele principale (peste 90% din cazuri) sunt tuberculoza şi autoimunitatea.

Mult mai frecventă în trecut, *tuberculoza* este întâlnită mai des la băieţi, fiind o cauză importantă de insuficienţă suprarenală la pacienţii cu SIDA (apare la aproximativ 5% dintre aceştia), alături de infecţia cu virus citomegalic şi histoplasmoză. Rifampicina accelerează metabolizarea cortizolului, iar ketoconazolul, administrat ca antifungic la pacienţii cu SIDA, inhibă enzimele de sinteză a cortizolului şi de aceea pot precipita o criză addisoniană.

Forma *autoimună* este prezentă la majoritatea cazurilor de boală Addison (aşa-zis *idiopatică*). Este mai frecventă la fete şi poate fi izolată sau asociată cu alte boli autoimune, în cadrul sindroamelor autoimune poliglandulare de tip I (asociată cu hipoparatiroidism şi/sau candidoză cutaneomucoasă) sau de tip II (asociată cu diabet zaharat insulino-dependent, hipo-

tiroidism, insuficienţă gonadică) ± sindroame de malabsorbţie, alopecie, hepatită cronică, vitiligo, anemie pernicioasă ş.a. Se caracterizează prin infiltrarea limfocitară a corticosuprarenalei şi prezenţa de anticorpi circulanţi împotriva cortexului suprarenal şi a altor ţesuturi.

– **Hemoragia suprarenală bilaterală (apoplexia suprarenală)** poate produce insuficienţă suprarenală acută (tabelul 19.LI). La copii apare cel mai frecvent în meningococemia fulminantă (sindromul Waterhouse-Friderichsen) sau în septicemia cu Pseudomonas. Clinic prezintă dureri abdominale importante, uneori cu distensie şi rigiditate abdominală, purpură necrotizantă, şoc, hipotensiune, febră, vomă, confuzie, cu agravare progresivă spre comă şi deces (vezi capitolul 24).

• **Insuficienţa suprarenală (ISR) secundară (deficit central de ACTH).** Apare ca urmare a unei afectări hipotalamohipofizare ce determină scăderea secreţiei de CRH/ACTH, cu reducerea consecutivă a funcţiei corticosuprarenalei. În stadiul iniţial, nivelurile bazale de cortizol şi ACTH sunt normale, dar rezerva hipofizară de ACTH este diminuată şi răspunsul ACTH şi al cortizolului la stres este subnormal. Ulterior se produce o atrofie a zonei fasciculate şi reticulare din suprarenală. De regulă, sinteza de mineralocorticoizi, reglată prin sistemul renină-angiotensină-aldosteron, rămâne normală.

TABELUL 19.LI

APOPLEXIA SUPRARENALĂ
(CAUZE DE HEMORAGIE SUPRARENALĂ BILATERALĂ)
(modificat după Numann P.J., 1997)

Meningococemia fulminantă
Septicemii: Pseudomonas aeruginosa etc.
Tulburări de coagulabilitate
Tromboza venei suprarenale
Metastaze suprarenale
Traumatisme
Complicaţii obstetricale, post-partum
Chirurgie abdominală
Tromboza trombocitopenică heparin-indusă.

Etiologia apare în tabelul 19.LII. *Administrarea cronică de glucocorticoizi în doză farmacologică,* în scop antiinflamator sau imunosupresiv, reprezintă cea mai frecventă cauză de hipofuncţie suprarenală atât la copil, cât şi la adult. La întreruperea bruscă a steroizilor administraţi cronic (oral, intranazal sau topic) sau la neajustarea dozelor în timpul unui stres sau al unei boli intercurente severe poate apărea insuficienţă suprarenală acută. Administrarea dozei de glucocorticoizi în zile alternative determină o supresie mai redusă a axului hipotalamohipofizosuprarenalian, iar reducerea gradată a dozei înainte de întreruperea unei terapii cronice permite refacerea mai rapidă a axului. Totuşi, aceşti pacienţi vor mai necesita, pe o perioadă variabilă, administrarea de glucocorticoizi în cazuri de stres.

TABELUL 19.LII

CAUZELE INSUFICIENŢEI SUPRARENALE SECUNDARE
(modificat după Kelnar: Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics, 1998)

Cortizol ↓, ACTH/CRH ↓	
Congenital	***Dobândit***
Deficit de ACTH/CRH – Izolat – Deficite hormonale multiple	Idiopatică Izolată Deficite hormonale multiple Autoimună (hipofizita limfocitară) Tumori (craniofaringiom, germinom, adenom hipofizar ş.a.) Traumatisme Hemoragie Medicamente (steroizi exogeni) Radioterapie hipotalamohipofizară Chirurgie hipotalamohipofizară Boli infiltrative

Aceleaşi precauţii sunt necesare şi în cazul pacienţilor cu *sindrom Cushing vindecat după suprarenalectomie unilaterală.* La aceştia apare o insuficienţă suprarenală secundară tranzitorie, deoarece celulele corticotrofe şi cele din suprarenala controlaterală sunt inhibate de secreţia anterior crescută de cortizol.

Clinica insuficienţei suprarenale. Deficitul de cortizol produce: slăbiciune, oboseală, anorexie, greaţă şi vomă, hipotensiune, hiponatremie şi hipoglicemie. Deficitul de mineralocorticoizi produce: pierdere urinară de sare cu retenţie de potasiu, deshidratare, hipotensiune, hiponatremie, hiperkaliemie, acidoză.

Insuficienţa suprarenală cronică la copil se manifestă prin: scăderea forţei musculare, astenie progresivă, greaţă, vomă, diaree sau constipaţie, dureri abdominale, semne de hipoglicemie, hiperpigmentare a mucoasei bucale, vaginale, areolelor mamare, pliurilor palmare şi ariilor de fricţiune (axilar, inghinal, coate, genunchi).

Insuficienţa suprarenală acută (criza addisoniană) poate fi declanşată la pacienţii cu insuficienţă cronică, de un stres chirurgical, infecţios, traumatic etc. sau poate apărea de la început, de exemplu în hemoragii bilaterale suprarenale. Se manifestă prin: hipotensiune (altfel rară la copiii cu insuficienţă SR cronică), deshidratare, prostraţie şi colaps, hipoglicemie şi tulburări electrolitice, uneori febră, purpură, dureri abdominale intense, cianoză, tahicardie (în sindromul Waterhouse-Friderichsen) (vezi capitolul 24).

Investigaţii. *Probele paraclinice* arată: hiponatremie, hiperkaliemie, hipoglicemie à jeun, uree crescută (prin deshidratare), anemie normocitară, normocromă, neutropenie, limfocitoză relativă, eozinofilie.

Cortizolul plasmatic, recoltat la ora 8 a.m. poate fi normal/scăzut: < 5 µg/dl, confirmă, de regulă, insuficienţa suprarenală; > 20 µg/dl – în general exclude acest diagnostic.

Diagnostic. Se bazează pe determinarea cortizolului şi testul la ACTH 1-24 (fig. 19.35).

Diagnosticul pozitiv este sugerat de clinică, dar certificat de testul la ACTH 1-24 (tetracosactin).

Testul scurt (cu doză mică) de stimulare cu ACTH sintetic 250 µg i.v. cu determinarea cortizolemiei la 0-30-60' arată: < 14 µg/dl – insuficienţă suprarenală (primară sau secundară); > 25 µg/dl – exclude insuficienţa. Valori intermediare pot exista şi în unele cazuri de insuficienţă secundară, cu deficit parţial de ACTH; de aceea necesită evaluarea rezervei de ACTH hipofizar prin teste ce stimulează eliberarea de ACTH (testul la metirapon, insulină, glucagon). Valori subnormale apar în SR secundară.

Diagnosticul diferenţial între insuficienţa suprarenală primară şi cea secundară se face prin:

1) ACTH: – crescut (de obicei > 200 pg/ml) în ISR primară; normal (dar inadecvat scăzut faţă de valoarea cortizolemiei) în ISR secundară.

2) Testul lung de stimulare cu ACTH 1-24 sintetic: ACTH sintetic depot 1 mg i.m. (Synacten, Cortrosyn) timp de 1-3 zile, cu determinarea cortizolemiei şi a metaboliţilor urinari tip 17-OH-corticosteroizi (17-OHCS). În ISR primară, după stimulare cortizolul plasmatic nu depăşeşte 20 µg/dl, iar 17-OHCS nu cresc semnificativ.

În ISR secundară, diferenţierea între forma hipotalamică şi cea hipofizară este posibilă doar dacă localizăm imagistic leziunea.

Aldosteronul poate fi normal în ISR secundară sau scăzut, cu activitate reninică plasmatică crescută; în ISR primară, DHEA, androstendionul sunt scăzute ca şi în sindromul insensivităţii ereditare la ACTH.

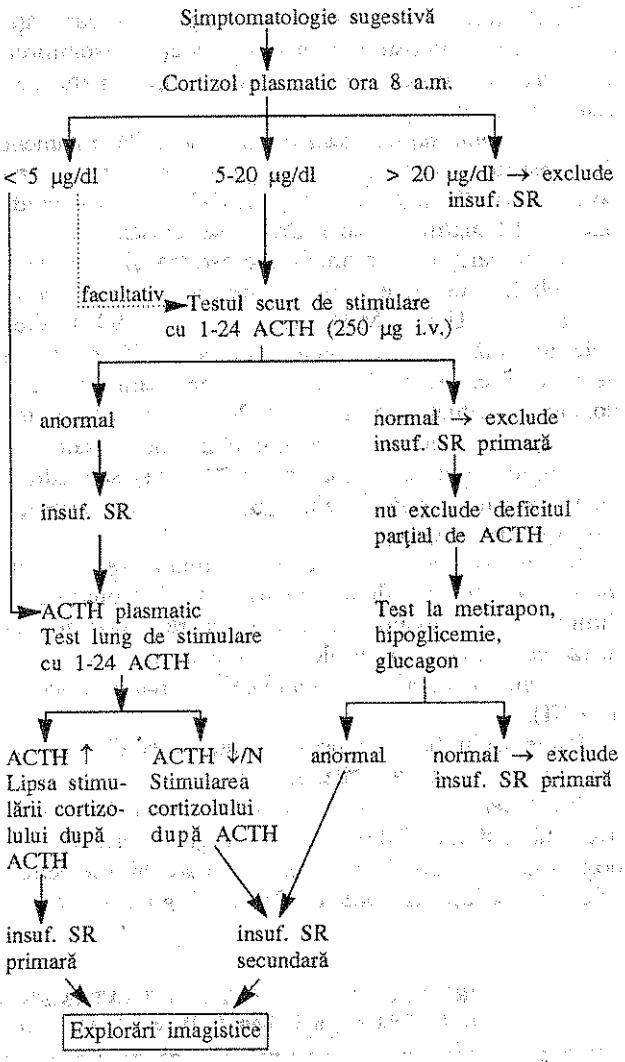


Fig. 19.35 – Algoritm de diagnostic în insuficienţa suprarenală (modificat după Oelkers X., 1998).

Anticorpii circulanţi corticosuprarenali pot fi detectaţi la mulţi pacienţi cu boală Addison idiopatică, uneori asociaţi şi cu alţi autoanticorpi.

Explorarea imagistică a suprarenalelor (tomografie computerizată, rezonanţă magnetică nucleară) evidenţiază glande mărite în volum cu eventuale calcificări în tuberculoză, hemoragie, tumori. În forma autoimună, suprarenalele nu se vizualizează. Explorarea hipotalamohipofizară relevă cauza unei insuficienţe suprarenale secundare (tumori de obicei). IDR la PPD, radiografia pulmonară pot fi utile pentru diagnosticarea tuberculozei.

Tratament. Obiectivul este asigurarea cantităţii optime de corticosteroizi necesari vieţii, restabilirea echilibrului hidroelectrolitic şi energetic, înlăturarea cauzelor bolii.

Insuficienţa suprarenală cronică necesită tratament de substituţie toată viaţa, cu *glucocorticoizi* (hidrocortizon 10-20 mg/m^2/zi timp de 2-3 prize sau prednison 5-10 mg/m^2/zi p.o.). Doza este ajustată în funcţie de dispariţia simptomelor, creşterea şi maturizarea scheletului şi, eventual, determinarea ACTH la ora 8 a.m. (Urban M.D., Kogut M.D., 1997). Trebuie folosită cea mai mică doză necesară, pentru a permite o creştere normală. Este necesară creşterea dozelor în situaţii de stres (de 2-3 ori în infecţii intercurente moderate, intervenţii chirurgicale sau stomatologice minore, vomă, diaree severă) sau administrarea parenterală de glucocorticoizi (în intervenţii chirurgicale majore).

În insuficienţa suprarenală primară se adaugă *mineralocorticoizi* (fludrocortizon 0,05-0,2 mg/zi p.o. dimineaţa), iar evaluarea terapiei se face prin monitorizarea tensiunii arteriale şi a electroliţilor plasmatici, eventual a activităţii reninice plasmatice (tabelul 19.LIII).

Pacienţii trebuie să poarte brăţări/medalion/document care să ateste prezenţa bolii.

Insuficienţa suprarenală acută (criza addisoniană) necesită tratament de urgenţă cu glucocorticoizi în doze mari, de obicei i.v., reechilibrare hidroelectrolitică cu soluţii izotone de NaCl şi glucoză; tratamentul cauzelor declanşatoare (infecţie, de obicei) (tabelul 19.LIV). Mineralocorticoizii nu sunt necesari în prima etapă deoarece dozele mari de glucocorticoizi, asociate cu perfuziile saline, asigură o acţiune mineralocorticoidă suficientă. Doza de glucocorticoizi este scăzută progresiv, în funcţie de starea pacientului, până la atingerea dozei de întreţinere. Când doza zilnică de hidrocortizon scade sub 100 mg, se adaugă fludrocortizon.

Dacă diagnosticul de ISR nu a fost pus anterior, pacientul poate fi trecut pe terapie de întreţinere cu dexametazonă p.o., care nu interferă cu metodele de dozare a cortizolului şi permite efectuarea testelor diagnostice. Dozele şi administrarea terapiei în cazul unei intervenţii chirurgicale sunt prezentate, de asemenea, în tabelul 19.LIV.

Prognostic. Prognosticul insuficienţei suprarenale tratate este bun; netratată, evoluează spre deces în aproximativ 2 ani. În cazul ISR acute prin hemoragie bilaterală sau hipoplazie suprarenală congenitală, prognosticul este rezervat.

Tumorile corticosuprarenalei

Tumorile corticosuprarenalei sunt rare la copil. Ele pot fi: a) *maligne* (carcinoame – forma predominantă la copil) sau *benigne* (adenoame ş.a.) sau b) *funcţionale* (secretante de hormoni corticosuprarenali) sau *nefuncţionale*, rare la copil, acestea din

TABELUL 19.LIII

PREPARATE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL INSUFICIENŢEI SUPRARENALE CRONICE
(modificat după Urban M.D. et al: Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1997)

Preparat	*Doză*	*Mod de administrare*	*Observaţii*
Glucocorticoizi			
Hidrocortizon	10-20 mg/m^2/zi p.o.	– în 2 prize pe zi 2/3 din doză dimineaţa la trezire, restul după amiaza devreme (3-4 p.m.) – în 3 prize/zi, doze egale la 8 ore	Fiziologic, majoritatea cortizolului este secretat în prima 1/2 a zilei
Prednison	5-10 mg/m^2/ zi p.o.	dimineaţa la sculare sau seara la culcare sau împărţit în 2 prize pe zi: 2/3 dimineaţa, 1/3 după amiaza	
Dexametazonă (DXM)	2,5-7,5 mg/zi	seara la culcare	DXM se administrează de elecţie înainte şi în timpul testului scurt de stimulare cu ACTH pentru că nu interferă cu dozarea cortizolului plasmatic
Cortizon	25-37,5 mg/zi p.o.		Nu se recomandă pentru că absorbţia este lentă, variabilă, necesită conversie hepatică în cortizol, nu inhibă suficient ACTH
Mineralocorticoizi			
Fludrocortizon (Astonin, Florinef)	0,05-0,2 mg /zi p.o.	dimineaţa	Regimul alimentar trebuie să cuprindă cantităţi normale de sare

TABELUL 19.LIV

TRATAMENTUL INSUFICIENŢEI SUPRARENALE ÎN CONDIŢII SPECIALE: CRIZĂ ADDISONIANĂ, TERAPIE CHIRURGICALĂ
(New M.I. et al: Pediatric Endocrinology, 1996)

Substanţa activă	*Criza addisoniană*	*Chirurgie*
Soluţii perfuzabile izotone (NaCl 0,9% şi glucoză/dextroză 5%)	2 000-3 000 ml/m²/zi, din care 20 ml/kg în prima oră	Cantităţi uzuale intra- şi postoperator
Hidrocortizon	În bolus i.v. 50-100 mg, apoi 50-100 mg i.v. (PEV) sau i.m. la 6 ore	*La intrarea în sală*: bolus i.v. 25 mg < 6 luni 50 mg la 6 luni-2 ani 100 mg > 2 ani *Intraoperator + reanimare*: PEV 2 mg/h < 2 ani 4 mg/h > 2 ani sau 50 mg la 6 ore i.m. sau i.v. *Postoperator*: 80-100 mg/m²/zi p.o., în 3 prize
	Evoluţie favorabilă: Se scade doza cu 1/3-1/2 zilnic, până la doza de întreţinere *Evoluţie nefavorabilă:* Se menţine/creşte doza la 200-400 mg/zi	
Dexametazonă	2-4 mg i.m. sau i.v. la 12 h (alternativă la hidrocortizon)	–
Fludrocortizon	0,05-0,2 mg/zi p.o. Se adaugă atunci când doza de hidrocortizon este < 100 mg/zi	*Preoperator:* doza uzuală *Postoperator:* doza uzuală Se adaugă atunci când doza de hidrocortizon este < 100 mg/zi
Terapia specifică pentru factorul cauzal	Antibiotice ş.a.	

urmă fiind deseori descoperite incidental (investigaţii imagistice efectuate pentru alte afecţiuni) (vezi capitolul 14, „Boli oncologice").

Manifestările clinice depind de tipul hormonilor secretaţi şi (mai rar) de semnele locale determinate de volumul tumorii. Tabloul clinic, diagnosticul şi tratamentul tumorilor corticosuprarenale sunt sintetizate în tabelul 19.LV. Ocazional se descoperă o tumoră suprarenală la un examen imagistic efectuat întâmplător pentru alte motive (incidentaloame). Acestea pot prezenta uneori secreţie hormonală autonomă într-o cantitate insuficientă pentru producerea unui tablou clinic, alteori sunt nefuncţionale (de exemplu, lipoame sau tumori care apar asociate cu hiperplazia suprarenală congenitală netratată).

Incidentaloamele se tratează chirurgical atunci când prezintă secreţie hormonală autonomă sau când depăşesc 4-5 cm în diametru (deoarece s-a demonstrat că riscul de malignitate al tumorii creşte proporţional cu diametrul acesteia).

Sindromul Cushing

Este un complex de semne şi simptome determinat de excesul cronic de glucocorticoizi la nivelul ţesuturilor sensibile la acţiunea acestora. Apare rar la copii (5-10% din totalul cazurilor). Se poate datora terapiei cronice cu glucocorticoizi (Cushing exogen este cel mai frecvent) sau producţiei endogene crescute de glucocorticoizi, cauzată, în principal, de: 1. *adenoame/carcinoame corticosuprarenale;* 2. *adenoame/hiperplazie corticotropă hipofizară* (boala Cushing); 3. *secreţie ectopică (paraneoplazică) de ACTH/CRH* (tabelul 19.LVI).

La copiii sub 8 ani predomină tumorile suprarenale (carcinoame, la jumătate din copii); peste vârsta de 8 ani boala Cushing reprezintă 50% din cazuri.

Tabloul clinic se datorează efectelor cortizolului în exces: stimularea catabolismului proteic, creşterea rezistenţei periferice la insulină cu alterarea toleranţei la glucoză, acumularea de grăsime, modificări electrolitice, imunosupresie. Semnele clinice la copii sunt mai puţin evidente ca la adult (hipertensiune, obezitate de tip central, faţă în „lună plină", hirsutism, striuri roşii-violacee, diminuarea forţei musculare la muşchii proximali, osteoporoză, simptome psihiatrice – depresie, iritabilitate, insomnie). Triada clasică la copil este *obezitate, hirsutism, încetinirea creşterii liniare* (datorită asocierii secreţiei de glucocorticoizi cu secreţie excesivă de androgeni suprarenali).

Diagnostic. Sindromul Cushing se caracterizează prin: a) hipercortizolism (cortizol plasmatic, cortizol

TABELUL 19.LV

TUMORILE CORTICOSUPRARENALE – DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT
(după New M.I. et al: Pediatric Endocrinology, 1996)

Secreţie	*Diagnostic*			*Tratament*
	Tablou clinic	*Laborator*	*Explorare imagistică*	
Glucocorticoizi	Sindrom Cushing	Cortizol liber urinar↑ Cortizol ↑ nesupresibil la DXM	CT/RMN	Chirurgical
Androgeni	Virilizare la fete Pseudopubertate precoce la băieţi	17-CS ↑ DHEA ↑ Testosteron ↑ Androgeni nesupresibili la DXM	CT/RMN	Chirurgical
Estrogeni	Ginecomastie la băieţi (prepubertar) Pseudopubertate precoce la fete	Estronă ↑ Estriol ↑ Androstendion↑ 17-CS ↑ FSH, LH ↓	CT/RMN	Chirurgical
Mineralocorticoizi	Hipertensiune arterială	Hipokaliemie Aldosteron ↑ (nesupresibil) Activitate reninică plasmatică ↓	CT/RMN	Chirurgical Dexametazonă p.o. (în hiperaldosteronismul supresibil la DXM)
Absentă	Normal	Normal	CT, RMN; echografie abdominală (descoperire întâmplătoare)	∅ > 4-6 cm: chirurgical ∅ < 4 cm: observaţie, reevaluare

TABELUL 19.LVI

FORMELE ETIOPATOGENICE ALE SINDROMULUI CUSHING ENDOGEN

CUSHING ENDOGEN	*Caracteristici*
• **Forme ACTH dependente**	
Hipofizară (Boala Cushing) – Adenom (majoritatea cazurilor) – Hiperplazia corticotrofelor (rară) – Adenocarcinom (extrem de rar)	70% (de regulă adenoame monoclonale şi <10 mm)
Neoplasm cu secreţie ectopică de ACTH/CRH – Neoplasm pulmonar cu celule mici (1/2 din cazuri) – Tumori insulare pancreatice – Carcinoid (plămân, timus, intestin, pancreas, ovar) – Carcinom medular tiroidian – Feocromocitom şi paragangliom	15-20% din formele ACTH dependente
• **Forme ACTH independente**	
Tumoră suprarenală – Adenom – Adenocarcinom	10% majoritar la adulţi majoritar la copii
Hiperplazie suprarenală nodulară bilaterală – **micronodulară** (boala suprarenală primară pigmentară)	Rară, cu multipli micronoduli bilateral, de culoare închisă. Sporadică la 50% (la tineri), ereditară la 50% (sindromul Carney: autozomal dominant, asociat cu nevi tegumentari pigmentaţi, mixoame atriale, mamare, cutanate, schwannoame melanotice, tumori testiculare cu celule Sertoli). Aparent datorată unor anticorpi stimulatori pentru receptorul de ACTH
– **macronodulară** – **mediată de alimentaţie (GIP)**	Nefamilială cu noduli bilaterali mari (3-6 cm) şi patogenie necunoscută Răspunde la GIP (peptidul inhibitor gastrointestinal)
Ţesut corticosuprarenal ectopic: gonade, ficat	Foarte rar (în unele cazuri de hiperplazie suprarenală congenitală netratată)
Sindrom McCune-Albright	Foarte rar
CUSHING EXOGEN/IATROGEN	
Glucocorticoizi sau analogi sintetici Analogi de ACTH	Foarte frecvent Foarte rar

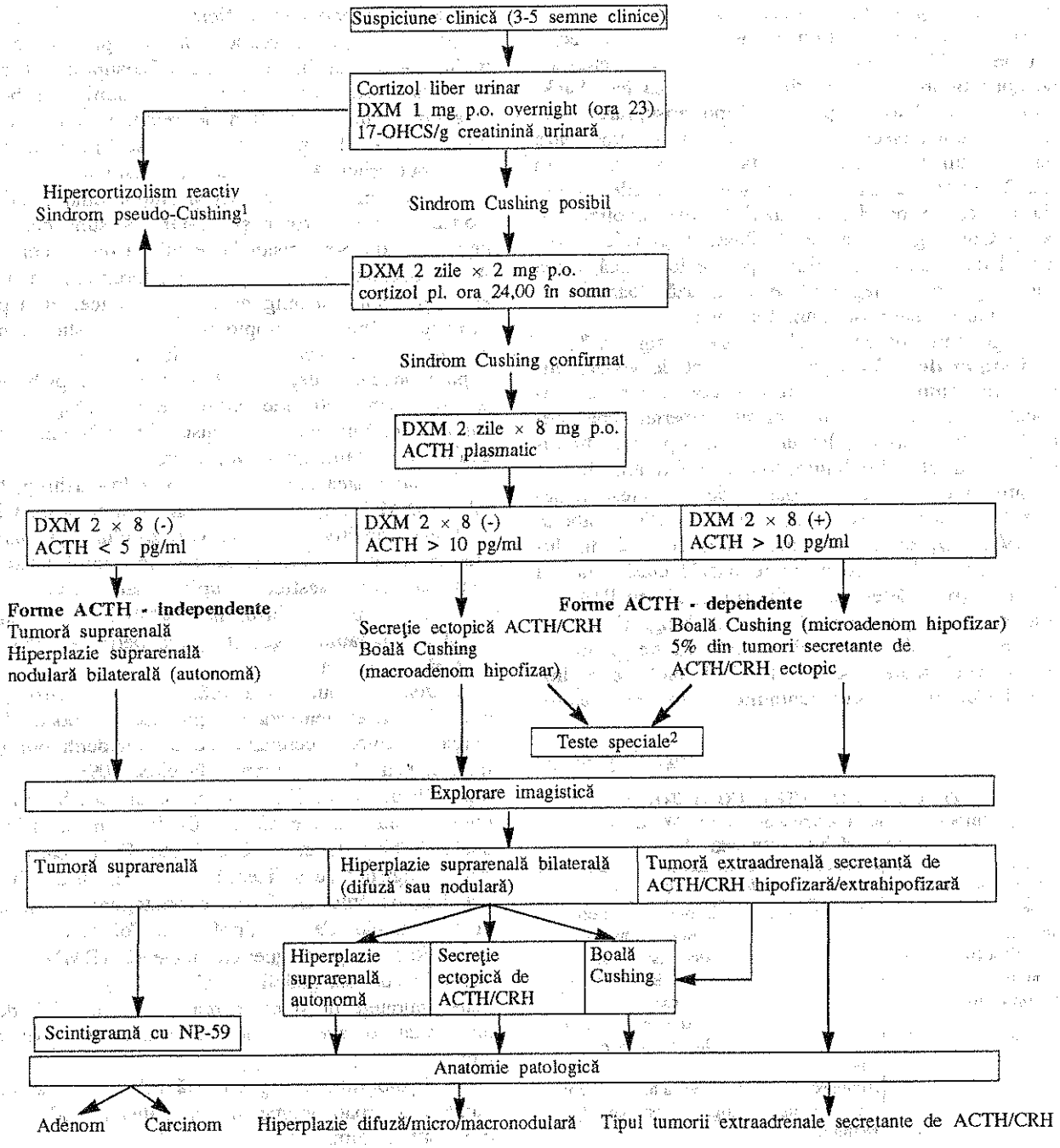


Fig. 19.36 – Algoritm de diagnostic al bolii Cushing. DXM = dexametazonă; (+) = supresia secreţiei cortizolice după DXM; (–) = lipsa supresiei.

1 Uneori, sindroamele pseudo-Cushing nu prezintă supresie la DXM 2 × 2 şi necesită, pentru diferenţierea de sindromul Cushing, alte teste: DXM 2 × 2 mg + CRH 1 μg/kg i.v.; hipoglicemia indusă de insulină; test la loperamid; test la CRH sau/şi AVP.

2 Diferenţierea dintre boala Cushing (microadenom sau hiperplazie corticotropă) şi o tumoră secretantă de ACTH paraneoplazic poate fi uneori dificilă, mai ales când nu se vizualizează tumora; se pot utiliza teste speciale: test la metirapon, test la CRH sau/şi AVP, dozare ACTH din sinusurile pietroase inferioare.

liber urinar şi 17-hidroxicorticosteroizi urinari crescuţi); b) alterarea ritmului circadian normal al secreţiei de ACTH şi cortizol (persistă secreţie crescută de cortizol în cursul nopţii); c) pierderea feed-backului normal al axei hipotalamohipofizosuprarenale la glucocorticoizi (secreţia cortizolului nu se supresează după administrarea de dexametazonă p.o. 1 mg seara sau 2 mg/zi - 2 zile; după 8 mg/zi - 2 zile, supresia apare, de regulă, în cazul formei hipofizare – boala Cushing). Iniţial se stabileşte diagnosticul hormonal de sindrom Cushing, apoi se identifică forma etiopatogenică. Imagistica se utilizează doar pentru confirmarea diagnosticului hormonal.

Algoritmul diagnosticului apare în fig. 19.36.

Diagnostic diferenţial: din punct de vedere clinic, sindromul Cushing trebuie considerat ca diagnostic diferenţial pentru obezitate, hipertensiune arterială, diabet zaharat, hirsutism, osteoporoză, tulburări menstruale. Biochimic, trebuie diferenţiat de alte situaţii în care cortizolul plasmatic este crescut, denumite generic *hipercortizolisme reactive* (tabelul 19.LVII). De aceea, o valoare crescută a cortizolului plasmatic la o determinare bazală clasică la ora 7-8 a.m. (prin determinare fluorimetrică sau RIA) nu este specifică pentru sindromul Cushing. Unele cazuri de depresie endogenă severă sau de alcoolism pot prezenta toate modificările biochimice ale sindromului Cushing şi sunt denumite *sindroame pseudo-Cushing*.

TABELUL 19.LVII

ALTE CAUZE DE HIPERCORTIZOLISM
(modificat după Chrousos G. In: Williams Textbook of Endocrinology, 1998)

Stări fiziologice	*Stări patologice*
Stres	Afecţiuni psihice – Depresie (sindrom pseudo-Cushing)
Sarcină	Alcoolism (sindrom pseudo-Cushing)
Exerciţiu fizic cronic intens	Anorexia nervosa
Hipoglicemie	Anxietate cu panică
	Oprirea narcozei
	Obezitate [1]
	Administrare de preparate cu hidrocortizon
	Exces endogen/ exogen de estrogeni [2]
	Malnutriţie
	Rezistenţă primară la glucocorticoizi

[1] În obezitate rata producţiei zilnice de cortizol este crescută, 17-OHCS pot fi crescuţi, dar cortizolul liber urinar este de obicei normal.

[2] Estrogenii cresc sinteza de CBG – globulina plasmatică de care sunt legaţi corticosteroizii, → cortizolul plasmatic (liber plus legat de proteine circulante) este crescut.

Depresia endogenă, suficient de severă încât să necesite spitalizarea, produce la unii pacienţi o dereglare a axului hipotalamohipofizosuprarenal care mimează modificările hormonale întâlnite în boala Cushing. Ritmul circadian de secreţie al cortizolului şi ACTH-ului poate fi păstrat sau pierdut, frecvenţa pulsurilor ACTH poate fi crescută, antrenând pulsuri de cortizol de durată şi amplitudine crescută. Cortizolul liber urinar şi 17-OHCS sunt crescuţi, uneori cu lipsa supresiei la testul cu dexametazonă. Aceşti pacienţi pot fi de regulă diferenţiaţi de pacienţii cu boală Cushing pe criterii clinice, ei neprezentând semnele şi simptomele caracteristice hipercortizolismului. Toate anomaliile hormonale dispar după vindecarea depresiei (spontan, prin psihoterapie sau prin medicaţie antidepresivă). După rezolvarea afecţiunii, nu apare insuficienţa tranzitorie a axului hipotalamohipofizoadrenal.

În majoritatea sindroamelor pseudo-Cushing, testul la DXM 2 mg × 2 zile (eventual asociat cu CRH i.v.) este pozitiv (supresia cortizolului plasmatic). Uneori, pentru diferenţierea de sindromul Cushing sunt necesare investigaţii suplimentare: testul hipoglicemiei induse de insulină (0,15-0,3 U./kg corp), testul la loperamid (agonist opioid periferic), desmopresină, CRH ş.a.

Imagistica aduce doar informaţii anatomice precise, dar nu evidenţiază funcţia, deci nu poate diferenţia o tumoră secretantă de un incidentalom (tumoră „mută clinic", prezentă la circa 10% din populaţie) (Hall W.A., 1994). În plus, tumora hipofizară nu se vizualizează decât la 50-75% din cazurile de boală Cushing (Graham K.E., 1998). De aceea, explorarea imagistică se utilizează numai pentru confirmarea diagnosticului de formă etiopatogenică deja stabilit hormonal. Pentru hipofiză se folosesc:

a) Rezonanţa magnetică nucleară (RMN) – cu agent de contrast gadoliniu (Gd-DTPA), are cea mai mare acurateţe în identificarea leziunilor mici, definirea relaţiilor adenoamelor cu structurile de vecinătate.

b) Tomografia computerizată (CT) – evidenţiază inclusiv microadenoame, dar acurateţea scade la tumori sub 5 mm.

c) Radiografia de craniu profil – rareori utilă, deoarece majoritatea adenoamelor secretante de ACTH sunt microadenoame.

Pentru suprarenale se folosesc:

a) CT, RMN (acurateţe 98,6%) arată hiperplazie suprarenală bilaterală în formele ACTH-dependente,

tumoră în adenoamele sau carcinoamele suprarenale (+/- metastaze, invazie locală), respectiv hiperplazie micro- sau macronodulară multiplă, bilaterală, în formele ACTH-independente.

b) Scintigrama cu ^{131}I-6β-iodometilnorcolesterol (NP-59) – evidenţiază tumorile secretante de corticosteroizi, în timp ce carcinoamele de regulă nu captează trasorul.

c) Echografia abdominală – utilă în depistarea tumorilor suprarenale cu dimensiuni peste 1 cm.

d) Angiografia (plus dozare selectivă venoasă) – acurateţe aproape 100%, dar este o explorare invazivă.

Tratament: *A. Chirurgical:* poate consta în: 1) suprarenalectomie unilaterală – în tumori SR; 2) suprarenalectomie bilaterală – în boala Cushing, la pacienţii la care hipofizectomia nu se poate efectua sau nu a dat rezultate, sau la tumori inoperabile cu secreţie ectopică de ACTH/CRH; 3) hipofizectomie selectivă transfenoidală/hipofizectomie transfrontală în boala Cushing (prezintă risc de hipopituitarism postoperator).

B. Radioterapeutic: este indicat: 1) ca tratament de primă intenţie la copii cu boală Cushing, cu rezultate bune la 80%; 2) după suprarenalectomia bilaterală în boala Cushing, pentru scăderea incidenţei sindromului Nelson (tumoră hipofizară cu evoluţie agresivă şi secreţie excesivă de ACTH, care se dezvoltă după suprarenalectomia bilaterală). Radioterapia poate fi: convenţională supravoltată (cel mai des utilizată, în doză de 35–50 Gy); gamma knife („cuţitul gama"). Dezavantaje: riscul de hipopituitarism, cu deficit de creştere consecutiv, şi latenţa până la apariţia efectului terapeutic (6-12 luni, în care se poate asocia cu tratamentul medicamentos).

C. Medicamentos (tabelul 19.LVIII). Scade secreţia de glucocorticoizi, ameliorând simptomele. Este indicat: 1) ca pregătire preoperatorie (câteva săptămâni); 2) în tumori inoperabile; 3) asociat cu radioterapie (până la apariţia efectelor acesteia); 4) când se doreşte temporizarea unei intervenţii chirurgicale. Determină remisie clinică la 80% din cazuri, dar majoritatea au recăderi după întreruperea terapiei. În general este prost tolerat, datorită reacţiilor adverse frecvente.

Tumori virilizante sau feminizante

Produc masculinizare la fete (hipertrofie clitoridiană, uneori şi labială) +/- intersex, dacă tumora este congenitală. La băieţi se produce pseudopubertate precoce, cu testicule de dimensiuni mici (prepubertare) şi hipertrofie peniană. La ambele sexe apare pilozitate pubiană şi axilară, creşterea liniară este accentuată şi vârsta osoasă avansată, determinând închiderea precoce a cartilajelor de creştere şi statură finală redusă (manifestări asemănătoare cu cele produse de tumorile virilizante gonadale).

Diagnostic. 17-CS (cetosteroizii) urinari sunt crescuţi (des peste 30 mg/24 h), cu predominanţa fracţiei I pe cromatografie (derivată din androgenii suprarenali). Dehidroepiandrosteronul (DHEA) seric şi androstendionul sunt crescuţi. Testul de supresie la dexametazonă (0,5 mg p.o. la 6 ore, timp de 3-5 zile) este util pentru diferenţierea unei tumori SR de hiperplazia SR congenitală. În hiperplazia SR congenitală, 17-CS şi DHEA plasmatic vor scădea după acest test, în cazul unei tumori – nu. Estradiolul seric creşte la cazurile cu tumori suprarenale feminizante şi nu se inhibă cu dexametazonă. Explorarea imagistică (de obicei tomografia computerizată) pune în evidenţă tumora suprarenală.

Tratament. Este chirurgical. Dacă rămâne ţesut tumoral nerezecat, poate fi utilă administrarea de blocante ale receptorilor pentru androgeni (spironolactonă, ciproteron).

Tumori secretante de mineralocorticoizi

Sunt foarte rare la copil. Hiperaldosteronismul apare frecvent prin hiperplazie suprarenală bilatera-

TABELUL 19.LVIII

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL SINDROMULUI CUSHING
(după Nieman L.K. In: Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1997)

Clasa de substanţe	*Medicamentul*	*Doza administrată*	*Reacţii adverse*
Inhibitori ai enzimelor implicate în sinteza cortizolului	Ketoconazol	200-400 mg p.o. de 2-3 ori/zi	Hepatotoxicitate tranzitorie, ginecomastie, tulburări menstruale, sedare
	Aminoglutetimid	500-750 mg p.o. de 3-4 ori/zi	Rash, somnolenţă, guşă, suspresia măduvei osoase
	Metirapon	250 mg p.o. de 2-3 ori/zi	Digestive, rash, hirsutism
Adrenolitice	Orto-para-DDD (Mitotan)	4-20 g/zi p.o.	Rash cutanat, greaţă, vomă, somnolenţă, leucopenie

lă (hiperaldosteronism primar idiopatic), mai rar prin adenoame sau carcinoame secretante de aldosteron (sindromul Conn). Există şi o formă rară de hiperaldosteronism supresibil la dexametazonă, transmisă autozomal dominant (determinată prin duplicarea genică ce uneşte gena aldosteron sintetazei cu regiunea reglatoare a 11β-hidroxilazei, responsivă la ACTH). Unele carcinoame pot secreta precursori cu acţiune mineralocorticoidă, de exemplu deoxicorticosteron (DOC).

Sindromul Conn. Este o formă de hiperaldosteronism primar, determinată cel mai des de un adenom suprarenal. Se manifestă prin: *hipertensiune arterială, hipokaliemie* (astenie, sete, poliurie, parestezii, cefalee), *alcaloză metabolică, uneori diminuarea creşterii.*

Diagnostic (tabelul 19.LIX). Constă iniţial în identificarea hiperaldosteronismului primar şi apoi a formei clinice. Necesită întreruperea terapiei cu diuretice cu 3 săptămâni (6 săptămâni, în cazul spironolactonei) înainte de efectuarea investigaţiilor diagnostice. La pacienţii cu HTA severă se pot utiliza, pe perioada investigaţiilor, medicamente antihipertensive care nu influenţează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, blocante ale receptorilor α-adrenergici). Algoritmul diagnosticului este prezentat în figura 19.37.

TABELUL 19.LIX

DIAGNOSTICUL HIPERALDOSTERONISMULUI PRIMAR
(modificat după Orth D.N.: Williams Textbook of Endocrinology, 1998)

Determinare	*Valori diagnostice*	*Observaţii*
Potasemie ↓	< 3,5 mEq/l	Hipopotasemia se accentuează după regim hipersodat
Aldosteron ↑ – plasmatic – urinar/24 h (metabolitul 18-glucuronid)	> 25 ng/dl > 25 mg/24 h	Regim normosodat cu corectarea potasemiei pentru determinările bazale Nu se supresează după: regim hipersodat, perfuzie cu ser fiziologic, test la captopril Nu creşte în ortostatism Dozarea aldosteronului în venele suprarenalei implică determinări bilaterale şi în sângele periferic pentru localizarea sursei; rezultat pozitiv = valoare de 10 ori mai mare pentru partea afectată
Raportul aldosteron (ng/dl)/ activitate reninică plasmatică (ng/ml/oră) ↑	> 25	Se efectuează de obicei în ortostatism
Deoxicorticosteron ↑ Corticosteron ↑ 18-hidroxicorticosteron↑	> 120 pg/ml dimineaţa > 100 ng/dl	Mai ales la cei cu adenoame suprarenale
18-hidrocortizol urinar ↑ 18-oxocortizol urinar ↑		În hiperaldosteronismul supresibil la dexametazonă
Alcaloză metabolică		

Imagistică:

a) Tomografia computerizată/rezonanţa magnetică nucleară permit vizualizarea unei tumori suprarenale (adenom sau carcinom), mai ales dacă este > 1 cm. Altfel devine dificilă diferenţierea între un adenom (care poate fi sub limita vizibilităţii) şi hiperplazia suprarenală bilaterală (hiperaldosteronismul idiopatic), în care pot apărea pseudonoduli (Fallo F. et al, 1997).

b) Scintigrafia cu ^{131}I-6β-iodometilnorcolesterol (NP-59) (cu blocarea simultană a ACTH-ului cu DXM). Se foloseşte atunci când CT/RMN sunt negative sau echivoce. Va evidenţia captare unilaterală în cazul unui adenom (dar necesită 5-7 zile şi blocarea captării tiroidiene). Are o specificitate de circa 90% (Obara et al. In: Textbook of Endocrine Surgery, 1997).

Alte teste se aplică în clinici specializate.

Prognostic. Este bun în cazul adenoamelor (vindecare la majoritatea) şi rezervat în cazul carcinoamelor. Indicatorii de prognostic în tumorile suprarenale la copil sunt: tipul histologic al tumorii; greutatea tumorii (prognostic grav la tumori > 100 g); dimensiunile tumorii (prognostic sever la tumori > 5 cm) (New M.I., Rapaport R., 1996).

Hiperplazia corticosuprarenală congenitală

Definiţii:

• Hiperplazia corticosuprarenală congenitală este rezultatul scăderii activităţii uneia din enzimele implicate în biosinteza cortizolului, ca urmare a unui defect genetic de tip autozomal recesiv.

• Sindromul adrenogenital constă din sindroamele virilizante (mai rar feminizante) datorate secreţiei crescute de androgeni sau alţi steroizi sexuali produşi de ţesutul suprarenal.

Frecvenţă. Cea mai frecventă formă de hiperplazie corticosuprarenală congenitală este deficitul de 21-hidroxilază (CYP 21A2), care apare la 1 din 12 000 nou-născuţi. Aproximativ 1-2% din populaţie sunt purtători heterozigoţi ai defectului de CYP 21A2 şi

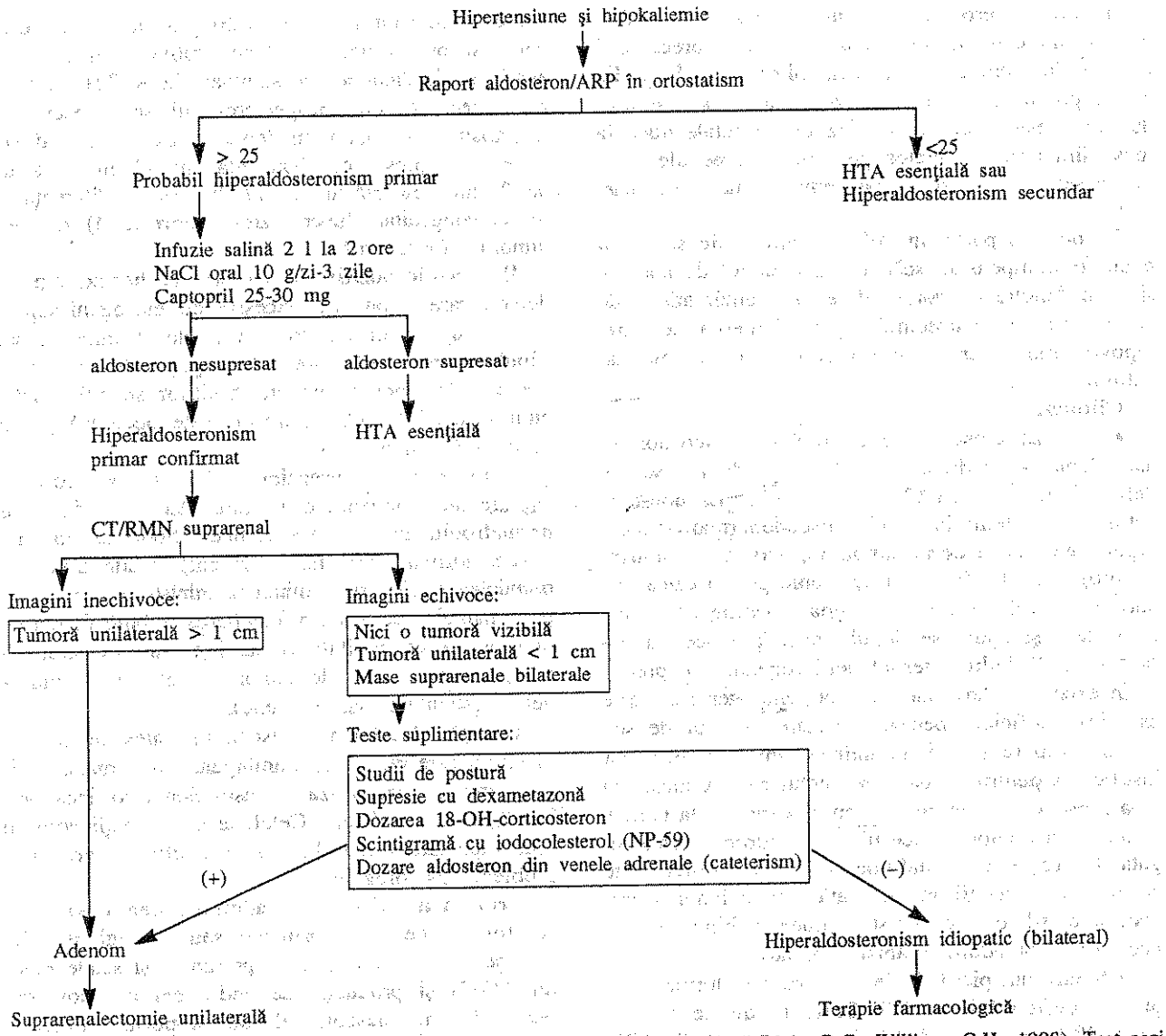


Fig. 19.37 – Algoritm diagnostic al tumorilor secretante de mineralocorticoizi (după Dluhy R.G., Williams G.H., 1998). Test pozitiv (+) = aldosteron nemodificat/scăzut în ortostatism faţă de clinostatism, = 18-OH-corticosteron > 100 ng/dl, = captare unilaterală a trasorului la scintigrama cu iodocolesterol, = secreţie de aldosteron crescută unilateral în sângele venelor adrenale; test negativ (–) = aldosteron crescut cu 33% în ortostatism, = 18-OH-corticosteron < 100 ng/dl, = imagini şi determinări echivoce la scintigrafie şi cateterism.

nu prezintă modificări patologice. Următoarea enzimă implicată în etiologia acestei patologii, ca frecvenţă, este 11-hidroxilaza (CYP 11B1), care reprezintă aproximativ o zecime din cazurile de deficit de 21-hidroxilază. Celelalte enzime din lanţul sintezei cortizolului sunt implicate extrem de rar.

Fiziopatologie. Deficitul enzimatic duce la reducerea producţiei de cortizol la făt, având drept consecinţă scăderea nivelului seric al cortizolului. Conform mecanismului de feed-back negativ, aceasta duce la stimularea secreţiei de ACTH de la nivel hipofizar pentru a stimula suprarenala să depăşească blocajul enzimatic şi să readucă la normal cortizolemia. Nivelul cronic crescut al ACTH stimulează creşterea corticosuprarenalelor, ducând la hiperplazie, proces care începe din timpul vieţii intrauterine.

În timp ce produşii de sinteză din aval de defectul enzimatic scad, cei situaţi în amonte (precursorii cortizolului) cresc, ca şi metaboliţii lor. Mulţi din aceşti precursori sunt androgeni, iar creşterea producţiei acestora în timpul dezvoltării fetale duce la masculinizarea organelor genitale externe ale fătului de sex feminin şi organe genitale ambigue la naştere.

Pe de altă parte, în deficitul enzimatic sever nu poate fi compensată scăderea producţiei de cortizol şi – în funcţie de natura defectului enzimatic – de aldosteron. În consecinţă, apar pierderea de sare, hipovolemia şi criza de tip addisonian a nou-născutului.

Clinică:

• Sinteza crescută de androgeni corticosuprarenali (dehidroepiandrosteron şi androstendion) apare în deficitul de CYP 21A2 şi CYP 11B1. La nou-născutul de sex feminin duce la pseudohermafroditism: organe genitale externe ambigue, persistenţa sinusului urogenital (orificiu perineal unic pentru calea urinară şi genitală). La băieţi apar macrogenitosomia la naştere şi apoi pseudopubertatea precoce. În deficitul de 3β-hidroxisteroid dehidrogenază se produce în exces dehidroepiandrosteron, androgen slab, care este însă suficient pentru virilizarea fătului de sex feminin (apare pseudohermafroditism la fetiţe), dar insuficient pentru sexualizarea celui de sex masculin (apare pseudohermafroditism cu hipospadias la băieţi). O altă consecinţă a excesului de androgeni este legată de creşterea în înălţime: viteza de creştere este accelerată în primii ani de viaţă, dar închiderea precoce a cartilajelor de creştere duce la hipostaturalitate la vârstă adultă (nanism sexual).

• Sindromul pierderii de sare apare în forma completă a deficitului de CYP 21A2 (o treime din cazuri), 3β-hidroxisteroid dehidrogenază şi CYP 11B2; se datorează sintezei deficitare de aldosteron.

• Hipertensiunea arterială apare în deficitul de CYP 11B1, datorită excesului de deoxicorticosteron şi în deficitul de CYP 11B2, datorită excesului de aldosteron.

• Hiperplazia congenitală cu debut tardiv este forma nonclasică a deficitului de CYP 21A2 (vezi capitolul „Hirsutismul").

Investigaţii. *Testele de laborator* sunt de două feluri: bazale şi dinamice. Testele bazale constată creşterea steroizilor din amonte faţă de enzima deficitară şi creşterea celor din aval. Specificitatea creşte atunci când sunt folosite dozări plasmatice (nu urinare) şi prin raportarea concentraţiilor din amonte/aval. Testele dinamice de stimulare la ACTH 1-24 cu măsurarea 17-hidroxiprogesteronului se folosesc în diagnosticul formelor cu debut tardiv. Testele dinamice de supresie cu dexametazonă (2 mg/zi timp de 2 zile) cu măsurarea 17-CS urinari diferenţiază forma congenitală hiperplazică (supresibilă) de cea tumorală (autonomă).

Diagnostic pozitiv. Se bazează pe hormonologie: demonstrarea producţiei excesive de androgeni suprarenali, supresibili cu doze mici de dexametazonă. Tipul enzimei deficitare este sugerat de clinică şi precizat de evidenţierea metaboliţilor specifici deficitului (tabelul 19.LX); uneori este necesară proba la ACTH sintetic.

Diagnosticul diferenţial al hiperplaziei corticosuprarenale congenitale la nou-născut se face cu hermafroditismul adevărat (ambele tipuri de gonade, 17-CS normali, testosteron crescut) şi alte tipuri de pseudohermafroditism feminin (administrarea de androgeni mamei). La copil, diferenţierea trebuie făcută cu hiperplazia congenitală dobândită (tumori suprarenale) sau alte tipuri de tumori secretante de androgeni (testiculare sau ovariene).

Complicaţii. La nou-născut, mai ales cel de sex masculin care nu prezintă ambiguităţi de organe genitale externe, apare criza de insuficienţă corticosuprarenală, potenţial fatală. Celelalte complicaţii constau din: hipostaturalitate la vârstă adultă, infertilitate, probleme psihologice.

Tratament. *Principiu:* administrarea unei doze substitutive de glucocorticoizi sau analogi sintetici previne insuficienţa corticosuprarenală şi scade nivelul ACTH şi producţia de androgeni corticosuprarenali. La nou-născut, cel mai important obiectiv este prevenirea pierderii de sare şi a crizei de insuficienţă corticosuprarenală prin administrarea cortizolului şi eventual a mineralocorticoizilor şi monitorizarea aportului de sare. Acest tratament se începe înaintea rezultatelor analizelor hormonale, pe baza suspiciunii clinice. Corecţia chirurgicală a organelor genitale externe ambigue se face ulterior. Monitorizarea tratamentului se face prin măsurarea precursorului imediat al enzimei deficitare. Normalizarea acestuia este posibilă uneori numai folosind doze suprafiziologice de cortizol, care pot altera creşterea; de aceea se asociază mineralocorticoizi sau antiandrogeni (spironolactonă, flutamid) la dozele fizio-

TABELUL 19.LX

MANIFESTĂRI CLINICE ŞI DE LABORATOR ÎN CELE MAI FRECVENTE FORME DE HIPERPLAZIE ADRENALĂ CONGENITALĂ
(după Kelnar C.: Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics, 1998)

Deficit enzimatic	*Organe genitale externe ambigue la nou-născut în caz de:*	*Pierdere de sare*	*Hipertensiune arterială*	*Ser*	*Urină*
21-hidroxilaza (CYP 21A2) – forma simplă virilizantă	genotip feminin	–	–	17-OHP ++ An ++ DHEA n/+ Renina n/+	PT ++ Ald n
21-hidroxilaza (CYP 21A2) – forma cu pierdere de sare	genotip feminin	+	–	17-OHP ++ An ++ DHEA n/+ Renina ++	PT ++ Ald --
11-hidroxilaza (CYP 11B1)	genotip feminin	–	+	17-OHP + An ++ DHEA + Renina --	PT + Ald --
3β-hidroxisteroid dehidrogenaza	genotip masculin şi feminin	+	–	17-OHPn/+ An ++ DHEA +++ Renina +	PT n/+ Ald --

17-OHP = 17-hidroxiprogesteron, An = androstendion, DHEA = dehidroepiandrosteron, PT = pregnantriol, Ald = aldosteron.

TABELUL 19.LXI

GHID ÎN TERAPIA HIPERPLAZIEI CORTICOSUPRARENALE CONGENITALE
(după New M.I., Newfield R.S.: Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1997)

Substanta activă	*Tratament de întreţinere*	*Tratament special*		
		Stres	**Chirurgie**	**Criza addisoniană**
Hidrocortizon	10-20 mg/m²/zi în 2-3 prize	40-100 mg/m² /zi p.o. în 3-4 prize sau parenteral	Preoperator: 25-30 mg/m² p.o. sau i.m. seara În timpul operaţiei: 30-40 mg/m² i.m. şi 30-40 mg/m² i.v. Postoperator: 100 mg/m² /zi i.m. sau i.v.	Bolus de 50-150 mg i.v. sau i.m. PEV NaCl 0,9%
Prednison	5-10 mg/zi în 2 prize (nerecomandat prepubertar)	15-30 mg/zi în 3 prize p.o.		
Dexametazonă	0,25-0,5 mg/zi seara (nerecomandat prepubertar)	1-2 mg/zi în 2 prize p.o.		
Fludrocortizon	0,05-0,2 mg/zi în funcţie de nivelul reninei plasmatice	–		

logice de glucocorticoizi (Allan R. Glass. In: Endocrine Secrets, 1998). Tratametul se face pentru tot restul vieţii, iar situaţiile de stres necesită creşterea corespunzătoare a dozei de glucocorticoizi.

Tabelul 19.LXI prezintă scheme terapeutice.

Hirsutismul

Definiţii. Hirsutismul constă din creşterea excesivă a pilozităţii terminale la sexul feminin cu o distribuţie caracteristică sexului masculin (zone androgendependente: facial, torace, linia albă). *Hipertricoza* constă din excesul pilozităţii cu distribuţie normală pentru sexul respectiv. *Virilizarea* constă din semne de masculinizare: clitoromegalie, îngroşarea vocii, creşterea masei musculare, rărirea pilozităţii capilare temporale, acnee, asociate hirsutismului şi semnelor de defeminizare (amenoree, regresie a glandelor mamare).

Etiopatogenie. Hirsutismul apare fie datorită hiperandrogenemiei, fie prin receptivitatea exagerată a foli-

culului pilos la concentraţii normale de androgeni (Coculescu M. et al: Endocrinologie clinică, 1998). Hiperandrogenemia constă din creşterea androgenilor de origine ovariană (testosteron, androstendion) sau corticosuprarenală (DHEA, androstendion, testosteron), care vor fi ulterior convertiţi sub acţiunea 5α-reductazei în dihidrotestosteron, responsabil pentru transformarea pilozităţii velare în pilozitate terminală. De asemenea, situaţiile cu scăderea nivelului proteinei de legare a androgenilor (SHBG) duc la creşterea consecutivă a fracţiei libere a androgenilor la nivelul foliculului pilos. În cazurile în care hiperandrogenemia nu este prezentă este fie vorba de variante constituţionale, fie de transmitere genetică (exemplu India) (tabelul 19.LXII).

TABELUL 19.LXII

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A HIRSUTISMULUI (după Rittmaster R.S.: Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1997 şi Bright T.M.: Endocrine Secrets, 1998)

Fără hiperandrogenemie	*Cu hiperandrogenemie*
Idiopatic (constituţional)	Boala ovarelor polichistice
Familial	Hiperplazia corticosuprarenală congenitală cu debut tardiv
	Tumorile ovariene producătoare de androgeni: cu celule tecale, granuloase, Sertoli-Leydig (arenoblastom)
	Tumorile corticosuprarenale producătoare de androgeni (adenom, carcinom)
	Sindromul Cushing
	Prolactinomul
	Hipotiroidia
	Medicamentos: danazol, testosteron, glucocorticoizi, metirapon, fenotiazine, steroizi anabolizanţi, contraceptive orale cu norgestrel şi noretindron

Clinică. Hirsutismul la fetiţe până la vârsta pubertăţii apare de obicei în contextul creşterii importante a concentraţiei androgenilor şi face parte din tabloul virilizării, cele mai frecvente cauze fiind hiperplazia corticosuprarenală congenitală şi tumorile ovariene sau corticosuprarenale cu producţie de androgeni.

Odată cu vârsta pubertăţii hirsutismul apare mai frecvent în context idiopatic (ciclul menstrual este regulat). Urmează, cu vârsta, boala ovarelor polichistice şi mai rar hiperplazia corticosuprarenală congenitală cu debut tardiv (ciclul menstrual este neregulat sau absent).

Boala ovarelor polichistice se caracterizează prin pulsaţii mai frecvente ale gonadoliberinei hipotalamice (GnRH), care duc la creşterea raportului dintre LH şi FSH, cu stimulare ulterioară excesivă a celulelor tecale, având consecinţă foliculi ovarieni imaturi, formare de chisturi ovariene, anovulaţie cronică şi creşterea producţiei de androgeni.

Hiperplazia corticosuprarenală congenitală cu debut tardiv (nonclasică) are aceeaşi patogenie ca cea clasică, doar că deficitul enzimatic este mai uşor. De aceea nu există ambiguitate a organelor genitale externe la nou-născut şi nici risc de insuficienţă corticosuprarenală. Numai fetele devin simptomatice la vârsta adolescenţei, când apar acnee, hirsutism şi neregularităţi menstruale.

Investigaţii de laborator şi paraclinice:

- Dozările androgenilor plasmatici (testosteron, DHEA, androstendion) şi ale metaboliţilor urinari ai acestora (17-CS totali şi fracţionaţi); teste de stimulare şi inhibiţie (vezi „Hiperplazia corticosuprarenală congenitală").
- Dozarea gonadotropilor (un raport LH/FSH peste 3 asociat cu valori uşor crescute ale androgenilor şi aspect echografic polichistic al ovarelor sunt argumente de diagnostic pentru boala ovarelor polichistice).
- Tomografia computerizată abdominală în caz de valori foarte mari ale androgenilor, care sugerează o tumoră ovariană sau suprarenală.

Tratament. Este cosmetic în formele idiopatice şi patogenic în formele tumorale (extirparea tumorii), hiperplazia suprarenală congenitală (supresia ACTH cu doze fiziologice de glucocorticoizi) şi hipotiroidie (corectarea acesteia). Tratamentul fetelor cu boală a ovarelor polichistice, la care fertilitatea nu este încă un obiectiv, constă din administrarea de progesteronice în a 2-a jumătate a ciclului menstrual asociat cu antiandrogenice şi tratament cosmetic contra hirsutismului. La adolescente se pot administra contraceptive orale (estroprogestative).

Tabelul 19.LXIII ilustrează principalele medicamente antiandrogenice şi mecanismul lor de acţiune.

Tratamentul hirsutismului idiopatic implică mijloace cosmetice, medicamentele au eficacitate redusă.

Tabelul 19.LXIV ilustrează principalele medicamente folosite în tratamentul hirsutismului idiopatic.

Bolile medulosuprarenalei

Fiziologie. Fiziologia medulosuprarenalei cuprinde sinteza catecolaminelor (adrenalina, noradrenalina,

TABELUL 19.LXIII

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL ANTIANDROGENICELOR
(după Roger S. Rittmaster: Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1997)

Spironolactona	1. legare competitivă de receptorul pentru androgeni (mecanism principal) 2. slab efect progesteronic 3. slabă inhibiție a sintezei testosteronului
Flutamide	legare competitivă de receptorul pentru androgeni
Ciproteron	1. efect progesteronic puternic 2. legare de receptorul androgenic 3. slab efect glucocorticoid

TABELUL 19.LXIV

TRATAMENTUL MEDICAL AL HIRSUTISMULUI
(după Roger S. Rittmaster: Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1997)

Supresia ovarelor	Contraceptive orale	
	Ciproteron acetat	2 mg/zi p.o.
	Analogi gonadoliberine	3,75 mg leuprolide depot i.m.
Supresia corticosuprarenalelor	Glucocorticoizi	10-20 mg hidrocortizon p.o. 2,5-5 mg prednison p.o., orele 22 0,25-0,5 mg dexametazonă p.o., orele 22
Antiandrogenice	Spironolactonă	100-200 mg p.o.
	Flutamide	500 mg p.o.
	Ciproteron acetat	25-50 mg p.o.
Inhibitori de 5α-reductază	Finasteride	1-5 mg p.o.

dopamina – vezi fig. 19.38), dar și a enkefalinelor (coexistente în 20% din veziculele secretate) și a altor peptide de tipul adrenomedulinei (înrudită cu CGRP – calcitonine gene related peptide) etc. În granulele secretorii coexistă cromogranina A și se concentrează derivații de guanetidină.

Transformarea tirozinei în dopamină este etapa limitativă de viteză a sintezei catecolaminelor. Conversia norepinefrinei în epinefrină se realizează numai la nivelul medulosuprarenalei, feniletanolamin N-metiltransferaza fiind indusă de glucocorticoizii din medulosuprarenală produși la nivelul corticosuprarenalei. Principalele enzime responsabile de metabolizarea catecolaminelor sunt: catecol-orto-metiltransferază (COMT) și monoaminoxidaza (MAO).

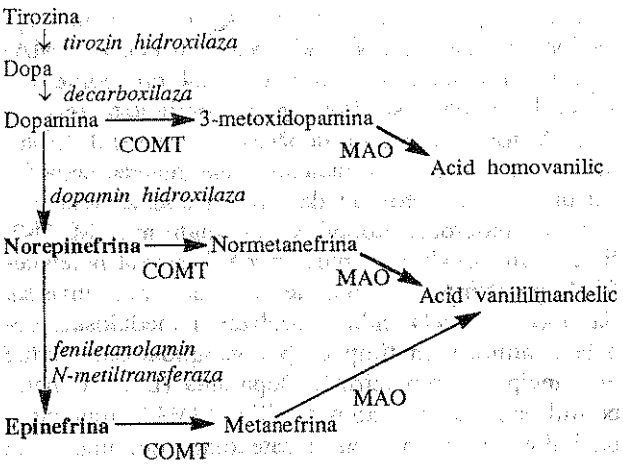


Fig. 19.38 – Biosinteza și metabolismul catecolaminelor.

Feocromocitomul și neuroblastomul la copil

Definiție. Tumorile producătoare de catecolamine au originea în celulele cromafine ale medulosuprarenalei – *feocromocitomul*, în afara medulosuprarenalei – *paragangliomul*, sau în celulele de origine ale neuronilor simpatici – *neuroblastomul*. La copil se remarcă o frecvență mai mare a paraganglioamelor și neuroblastoamelor față de adult.

• **Feocromocitomul și paragangliomul** sunt foarte rare la copil. Regula celor 90% în cazul acestor tumori la adult (90% localizate la nivelul medulosuprarenalei, 90% benigne, 90% sporadice, 90% unilaterale) se schimbă la copil. Astfel, numai 70% din tumori sunt unilaterale, doar 70% la nivelul medulosuprarenalei, iar asocierea cu sindroame genetice (neurofibromatoza von Recklinghausen, MEN-2, von Hippel Lindau) este mai frecventă. Paraganglioamele sunt localizate majoritatea intraabdominal (organul Zuckerkandel, hilul renal), mai rar în mediastin și la nivel carotidian.

Clinică. Din punct de vedere clinic, cel mai frecvent simptom la copil este cefaleea (75%), urmată de transpirații exagerate (66%), greață și vărsături (50%). *Hipertensiunea arterială este prezentă la majoritatea cazurilor și are un caracter permanent la 80% din copii în momentul diagnosticului.*

Diagnostic. Se bazează pe demonstrarea secreției crescute de catecolamine. Folosirea în combinație a

determinării epinefrinei, norepinefrinei şi metaboliţilor lor: metanefrinele şi acidul vanililmandelic (VMA) în urina recoltată pe parcursul a 24 ore conferă o sensibilitate de peste 90% şi o specificitate rezonabilă. Valorile acestora depăşesc în general triplul limitei superioare a normalului. Determinarea epinefrinei urinare este deosebit de utilă în diagnosticul precoce al feocromocitomului din sindromul MEN-2, fiind prima modificare biochimică. Raportul norepinefrină/epinefrină mai mic de 3/1 sau chiar inversat (la normal 4-5/1) indică localizarea medulosuprarenală a tumorii, în timp ce paraganglioamele produc în principal norepinefrină. Dopamina (DA) şi metabolitul său, acidul homovanilic (HVA), reprezintă un indicator pentru tumori catecolaminice mai puţin diferenţiate (feocromocitom malign). Determinarea cromograninei A urinare reprezintă o alternativă la dozarea catecolaminelor şi metaboliţilor lor în urină, având ca avantaj faptul că nici secreţia nici măsurarea ei nu sunt influenţate de medicamentele folosite în feocromocitom. Limita acestei dozări este legată în schimb de modificările majore produse în contextul unor modificări minime ale funcţiei renale. Catecolaminele plasmatice au o valoare diagnostică mai mică decât cele urinare şi nu trebuie folosite ca test de screening în feocromocitom. Utilitatea lor creşte atunci când sunt folosite în cadrul testelor dinamice. Testele farmacologice în feocromocitom sunt folosite când determinările urinare dau rezultate echivoce, în scopul separării pacienţilor cu feocromocitom cu nivele relativ joase de activitate biosintetică de cei fără feocromocitom dar cu tonus simpatic crescut. Testele de stimulare (cu glucagon, tiramină, histamină) se folosesc la pacienţii normotensivi cu nivele aproximativ normale ale catecolaminelor, dar cu simptomatologie tipică de feocromocitom. Pot induce paroxisme severe, având drept consecinţă infarctul miocardic acut şi hemoragia cerebrală; de aceea, folosirea lor a fost restrânsă, acceptându-se pentru cazuri selecţionate testul la glucagon. Testele de inhibiţie (cu fentolamină, clonidină) se folosesc la pacienţii hipertensivi cu creşteri moderate ale catecolaminelor.

Localizarea tumorii se face numai după confirmarea biochimică a secreţiei crescute de catecolamine. Diametrul mediu al tumorii este în general de aproximativ 5 cm în momentul diagnosticului, astfel încât tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară au o sensibilitate aproape de 100%, chiar dacă specificitate mai mică. Scintigrafia cu metaiodobenzilguanidină (^{131}I sau ^{123}I-MIBG) este foarte specifică, deşi mai puţin sensibilă şi mai dificil de executat; se foloseşte pentru localizarea paragangliomelor.

Tratament. *Tratamentul chirurgical* este de elecţie în feocromocitom. În perioada perioperativă se pot produce crize hipertensive, disfuncţii miocardice, aritmii, hipotensiune, care pot fi însă prevenite prin administrare de lichide pe cale parenterală şi farmacoterapie. Blocarea receptorilor α preoperator timp de 2 săptămâni cu fenoxibenzamină sau nifedipină asociată cu reechilibrare/suplimentare volemică este obligatorie.

Tratamentul paroxismelor hipertensive se face cu fentolamine (1-5 mg i.v.) sau nitroprusiat de sodiu. Criza hipertensivă se tratează cu fentolamină sau nitroprusiat. Asocierea β-blocantelor în caz de aritmii se face numai după α-blocare. În cazul tumorilor maligne se pot încerca metirozina şi radioterapia cu ^{131}I-MIBG.

• **Neuroblastomul** este o tumoră malignă a copilului mic (incidenţă maximă în jurul vârstei de 2 ani) care produce norepinefrină şi dopamină (nu şi epinefrină), ca şi variate peptide (exemplu, peptid Y şi vasopresină) cu originea în neuroblaste şi simpatogonii. Localizarea este de obicei intraabdominală, în medulosuprarenale sau de-a lungul lanţului ganglionar simpatic. Fiind extrem de malign este depistat în etapa metastazantă clinic manifestă (metastaze osoase, hepatice).

Clinică. Diareea, manifestările compresive şi cele ale metastazelor sunt dominante. Deşi manifestările adrenergice şi HTA sunt rare, VMA, dar mai ales DA şi HVA sunt crescute.

Evoluţie. Este rapidă către exitus; o particularitate evolutivă este regresia necroblastică spontană la copiii sub 1 an, chiar în stadii avansate.

Tratament. Este chirurgical, radioterapic convenţional de înalt voltaj şi chimic (ciclofosfamida şi vincristina) (vezi capitolul 14, „Boli oncologice").

Neoplazii endocrine multiple (MEN) şi sindroame autoimune poliglandulare (PGA)

Neoplaziile endocrine multiple:

Definiţie. MEN cuprind trei afecţiuni endocrine pluriglandulare ereditare, caracterizate prin transformare neoplazică şi hipersecreţie hormonală. Trans-

miterea este autozomal dominantă. Mutaţiile afectează gene care se exprimă numai în celulele neuroectodermale (tabelul 19.LXV). Ca frecvenţă, pe primul loc se află MEN-1 (prevalenţă între 2 şi 20 la 100 000), urmat de MEN-2A şi MEN-2B.

• **Sindromul MEN-1** are drept principală componentă hiperparatiriodismul prin hiperplazia celor 4 glande, la care se asociază tumori pancreatice, hipofizare, carcinoide. Hiperparatiroidismul apare cel mai devreme la vârsta de 8 ani şi cel mai târziu la 40. Tratamentul este chirurgical, cu rezecţia a 3 glande şi jumătate, dar recurenţa postoperatorie este frecventă, ceea ce impune amânarea momentului operator până când complicaţiile hipercalcemiei devin iminente. Tumorile pancreatice de tipul gastrinomului (cu celule G ectopice) produc ulcere duodenale şi jejunale şi diaree. Insulinomul este mai frecvent multicentric şi malign. Cura chirurgicală a tumorilor pancreatice este posibilă la sub 15% din cazuri; tratamentul cu blocante H_2, Omeprazol şi Octreotid fiind indicat. Dintre tumorile hipofizare asociate MEN-1 cel mai frecvent întâlnite sunt prolactinoamele, apoi cele secretante de GH şi ACTH. Aceste tumori sunt adesea multicentrice, iar tratamentul este cel specific adenoamelor hipofizare.

• **Sindromul MEN-2A** include cel mai frecvent cancerul medular tiroidian în asociere cu feocromocitomul şi hiperparatiroidismul. Cancerul medular are următoarele particularităţi faţă de cel sporadic: multicentric, apare la vârstă mai tânără (chiar la 2 ani) şi cu prognostic mai bun. În mod caracteristic trece printr-o fază de hiperplazie a celulelor C, ideal fiind tratamentul în această fază (tiroidectomie totală), înaintea degenerării maligne. Feocromocitomul din MEN-2 este bilateral în peste 80% din cazuri şi secretă mari cantităţi de epinefrină, ceea ce indică determinarea urinară a acesteia în vederea diagnosticului precoce şi incidenţa mai mică a hipertensiunii arteriale. Tratamentul este chirurgical.

• **Sindromul MEN-2B** poate fi şi sporadic, nu numai transmis autozomal dominant. Asociază habitus marfanoid şi neurinoame; ca şi MEN-2A, cancerul medular tiroidian – care este însă mai agresiv, de aceea trebuie operat cât mai devreme – şi feocromocitomul, lipsindu-i hiperparatiroidismul. Mortalitatea este mult mai mare, iar vârsta la care se produce decesul este 30 ani, spre deosebire de 60 ani pentru MEN-2A.

Diagnosticul prin depistare activă (screening) la membrii familiei care conţine un bolnav de MEN este extrem de important şi se face prin teste de genetică moleculară. Până de curând, singurele teste folosite erau cele biochimice. În cazul MEN-1 secvenţa genei implicate nu este, încă, cunoscută, analiza directă a mutaţiei fiind nerealizabilă; de aceea se folosesc măsurători periodice ale hormonilor implicaţi între vârsta de 15 (sindromul rareori apare înainte) şi 50 ani (nu s-a descris apariţia sa după această vârstă). În cazul MEN-2 mutaţia protooncogenei RET se poate identifica la membrii neafectaţi ai familiei, iar dacă aceasta nu este prezentă screening-ul biochimic nu mai este necesar la generaţiile următoare. În caz contrar însă, testul la pentagastrină cu dozarea calcitoninei trebuie făcut anual între 15 şi 50 ani pentru MEN-2A şi de la naştere până la tiroidectomie pentru MEN-2B, calcemia la 2 ani pentru MEN-2B, iar epinefrina urinară la 5 ani.

TABELUL 19.LXV

CARACTERISTICILE SINDROAMELOR ENDOCRINE MULTIPLE (MEN)

	MEN-1 (sindromul Wermer)	*MEN-2A (sindromul Sipple)*	*MEN-2B*
Afecţiunile componente	- hiperplazie paratiroidiană (80-95%) - tumori pancreatice (80%) (gastrinom, insulinom) - tumori hipofizare (50-70%) (secretante de prolactină, GH, ACTH) - rar tumori carcinoide	- cancer medular tiroidian (95%) - feocromocitom (50-70%) - hiperplazie paratiroidiană (40%)	- cancer medular tiroidian - feocromocitom - neurinoame mucoase multiple - habitus marfanoid
Substratul genetic = mutaţii ale celulelor germinale	mutaţia *genei supresoare tumorale* de pe braţul lung al cromozomului 11 (11q13)	mutaţia activatoare a *protooncogenei RET* de pe cromozomul 10 (10q11.2)	mutaţia activatoare a *protooncogenei RET* la codonul 918
Screening	Calcemia Gastrinemia (numai după ce hiperparatiroidismul a fost evidenţiat) Prolactinemia (idem)	Analiza genetică Calcitonina în cursul testului la pentagastrină Calcemia Epinefrina urinară	Analiza genetică Calcitonina în cursul testului la pentagastrină Epinefrina urinară

Endocrinopatiile poliglandulare autoimune (PGA):

Definiţie. Reprezintă afectarea autoimună simultană cu hipo- sau hiperfuncţie a cel puţin două glande endocrine. Asocierea altor boli autoimune nonendocrine (de ţesut conjunctiv, hematologice şi gastrointestinale) este posibilă. Există 2 tipuri de astfel de sindroame, caracteristica endocrină comună fiind insuficienţa corticosuprarenală.

Etiopatogenie. Un defect la nivelul limfocitelor T supresoare permite activarea imunităţii celulare şi umorale.

• **Endocrinopatia poliglandulară tip I (PGA-I)** (tabelul 19.LXVI) debutează la vârsta de 5 ani şi este de interes pentru patologia pediatrică. Dacă hipoparatiroidismul şi candidiaza mucocutanată apar precoce, insuficienţa corticosuprarenală se dezvoltă în jurul vârstei de 12 ani, astfel încât la 15 ani pacientul are toate manifestările bolii. Datorită asocierii cu distrofii ectodermale, PGA-I mai poartă denumirea de poliendocrinopatie autoimună, candidiază, distrofie ectodermală. PGA-I apare în general la membrii familiei aparţinând unei singure generaţii, transmiterea fiind posibil autozomal recesivă. Screening-ul pentru membrii neafectaţi ai familiei se face anual până la vârsta de 15 ani. Tratamentul este cel clasic al insuficienţei corticosuprarenale şi paratiroidiene, iar pentru candidiază ketoconazol. Nu se recomandă imunosupresive în scop profilactic.

TABELUL 19.LXVI

ENDOCRINOPATIILE POLIGLANDULARE AUTOIMUNE (PGA) - TABEL SINOPTIC

	PGA-I	*PGA-II*	
Afecţiuni endocrine	Hipoparatiroidism (89%) Insuficienţă corticosuprarenală (60%) Insuficienţă gonadică (45%) Boală tiroidiană autoimună (12%) Diabet zaharat tip I (1-4%)	Insuficienţa corticosuprarenală (100%) Boală tiroidiană autoimună (70%) Diabet zaharat tip I (50%) Insuficienţă gonadică (5-50%)	
Afecţiuni nonendocrine	Candidiază mucocutanată cronică (75%) Malabsorbţie (25%) Alopecie (20%) Anemie pernicioasă (16%) Hepatită cronică activă (9%) Distrofii ale smalţului dentar, hipoplazie dentară şi unghieală, vitiligo	Vitiligo Anemie pernicioasă Alopecie Miastenie gravis Boală celiacă Sindrom Sjögren Poliartrită reumatoidă	5%
Vârsta debutului	5 ani	20-30 ani	
Asociere HLA	–	DR3	
Autoanticorpi	Împotriva unor antigene corticosuprarenale şi paratiroidiene	anti-receptor TSH anti-tiroid peroxidază anti-microzomiali anti-celule insulare pancreatice anti-gonadali	
Screening	Calcemie Test la ACTH 1-24 Enzime hepatice - anual	Glicemie TSH Vitamina B_{12} - la fiecare 3-5 ani	

REZISTENŢA LA HORMONI. PATOLOGIA DE RECEPTOR

Introducere. Toţi hormonii acţionează prin activarea unor receptori specifici situaţi fie intracelular (nuclear), fie la nivelul membranei celulare. Mecanismele intracelulare postreceptor implică activarea unor căi metabolice intracelulare şi în final activarea transcripţiei unor proteine reglatoare ale funcţiei specifice celulei care posedă receptorii.

Clasificare. Clasificarea receptorilor pentru hormoni şi cele mai importante sindroame datorate rezistenţei receptorilor sau a mecanismelor postreceptor la stimulul de activare apar în tabelul 19.LXVII.

• **Receptorii intracelulari (nucleari)** reprezintă proteine reglatoare ale transcripţiei aparţinând familiei c-erb A.

Structură. Toţi receptorii intracelulari au un ancestor comun, de aceea structura lor este asemănătoare, cuprinzând un domeniu amino-terminal (A/B)-imunodominant, unul carboxi-terminal (E)-responsabil de legarea hormonului, iar între ele domeniul C – de legare a ADN-ului, şi domeniul D. La nivelul domeniului C există punţile de zinc (fig. 19.39).

Mecanism de acţiune. Hormonii care acţionează prin intermediul acestui tip de receptori se dezleagă mai întâi de proteinele plasmatice transportoare, apoi intră prin difuziune pasivă în celulele ţintă. Formarea complexului hormon-receptor are loc fie în citoplasmă, fie în nucleu. Complexele hormon-receptor acţionează ca dimeri. După ataşarea unei secvenţe de ADN care reprezintă RE (elementul de răspuns la hormon), complexul dimeric hormon-receptor se

TABELUL 19.LXVI

CLASIFICAREA RECEPTORILOR PENTRU HORMONI
(după Wilson J.D.: Harrison's Principles of Internal Medicine, 1998)

Tipul receptorului	*Hormonii*	*Sindroame datorate alterării funcției receptorilor*
Receptori intracelulari (nucleari)		
Proteine reglatoare ale transcripției	Glucocorticoizi; mineralocorticoizi; estradiol; androgeni; progesteron; 1,25-dihidroxivitamina D; acid retinoic	Rezistență la cortizol; testicul feminizant; rezistență la estrogeni; rahitism vitamina D-dependent tip II; rezistență la hormoni tiroidieni
Receptori membranari		
Cu șapte domenii transmembranare: o unitate nucleotidică reglatoare (proteinele G) și o unitate enzimatică intracelulară	LH; FSH; TSH; ACTH; vasopresină; PTH; catecolamine; somatostatin; glucagon; angiotensină II; prostaglandine; serotonină	Pseudohipoparatiroidism; diabet insipid nefrogenic; testotoxicoză
Proteine cu activitate tirozin kinazică intrinsecă	Insulină; IGF-1; PDGF; EGF; FGF	Diabet zaharat cu rezistență importantă la insulină
Familia receptorilor pentru hormon de creștere și prolactină	Hormon de creștere, prolactină, citokine, NGF	Nanism Laron
Guanil ciclazici	Peptid natriuretic atrial	-

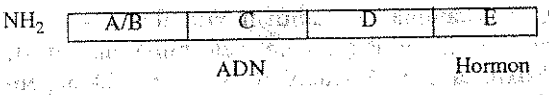


Fig. 19.39 – Structura receptorilor nucleari pentru hormoni (după Refetoff S.: Endocrine Reviews, 1993).

activează. Prin creșterea sau scăderea consecutivă a transcripției ARNm este influențată sinteza unor proteine specifice intracitoplasmatice.

Patologie prin defecte la nivelul receptorilor intracelulari (nucleari):

1. Rezistența la hormoni tiroidieni (sindromul Refetoff) este un sindrom cu apariție sporadică sau transmitere genetică, în principal pe cale autozomal dominantă. Există 2 tipuri de receptori pentru hormoni tiroidieni, fiecare subîmpărțite în 2 categorii (1 și 2): TRα - distribuiți în majoritatea țesuturilor, și TRβ (TRβ2 se găsește numai în hipofiză și în anumite arii SNC). Sindromul se datorează unei mutații la nivelul genei care codifică tipul β al receptorilor pentru hormoni tiroidieni, localizată pe cromozomul 3, domeniul afectat al receptorului fiind cel de legare a T_3. Tipul α al receptorilor pentru hormoni tiroidieni nu este afectat. Sindromul se caracterizează prin nivel crescut al hormonilor tiroidieni asociat cu nivel nesupresat al TSH și gușă.

Clasificare: majoritatea cazurilor prezintă rezistență generalizată la hormoni tiroidieni, cu compensare parțială a defectului periferic prin activarea tireotrofelor hipofizare (scade feed-back-ul negativ). Acesta are ca rezultat eutiroidia, mai rar hipotiroidia (compensare insuficientă). Rezistența predominant hipofizară la hormoni tiroidieni va crește producția de TSH, care va stimula tiroida și va declanșa manifestări de hipertiroidie. Invers, a fost descris un singur caz de rezistență periferică tisulară (extrahipofizară) la hormoni tiroidieni (TSH și hormoni tiroidieni în limite normale), dar este neclar dacă acest tip de patologie aparține sindromului de rezistență la hormoni tiroidieni (nu are aceeași bază moleculară).

Manifestările clinice pot asocia hipotiroidie, cu surditate și nistagmus congenital, icter neonatal prelungit, hipotonie la nou-născut, întârziere în dentiție, creștere și vorbire, dificultăți de învățare și retard mental la copii. Dimpotrivă, în unele cazuri apar semne de hipertiroidie, cu lipsa câștigului ponderal, agitație, diaree la nou-născut și hiperactivitate, insomnii la copii. Gușa este cel mai constant semn, dezvoltarea psihică poate fi grevată fie de tulburare de atenție și hiperactivitate, fie de retard mental, iar mai rar apar maturarea osoasă întârziată și hipostaturalitatea. Severitatea sindromului scade cu avansarea în vârstă.

Testele de laborator arată hormoni tiroidieni crescuți cu TSH bazal inadecvat supresat (în general la limita superioară a normalului), care răspunde normal sau ușor exagerat după TRH și care se supresează numai după administrarea dozelor mari de hormoni tiroidieni. Efectul hormonilor tiroidieni asupra țesuturilor periferice nu este influențat de administrarea dozelor suprafiziologice de hormoni tiroidieni.

Diagnostic pozitiv: nivel crescut de T_4, T_3; TSH nesupresat (de obicei high-normal), guşă şi demonstrarea rezistenţei periferice tisulare la hormoni tiroidieni.

Diagnosticul diferenţial se face în primul rând cu adenomul hipofizar secretant de TSH.

Tratamentul sindromului de rezistenţă la hormoni tiroidieni are obiective diferite în forma generalizată şi în cea localizată. În forma generalizată se evită acţiunile care reduc nivelul hormonilor tiroidieni (antitiroidiene de sinteză, ablaţie tiroidiană); se dau hormoni tiroidieni în doze suprafiziologice în cazul rezistenţei necompensate, asociată cu semne de hipotiroidie tisulară. În forma de rezistenţă predominant hipofizară, hipertiroidia poate necesita tratament de reducere a nivelului hormonilor tiroidieni, putându-se efectua ablaţia tiroidei urmată de terapie de substituţie cu hormoni tiroidieni; alternativ s-au folosit analogi ai somatostatinei, glucocorticoizi şi agonişti dopaminergici pentru efectul lor de suprimare a TSH (cu rezultate în investigaţie).

2. Sindromul de rezistenţă la androgeni se poate datora defectului la nivelul receptorilor pentru androgeni, cu rezistenţă parţială sau completă în toate ţesuturile sau deficitului de 5α-reductază, cu rezistenţă la androgeni numai în ţesuturile dependente de dihidrotestosteron (organele genitale externe). Rezistenţa completă la androgeni poartă denumirea de *testicul feminizant* (genotip masculin, fenotip feminin asociat cu lipsa pilozităţii axilopubiene, amenoree). În cazurile parţiale de rezistenţă la androgeni apar oligospermie, organe genitale externe ambigue. Pentru detalii consultaţi „Tulburările sexualizării".

3. Sindromul de rezistenţă la glucocorticoizi este datorat mutaţiilor genetice autozomal dominante sau recesive care privesc receptorii pentru cortizol. Consecutiv apare creşterea compensatorie a ACTH şi POMC, dar şi a cortizolului în lipsa stigmatelor de boală Cushing. Nivelul crescut al ACTH şi POMC duce nu numai la stimularea producţiei de cortizol, dar şi de aldosteron şi androgeni corticosuprarenali. Din cauza rezistenţei la nivelul receptorului cortizolului apar doar manifestările excesului de aldosteron şi androgeni; pe de altă parte, rezistenţa la cortizol fiind parţială, nu se produce insuficienţa corticosuprarenală. Astfel, bărbaţii prezintă hipertensiune arterială, în timp ce femeile prezintă hipertensiune asociată cu hirsutism şi eventual alte manifestări ale hiperandrogenemiei. Unele cazuri sunt asimptomatice.

Investigaţiile de laborator indică nivele crescute de cortizol, aldosteron, DHEA, androstendion şi testosteron, cu ACTH inadecvat supresat (la limita superioară a normalului sau crescut). Nivelul crescut al cortizolului nu este supresat prin dexametazonă, în schimb se menţin răspunsul axei hipotalamohipofizocorticosuprarenale la stres şi ritmicitatea secreţiei de cortizol.

Diagnosticul diferenţial se face cu sindromul adrenogenital congenital prin deficit enzimatic.

Tratamentul celor simptomatici constă din administrarea dozelor suprafiziologice de dexametazonă (1,5-3 mg/zi în 3 prize), care are potenţă mare, timp lung de înjumătăţire şi activitate mineralocorticoidă minimă, fiind astfel cea mai potrivită pentru supresia ACTH.

4. Sindromul de rezistenţă la vitamina D are drept cauză fie mutaţia genei care codifică receptorul pentru vitamina D (rahitism vitamina D–dependent tip II), fie mutaţia care determină deficit de 1α-hidroxilază renală (rahitism vitamina D–dependent tip I). Ambele situaţii se manifestă prin hipostaturalitate, rahitism, slăbiciune musculară; defectul la nivel de receptor asociază alopecie.

Biochimic: hipocalcemie, hipofosfatemie, PTH crescut. Nivelul 1,25-dihidroxi-vitaminei D este crescut în forma cu defect la nivel de receptor şi scăzut în cea cu deficit enzimatic.

• **Receptorii membranari cu şapte domenii transmembranare** (fig. 19.40) mediază efectele a numeroşi hormoni: hipofizari glicoproteici (LH, FSH, TSH) şi ACTH, vasopresină, catecolamine, parathormon, glucagon, angiotensină II, somatostatin, precum şi prostaglandine, serotonină.

Mecanism de acţiune: se bazează pe interacţiunea complexului hormon-receptor cu proteina care leagă nucleotidul guanină (proteina G) la nivelul membranei celulare. Proteina G are structură heterotrimerică, cu lanţul α specific fiecărui receptor, iar lanţurile β şi α similare la toţi receptorii. Există 3 tipuri de proteine G : G_s (stimulatoare), care stimulează adenilat ciclaza, G_i (inhibitoare), care inhibă adenilat ciclaza şi G_q, care activează fosfolipaza C. Interacţiunea complexului hormon-receptor cu proteina G duce la eliberarea moleculelor cu rol de mesageri secunzi, şi anume: cAMP în cazul proteinei G_s (creşte nivelul cAMP) şi G_i (scade nivelul cAMP), respectiv fosfolipaza C, cu creşterea consecutivă a calciului liber citosolic şi activarea protein kinazei C

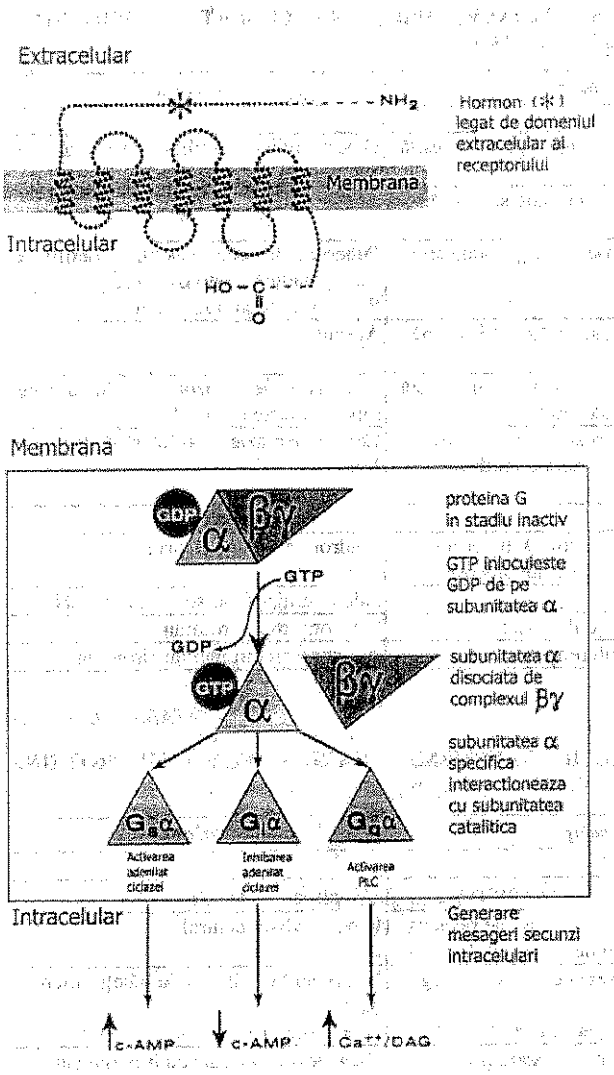


Fig. 19.40 – Receptori membranari cuplaţi cu proteine G.

în cazul proteinei G_q. Tabelul 19.LXVIII arată mecanismul de acţiune pentru fiecare din hormonii care au receptori cu 7 domenii transmembranare.

Patologie prin defecte la nivelul receptorilor cu şapte domenii transmembranare. Apare prin mutaţii activatoare sau inactivatoare la nivelul receptorului sau proteinelor G.

1. Pseudohipoparatiroidismul se datorează unui defect de semnalizare postreceptor, frecvent prin mutaţia genetica la nivelul proteinei G_s. În consecinţă apar

TABELUL 19.LXVIII

CLASIFICAREA RECEPTORILOR HORMONALI CU 7 DOMENII TRANSMEMBRANARE ÎN FUNCŢIE DE MESAGERUL SECUND (după Harrison's Principles of Internal Medicine, 1998)

Mesager secund	
cAMP	***Fosfolipaza C***
Receptorii β adrenergici	Receptorii α-adrenergici
Receptorii V_2 vasopresinergici	Receptorii V_1-vasopresinergici
Receptorul pentru glucagon	Receptorii angiotensinei II
Receptorul pentru PTH	
Receptorii pentru LH, FSH, TSH, ACTH	

hipocalcemie, hiperfosfatemie asociate cu nivel seric crescut al PTH. Pacienţii prezintă fenotipul din osteodistrofia ereditară Albright: hipostaturalitate, faţă rotundă, metacarpiene IV şi V scurtate şi calcificări heterotopice, precum şi retard mental.

Tratamentul este similar cu cel al hipoparatiroidismului, doar că dozele de calciu şi vitamina D sunt în general mai mici (defect parţial).

2. Diabetul insipid nefrogen congenital se datorează mutaţiilor genetice care afectează fie receptorii vasopresinergici de tip 2 (transmitere X-linkată; majoritatea pacienţilor sunt bărbaţi), fie aquaporina 2 (formează canalele de apă în celulele tubilor colectori; transmitere autozomal recesivă). În ambele cazuri tubii colectori renali nu pot reabsorbi apa ca răspuns la vasopresină. Imediat după naştere apare poliuria, care nu dispare prin deshidratare sau administrare de vasopresină. Dacă nu se administrează cantităţi mari de lichide, nou-născutul se deshidratează sever. Hipernatremia recurentă poate duce la comitialitate şi retard mental. Odată ajunşi la vârsta la care îşi pot satisface singuri setea, starea clinică a pacienţilor va fi stabilă, dar poliuria şi polidipsia persistă cronic.

Tratamentul are ca scop hidratarea corespunzătoare. Asocierea hidroclorotiazidei inhibă reabsorbţia sodiului în tubul contort distal, ceea ce duce la scăderea producţiei de apă liberă, contracţia volumului extracelular şi, în consecinţă, creşterea reabsorbţiei proximale a apei şi sodiului, diminuând astfel volumul de apă ajuns la segmentul distal al nefronului.

3. Testotoxicoza se datorează mutaţiei la nivelul receptorului pentru LH din celulele Leydig, cu activarea consecutivă a acestuia (detalii în subcapitolul „Pubertate şi sexualizare precoce").

TABELUL 19.LXIX

MUTAŢII ACTIVATOARE ALE RECEPTORILOR CU DOMENII TRANSMEMBRANARE, CUPLAŢI CU PROTEINE (după Spada E., Lania A., 1998)

Genă	*Mutaţie*	*Fenotip*	*Patologie*
Receptor			
TSH	Germinală	Hipertiroidism cu recurenţă rapidă, necesită tiroidectomie totală	Hipertiroidism familial nonautoimun
TSH	Somatică	Hipertiroidism prin nodul toxic sau guşă polinodulară	Adenom toxic tiroidian
LH	Germinală sau somatică	Pubertate precoce masculină, gonadotrop-independentă	Pubertate precoce masculină, familială sau sporadică (testotoxicoză) Patologie absentă la femei
FSH	Germinală	Spermatogeneză în absenţa LH/FSH (după hipofizectomie)	Absentă
Receptorul pentru calciu	Germinală	Hipocalcemie hipercalciurică care mimează hipoparatiroidismul adevărat	Hipocalcemie autozomal dominantă cu hipercalciurie (ADHH)
PTH-PTHrP	Germinală	Hipercalcemie şi hipercalciurie Cartilaje de creştere anormale producând nanism cu membre scurte	Condrodisplazie metafizară de tip Jansen
Proteina G			
G5α	Somatică (postzigotică precoce)	Displazie fibroasă poliostotică, hiperpigmentare café-au-lait, pubertate precoce	Sindrom McCune-Albright
	Somatică	Acromegalie	Adenom hipofizar secretant de GH
	Somatică	Hipertiroidism prin noduli toxici	Adenom toxic tiroidian
	Somatică	Carcinom tiroidian diferenţiat	Adenocarcinom papilar tiroidian

TABELUL 19.LXX

MUTAŢII INACTIVATOARE ALE RECEPTORILOR CU DOMENII TRANSMEMBRANARE, CUPLAŢI CU PROTEINE G (după Spada E., Lania A., 1998)

Genă	*Mutaţie*	*Fenotip*	*Patologie*
Receptor			
GHRH	Germinală	Nanism sever responsiv la GH exogen	Deficit izolat de GH
TRH	Germinală	Hipotiroidism secundar cu lipsă de răspuns al TSH şi PRL la stimularea cu TRH	Hipotiroidism central
LH	Germinală	Femei XY cu hipoplazie de celule Leydig Insuficienţă ovariană parţială la femei XX	Insuficientă virilizare la băieţi, micropenis Amenoree primară sau secundară
FSH	Germinală Somatică ?	Amenoree primară sau secundară precoce Spermatogeneză alterată, cu fertilitate menţinută Exces de estrogeni sau androgeni	Disgenezie ovariană cu hipergonadotropism Patologie absentă la bărbaţi Tumori ovariene cu celule germinale
TSH	Germinală	Eutiroidism sau hipotiroidism cu TSH crescut	Rezistenţă la TSH
ACTH	Germinală	Deficit de glucocorticoizi, hiperpigmentare	Rezistenţă la ACTH
Receptorul pentru Ca	Germinală	Heterozigoţi: hipercalcemie în general asimptomatică Homozigoţi: hipercalcemie letală, necesitând paratiroidectomie	Hipercalcemie benignă familială (hipo--calciurică) Hiperparatiroidism primar neonatal sever
V_2	Germinală	Poliurie non-responsivă la arginin-vasopresină	Diabet insipid nefrogen X-linkat
Proteina G			
G5α	Germinală	Hipocalcemie, hiperfosfatemie, hipotiroidism uşor, obezitate şi statură mică	Osteodistrofie ereditară Albright

• **Receptorii membranari protein kinazici** sunt implicaţi în medierea efectelor insulinei şi insulin-like growth factor 1 (IGF-1), precum şi a altor factori de creştere: factorul de creştere derivat din plachete (PDGF), factorul de creştere epidermal (EGF) şi factorul de creştere fibroblastic (FGF).

Structură. Structura receptorului insulinei este tetramerică, cu 2 lanţuri α şi 2 lanţuri β, unite prin legături sulfhidril. Lanţul α este situat extracelular şi conţine situsul de legare a insulinei, iar lanţul β este format dintr-un domeniu transmembranar cu acţiune tirozin kinazică insulin-dependentă. Autofosforilarea resturilor tirozinice de pe receptor creşte activitatea tirozin kinazică şi permite fosforilarea consecutivă a altor proteine, componente ale sistemelor de semnalizare.

Rezistenţa moştenită la insulină poate avea următoarele cauze:

• modificări prereceptor: mutaţii genetice cu producerea moleculelor anormale de insulină şi proinsulină şi apariţia autoanticorpilor împotriva insulinei sau a receptorilor pentru insulină;

• modificări ale receptorului pentru insulină;

• modificări postreceptor: mutaţii la nivelul substratului receptorului pentru insulină, transportorilor glucozei, proteinelor de semnalizare intracelulară şi enzimelor implicate în metabolismul glucidic.

Manifestările clinice ale rezistenţei la insulină constau din: diabet zaharat, obezitate, acanthosis nigricans. Rar pacienţii sunt asimptomatici.

Investigaţiile de laborator arată niveluri normale sau crescute ale glicemiei asociate cu creşterea moderată sau extremă a insulinemiei; pot apărea nivele crescute ale metaboliţilor urinari ai androgenilor.

Asocierea rezistenţei ereditare la insulină cu hipertensiune arterială esenţială, niveluri crescute ale tri-

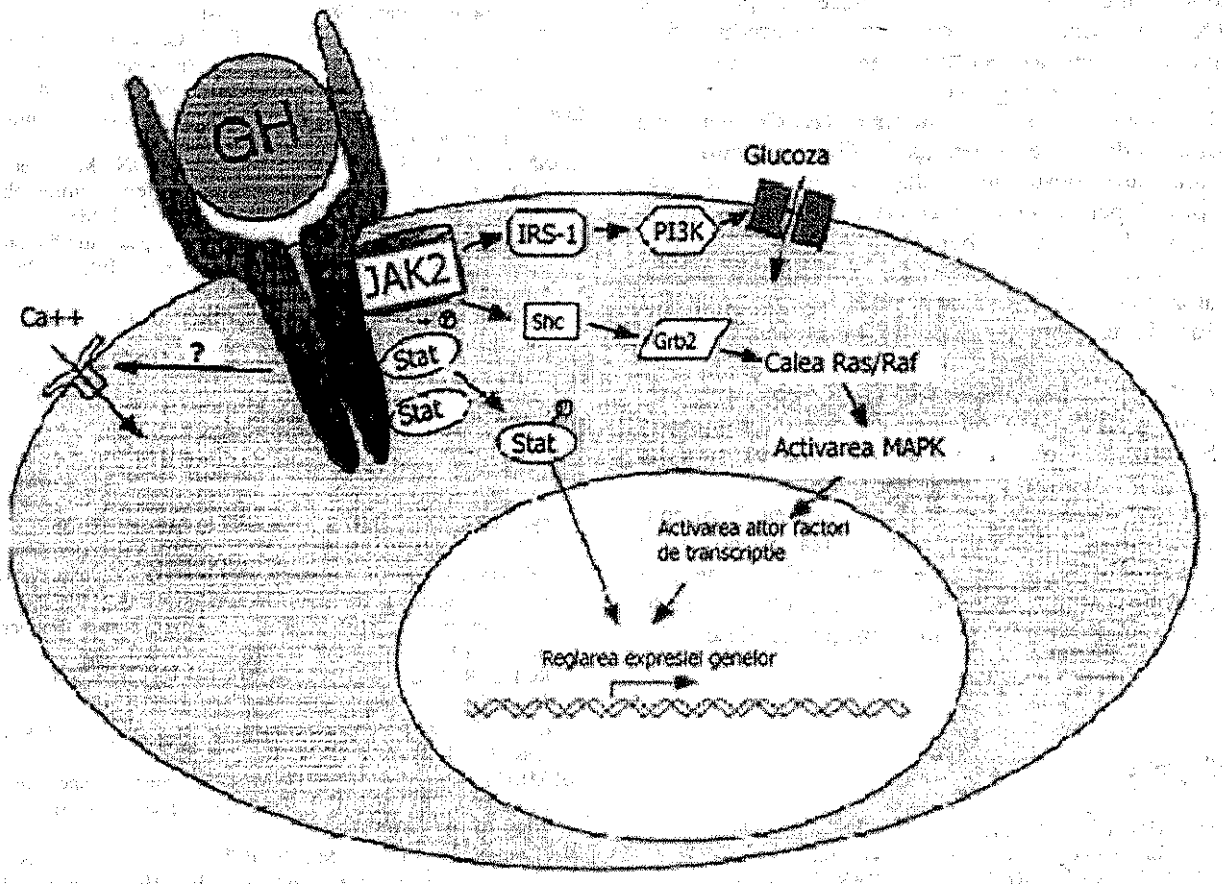


Fig. 19.41 – Receptorul pentru GH (se observă dimerizarea receptorului consecutiv legării ligandului). JAK2, Janus-kinaza 2; IRS-1, Insulin receptor substrate-1; Stat, signal and activator of transcription; MAPK, mitogen activated protein kinase.

gliceridelor şi LDL-colesterolului, niveluri joase ale HDL-colesterolului constituie sindromul X metabolic, cu risc important de aterogeneză şi boală coronariană ischemică.

• **Receptorii pentru hormon de creştere (GH) şi prolactină (PRL)** aparţin familiei receptorilor citokinici, din care mai fac parte receptorii pentru citokine şi factor de creştere a nervilor (NGF).

Structură. Structura acestor receptori este omologă în proporţie de 25%, datorită provenienţei dintr-o genă ancestrală comună. Proteina de legare a GH în plasmă corespunde structural domeniului extracelular de legare a hormonului din componenţa receptorului.

Mecanism de acţiune. Este de tip JAK-STAT (fig. 19.41). Receptorul nu posedă activitate tirozin kinazică, dar legarea hormonului duce la dimerizare şi apoi la fosforilarea resturilor de tirozină de pe receptor, mediată de tirozin kinaze citoplasmatice (JAK-Janus kinases). În continuare se produce fosforilarea proteinelor STAT (signal transducers and activators of transcription).

Patologia receptorului pentru GH. Cel mai bine studiat sindrom de rezistenţă la GH este **nanismul Laron,** care constă din mutaţia genei care codifică receptorul pentru GH. În consecinţă GH este ineficient; scade producţia hepatică de IGF-1, cu hipostaturalitate medie sau severă. Investigaţiile de laborator arată nivel crescut de GH asociat cu IGF-1 scăzut. Tratamentul se face cu succes cu IGF-1.

• **Receptorii guanil ciclazici.** Receptorul pentru factorul natriuretic atrial aparţine acestei categorii.

Structură. Constă dintr-un domeniu extracelular ce leagă hormonul şi altul intracelular.

Mecanism de acţiune. După legarea hormonului, domeniul intracelular sintetizează guanozin 3'-5'-monofosfat (cGMP), care acţionează ca mesager secund. În continuare se determină probabil menţinerea canalelor cationice în configuraţie deschisă.

Bibliografie

ALEMZADEH R.: Treatment of childhood and adolescent obesity. Endocrinol. Pract. 1998; 4: 417-422.

ANDERSEN R.E., CRESPO C.J., BARTLETT S.J., et al: Relantionship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 1998; 279: 938-942.

ARONNE L.J.: Drug therapy for obesity-a therapeutic option? J. Clin. Endocrinol. Metabolism 1999; 84: 7-10.

AVGERINOS P.C., YANOVSKI J.A., OLDFIELD E.H. et al: The methyrapone and dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the adrenocorticotropin-dependent Cushing syndrome: a comparison. Ann. Intern. Med. 1994; 121: 318-327.

BADIU C., HAM M., et al: Expression of thyrotropin releasing hormone (TRH) mRNA in human pituitary adenomas with beta FSH immunoreactivity. Endocr. Pract. 1999; 5: 6-10.

BECKER A.E., GRINSPOON S.K., KLIBANSKI A., HERZOG D.B.: Current concept: eating disorders. New Engl. J. Med. 1999; 340: 1092-1098.

BRAY G.A.: Overweight is Risking Fate. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84: 10-12.

BUNEVICIUS R., KAZANAVICIUS G., ZALINKEVICIUS R., et al: Effect of Thyroxine as compared with Thyroxine plus Triiodothyronine in patients with hypothyroidism. New Engl. J. Med. 1999; 340.

COCULESCU M.: Blood-brain barrier for human growth hormone and insulin-like growth factor-I. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1999; 12: 113-124.

COCULESCU M., FICA S., BADIU C., CATRINA S.B., MIHAI R., IOACHIMESCU A.: Endocrinologie clinică, ed. a 3-a. Edit. Medicală, Bucureşti, 1998, p. 1-198.

COCULESCU M.: Neuroendocrinologie clinică. Edit. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1986, p. 450.

CONNOLLY H.M., CRARY J.L., McGOON M.A. et al: Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. New Engl. J. Med. 1997; 337: 581-588.

DRENT M.L., VAN DER VEEN E.A.: Lipase inhibation: a novel concept in the treatment of obesity. Int. J. Obesity 1993; 17: 241-244.

DUMITRACHE C., RANETTI A.: Endocrinologie. Edit. pentru Medicul de Familie, Bucureşti, 1997.

FINDLING J.W., DOPPMAN J.L.: Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing' syndrome. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1994; 23: 511-537.

FLACK M.R., OLDFIELD E.H., CUTLER JR. G.B. et al: Urine free cortisol in the high-dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing syndrome. Ann. Intern. Med. 1992; 116: 211-217.

GAFNI R., PAPANICOLAOU D.A., NIEMAN L.K.: Diurnal salivary cortisol measurement as a simple, noninvasive outpatient screening test for Cushing syndrome in children. Program of the 80th Annual Meeting of the Endocrine Society (Abstract), New Orleans, 1998.

GARGEL R.F., Mc CUTCHEON I.E.: Pituitary Gigantism. New Engl. J. Med. 1999; 340: 524.

GOLDSTEIN D.J.: Beneficial health effects of modest weight loss. Int. J. Obesity 1992; 16: 397-415.

GRAHAM K.E., SAMUELES M.H.: Recent advance in the evaluation of Cushing's syndrome. The Endocrinologist, 1998; 8: 425-435.

HINTZ R.L., ATTIE K.M., BAPTISTA J. et al: Effect of Growth Hormone Treatment on Adult Height of Children with Idiopatic Short Stature. New Engl. J. Med. 1999; 340: 502-507.

HIMES J.H., DIETZ W.H.: Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. Am. J. Clin. Nutr. 1994; 59: 307.

KALRA S.P., DUBE M.G., PU S., et al: Interacting Appetite-Regulating Pathways in the Hypothalamic Regulation of Body Weight. Endocrine Rev. 1999; 20: 68-99.

LAMBERTS S.W.J.: Medical management of tall stature. In Kelner C.J.H., Stirling H.F., Saenger P. et al. (eds): Growth disorders-pathophysiology and treatment. Chapman & Hall, London, 1997.

LARON Z., FRENKEL J., SILBERGELD A.: Biochemical and growth promoting effects of growth hormone releasing peptide-hexareline-(HEX) in children. Hormone Res. 1995; 44: 20 (A76).

LARON Z.: Disorders of GH resistance in childhood. Curr. Opin. Pediatr. 1993; 474-480.

LAURBERG P., NYGAARD B., GLINOER D. et al: Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposion organized by the European Thyroid Association. Eur. Endocrinol. 1998; 139: 584-586.

LAZAR M.A.: Thyroid Hormone Receptors: Multiple Forms, Multiple Possibilities. Endocr. Rev. 1993; 14.

MacNICOL M.F.: Surgical management of tall stature. In Kelnar C.J.H., Stirling H.F., Saenger P. et al. (eds): Growth Disorders-Pathophysiology and Treatment. Chapman & Hall, London, 1997.

MILCU ŞT.M.: Tratat de Endocrinologie, ed. a 2-a. Edit. Academiei, Bucureşti, 1992, p. 1-600.

OELKERS W.: The role of high- and low-dose corticotropin test in the diagnosis of secondary adrenal insufficiency. Eur. J. Endocrinol. 1998; 139: 567-570.

PAPANICOLAOU D.A., YANOVSKI J.A., CUTLER G. et al: A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; 83: 1163-1167.

PI-SUNIER F.X., LAFERRERE B., ARONNE J.J. et al: Obesity-A Modern-Day Epidemic. J. Clin. Endocr. Metab. 1999; 84: 3-5.

PI-SUNIER F.X.: Short-term medical benefits and adverse effects of weight loss. Ann. Int. Med. 1993; 119: 722-726.

REFETOFF S., WEISS R.E., USAL S.J.: The Syndromes of Resistance to Thyroid Hormone. Endocr. Rev. 1993; 14.

ROSENBAUM M., LEIBER R.L., HIRSCH J.: Medical Progress: Obesity. New Engl. J. Med. 1997; 337: 396-407.

RUSSELL W.E., VAN WYK J.J.: Peptide growth factors. In DeGroot L.J. et al (ed.): Endocrinology, ed. a 3-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1995, p. 2590-2623.

SAVAGE M.O.: Treatment of growth hormone resistance. In Kelnar C.J.H., Stirling H.F., Saenger P. et al. (eds.): Growth disorders-pathophysiology and treatment. Chapman & Hall, London, 1997.

SHALET S.M., CROWNE E.C., DIDI M.A. et al: Irradiation-induced growth failure. Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. 1992; 6: 513-526.

SJOSTROM L.V., RISSANEN A., ANDERSEN T. et al: Weight loss and prevention of weight regain in obese patients: a 2 year, European, randomized trial of orlistat. Lancet 1998; 352: 167-172.

SPADA A., LANIA A.: Endocrine disorders of G-proteins and G-coupled receptors manifesting as loss or gain of function. Top. Endocrinol. 1998; 8: 2-5.

STANHOPE R., PREECE M.A., HAMILL G.: Does growth hormone improve final height attainment of children with intrauterine growth retardation? Arch. Dis. Childhood 1991; 66: 1180-1183.

STOICA T., COCULESCU M.: Pubertatea normală şi patologică. Edit. Medicală, Bucureşti, 1980, p. 360.

TANNER J.M., SPRINGFIELD I.L.: Growth and adolescence. Thomas C.C., 1962.

ZBRANCA E. (sub red.): Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine, Edit. Polirom, Iaşi, 1999, p 1-300.

ZHANG Y., PROENCA P., MAFFEI M. et al: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994; 372: 425-432.

ZOSIN I., BOTTERMANN P.: Compendiu de endocrinologie clinică. Edit. Excelsior, Timişoara, 1996, p. 1-200.

***: In Greenspan F.S., Strewler G.J. (eds.): Basic & Clinical Endocrinology, ed. a 5-a. Prentice-Hall International Inc., London, 1997.

***: In Speroff L., Glass R.K., Kase H.G. (eds.): Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, ed. a 5-a. Williams & Wilkins, Baltimore, 1994.

***: In Bardin C.W. (ed.): Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, ed. a 6-a. Mosby-Year Book, St. Louis, Missouri, 1997.

***: In McDermott M. T. (ed.): Endocrine Secrets, ed. a 2-a. Hanley & Belfus Inc., Philadelphia, 1998.

***: In De Groot L.J. (ed.): Endocrinology, ed. a 3-a, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1995.

***: In Campbell A. G. M., McIntosh N. (eds.): Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics. Churchill Livingstone, 1998.

***: In Fauci A.S. et al (eds.): Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. a 14-a. McGraw Hill Inc., New York, 1998.

***: In Kaplan H.I., Sadock B.J. (ed.): Synopsis of Psychiatry, ed. a 8-a. Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1998.

***: In Sperling M.A. (ed.): Pediatric Endocrinology. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1996.

***: In Clark O.H., Duh Q-Y (eds.): Textbook of Endocrine Surgery. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997.

***: In Milcu Şt. M. (ed.): Tratat de Endocrinologie, Bucureşti. Edit. Academiei, 1992, p. 1-600.

***: In Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.M. et al (eds.): Williams Textbook of Endocrinology, ed. a 9-a. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1998.

Capitolul 20

DIABETUL ZAHARAT

Ioan Popa, Iulian Velea

Definiţie. Diabetul zaharat (DZ) poate fi definit ca cea mai comună tulburare cronică endocrinometabolică a copilăriei şi adolescenţei, heterogenă din punct de vedere etiopatogenic, indusă de un deficit absolut sau relativ de insulină ce produce modificări în metabolismul glucidic (manifestate prin hiperglicemie şi apariţia glicozuriei), dar şi în cel protidic, lipidic şi mineral.

Clasificare. Cea mai acceptată clasificare pediatrică a diabetului zaharat este cea formulată de ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) (tabelul 20.I).

TABELUL 20.I

CLASIFICAREA DIABETULUI ZAHARAT AL COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI (după ISPAD)

Tip	*Observaţii*
1. Diabet zaharat insulino-dependent (DID, tip I = diabet autoimun)	Aproape toţi copiii au acest tip de diabet Este predispus la cetoză
2. Diabet zaharat non-insulino-dependent (DNID, tip II) (non-insulino-dependent al tânărului = DNIDT)	Rar în copilărie în majoritatea ţărilor Frecvent asociat cu obezitate
3. Diabetul tânărului cu debut la „maturitate" (MODY)	DNID cu transmitere dominantă, frecvent apărut în timpul sau după pubertate
4. Diabet neonatal	Rar, uneori tranzitor
5. Agenezia/disgenezia pancreasului	Foarte rar, ocazional genetic
6. Diabet cauzat de defecte ale ADN mitocondrial	Asociat (uneori) cu surditate sau anomalii renale
7. Diabet zaharat asociat malnutriţiei (MRDM)	Descris la adolescenţii şi adulţii tineri din ţările tropicale. O variantă este diabetul din pancreatita fibrocalculoasă (tip K)
8. Diabet insulino-rezistent	Puţine forme descrise în copilărie Cauzat de anomalii ale insulinei, receptorului sau evenimente post-receptor
9. Diabet gestaţional	Stare tranzitorie în timpul sarcinii. Puţine paciente vor dezvolta ulterior DID sau DNID
10. Intoleranţă tranzitorie la glucoză (în cursul unor infecţii sau traumatisme)	Poate reprezenta o formă de prediabet
11. DID nonautoimun datorat unor distrucţii pancreatice: talasemii, fibroză chistică, hemocromatoză etc.	Determinat de fibroza pancreatică progresivă sau tulburări determinate de depozitarea fierului
12. Diabet (DID sau DNID) asociat cu alte boli sau sindroame	- Indus medicamentos (cortizon, diazoxid, chimioterapie, tiazide, furosemid etc.) - Anomalii cromozomiale (Down, Klinefelter, Turner) - Alte boli autoimune (Schmidt, celiachie, miastenia gravis, tiroidita Hashimoto, boala Graves-Basedow) - Boli neuromusculare: sindrom Wolfram, sindrom Alstrom, coree Huntington, ataxia Friedreich, miopatie proximală cu debut tardiv - Sindroame cu obezitate: Prader-Willi, nanism acondroplazic, Laurence Moon-Biedl Bardet - Tulburări endocrine: deficienţă izolată a hormonului de creştere, panhipopituitarism ereditar, nanism Laron - Erori înnăscute de metabolism: sindrom Fanconi, hiperlipemii, boală von Gierke

Epidemiologie. Incidenţa cea mai mare a DID se citează în ţările din nordul Europei, în care pe primul loc se situează Finlanda cu 42,9/100 000/an. Incidenţa scade către sud (Anglia =16,4/100 000/an, Spania, Italia ≈10,5/100 000/an), excepţie făcând

Sardinia ce are a doua incidenţă din Europa (30,2/100 000/an). Diferenţele geografice descrise sunt rezultatul factorului genetic (ce operează în diferite regiuni) precum şi al intervenţiei factorilor de mediu.

În România, incidenţa DID este una din cele mai mici din Europa, fiind în medie de 3,57/100 000 copii/an.

Etiopatogenie. DID se remarcă prin distrucţia aproape completă a celulelor β-pancreatice, care are la bază desfăşurarea de procese imune declanşate de intervenţia unor factori externi, ce evoluează pe un fond genetic de susceptibilitate.

a) Factorul genetic. Susceptibilitatea faţă de DID a fost corelată în special cu antigenele HLA de clasa a II-a. 95% din copiii diabetici au HLA-DR3 sau DR4, spre deosebire de populaţia indemnă, la care aceste antigene au fost regăsite doar la 15% din cazuri. La rasa albă, cea mai mare susceptibilitate pentru DID se pare că o deţin persoanele DR4 ce posedă alela DQB1 0302, în asociere cu DR3. Rolul acestei asocieri nu s-a confirmat însă la rasa galbenă, fapt ce demonstrează că alela DQB1 0302 nu poate fi considerată un determinant primar al susceptibilităţii genetice. Această constatare permite afirmarea faptului că alelele amintite se află în dezechilibru de asociere genică sau dezechilibru de înlănţuire (linkage desequilibrium), deci se întâlnesc mult mai frecvent decât în rândul populaţiei generale.

Nonsusceptibilitatea (rezistenţa faţă de boală) este asociată cu HLA-DR2, DR5, DR6, DR7, în timp ce HLA-DR1 şi DR8 par a fi neutre. Două alele DQB1 (DQB1 0602 şi DQB1 0603) ce apar în haplotipurile DR2, respectiv DR6, sunt asociate negativ cu DID la toate rasele studiate, putând reprezenta genele protectoare primare.

b) Factorii imunologici:

1. Imunitatea umorală. Dovedirea directă a existenţei răspunsului autoimun în DID s-a realizat prin decelarea autoanticorpilor îndreptaţi împotriva unor structuri insulare.

– *Anticorpii citoplasmatici anti-celule insulare (ICA)* se decelează la 60-90% din pacienţii aflaţi la debutul DID. Titrul lor scade ulterior, în raport cu vechimea bolii, tinzând să dispară în câteva săptămâni sau luni, ca urmare a distrugerii celulelor β. Unii ICA sunt capabili să fixeze complementul (CF-ICA), sunt β-citotoxici şi interferă cu eliberarea de insulină.

– *Anticorpii anti-glutamic acid decarboxilază (anti-GAD)* se pot decela chiar cu 10 ani anterior debutului DID. După debut, se regăsesc la 65-80% din pacienţi, rămânând stabili pe parcursul evoluţiei. În conjuncţie cu ICA, anticorpii anti-GAD par să confere un risc suplimentar pentru DID.

– *Anticorpii anti-insulinici (IAA)* pot fi decelaţi la 30-40% din cazurile cu DID la debut, cât şi la rudele acestora. IAA sunt cu atât mai frecvent întâlniţi, cu cât vârsta copiilor la debutul bolii este mai mică. Asocierea IAA cu ICA creşte riscul pentru DID.

– *Anticorpii de suprafaţă anti-celule insulare (ICSA)* sunt capabili să interacţioneze cu antigenele membranei celulei β-pancreatice. S-a demonstrat că în prezenţa complementului, serurile ce conţin anticorpi ICSA lizează 81% din celulele ß.

– *Anticorpii anti-carboxipeptidază H:* în serul pacienţilor cu DID au fost descoperiţi anticorpi îndreptaţi împotriva unei proteine recombinate de 52 kd, cu 136 aminoacizi, ce corespunde acestei enzime.

– *Anticorpii îndreptaţi împotriva transportorului de glucoză GLUT-2* par să acţioneze în sensul scăderii secreţiei de insulină stimulate de glucoză.

– *Anticorpii anti-receptor insulinic* – decelaţi iniţial la pacienţi cu achantosis nigricans şi DID insulinorezistent s-au depistat (ulterior) şi în serul unor pacienţi cu DID la debut.

Prevalenţa cazurilor ce prezintă unul sau mai mulţi autoanticorpi serici este mai mare în perioada „imunologic activă". După 10-15 ani de evoluţie a DID, numai 20% din cazuri mai prezintă anticorpi serici anti-insulari. Procentul este mai mic la cazurile cu debutul DID situat înaintea vârstei de 2 ani sau după 20-40 de ani.

La aproximativ 30% din pacienţii cu DID markerii imunologici nu pot fi puşi în evidenţă.

2. Imunitatea celulară. Controlul imunologic este realizat de raportul dintre limfocitele Th şi Ts. Astfel, s-a constatat că la debutul DID există o scădere a numărului şi o deprimare a funcţiei limfocitelor Ts, în paralel cu creşterea numărului şi hiperfuncţia limfocitelor Th, la care se asociază şi dereglarea balanţei subseturilor limfocitare Th_1/Th_2. Modificarea raportului Th_1/Th_2 în sensul dominanţei Th_1 (limfocite CD4+ inflamatorii ce produc IL-2, IFNγ, TNFβ) pare să fie corelată cu autoimunitatea celulară îndreptată împotriva celulelor β la pacienţii cu DID, modalitate sugerată şi de modelele experimentale de DID indus la animalele de experienţă.

La inducerea leziunilor de insulită concură şi limfocitele killer (K) ce sunt responsabile de citotoxicitatea dependentă de anticorpi. S-a dovedit că acestea sunt crescute numeric în 75% din cazurile de DID recent diagnosticat.

3. Citokinele. În faţa unei agresiuni imune β-pancreatice, sistemul imun poate răspunde diferit, în funcţie de predominanţa secreţiei anumitor citokine.

• Dacă predomină secreţia macrofagică de IL-12, este stimulată dezvoltarea preferenţială a limfocitelor Th_1 şi se inhibă subsetul Th_2 (limfocite CD4+ cu funcţie helper ce produc IL-4, IL-5, IL-10). Ca urmare, vor rezulta cantităţi sporite de interferon gama (IFNγ) şi de IL-2 şi se blochează producţia de IL-10. Consecinţele majore ulterioare sunt reprezentate de:

– amplificarea expresiei moleculelor complexului major de histocompatibilitate (CMH) de clasa a II-a la nivelul celulelor β-pancreatice prin acţiunea IFNγ;

– stimularea limfocitelor CD8+ citotoxice (Tc) de către IL-2;

– eliberarea de către Tc a factorului de necroză tumorală β (TNFβ) şi IFNγ, care vor leza direct celula ţintă;

– anularea frenării activităţii macrofagelor ca urmare a inhibării Th_2 şi a deficitului de IL-10; în consecinţă, lezarea celulelor β-pancreatice se va produce şi datorită efectului agresiv al cantităţilor sporite de IL-1 şi TNFα, citokine proinflamatorii macrofagice.

• La concentraţii mici sau în experimente acute IL-1 (produsă de macrofage şi celulele NK) creşte sinteza şi eliberarea de insulină stimulată de glucoză, iar la concentraţii mari sau în experimente prelungite reduce eliberarea bazală şi stimulată de insulină, printr-un efect citotoxic, degenerativ asupra celulei beta. Un alt mecanism posibil prin care IL-1 acţionează ar putea fi formarea de radicali liberi, faţă de care celula beta este deosebit de sensibilă.

• IL-2 stimulează limfocitele Tc care (prin secreţie de TNFβ şi IFNγ) lezează direct celulele β-insulare, alături de macrofage, prin intermediul IL-1 şi TNFα.

• Dacă predomină producţia de IL-10, dezvoltarea limfocitelor se polarizează spre Th_2, va fi inhibată producerea de IL-12 şi IFNγ şi deci se va împiedica atât dezvoltarea preferenţială a Th_1, cât şi activarea macrofagelor şi a limfocitelor Tc. Ca urmare, mecanismul de activare a autoimunităţii şi derularea procesului de autoagresiune nu vor mai avea loc.

Această modalitate diferită de răspuns imun ar putea explica coexistenţa leziunilor de insulită cu zone ce conţin celule β indemne.

4. Stresul oxidativ. Alături de factorii imuni amintiţi, un rol important în lezarea celulelor β-pancreatice par să îl deţină radicalii liberi de oxigen (RLO). „Armamentul" principal al macrofagelor în lupta de înlăturare a antigenelor ce au declanşat procesul inflamator, RLO atacă membranele celulei beta, determinând oxidarea bazelor purinice din structura ADN şi peroxidarea acizilor graşi membranari. Alterarea ADN-ului poate induce un proces de reparaţie în cursul căruia este activată ADN-ribozosintetaza, ce determină scăderea NAD în celula beta şi, consecutiv, scăderea sintezei de proinsulină.

c) Factorii de mediu. Predispoziţia genetică şi autoimunitatea nu pot explica în totalitate producerea DID (tip 1).

Factorii de mediu incriminaţi în etiopatogenia DID pot fi grupaţi în factori ce iniţiază procesul autoimun şi factori precipitanţi (ce induc debutul clinic al DID).

Factorii ce iniţiază procesul autoimun:

a) Virusurile deţin un rol important. Numeroşi autori au demonstrat existenţa unor virusuri capabile să inducă leziuni β-celulare la animalul de experienţă: v. encefalitei venezuelene, v. rubeolei, v. Coxsakie B4, v. encefalomiocarditei, v. mononucleozei infecţioase, v. citomegalic, v. varicelei, v. hepatitice.

Implicarea virusurilor în diabetogeneză este susţinută de următoarele ipoteze:

– Acţiune declanşatoare (trigger) a procesului autoimun. Virusul se integrează în genomul celulei β-pancreatice, care va fi recunoscută de către sistemul imun ca non-self.

– Acţiune inductoare a expresionării aberante a moleculelor HLA de clasa a II-a pe suprafaţa celulelor β-insulare, în urma căreia acestea devin prezentatoare de antigen propriu, fără intervenţia celulelor prezentatoare de antigen (APC).

– Acţiunea β-citolitică directă poate intra în discuţie în cazul intervenţiei virusurilor cu capacitate de replicare intracelulară foarte rapidă, virusuri ce determină apariţia unui infiltrat mononuclear insular şi necroză β-celulară.

– Acţiunea virală aditivă sugerează că virusul acţionează nespecific, agravând un proces de distrucţie declanşat anterior.

S-a dovedit că DID probabil indus viral apare mai frecvent la persoane purtătoare ale haplotipului

HLA-DR3 şi DR4, sugerând că antigenele HLA-DR3 şi DR4 ar putea fi similare cu structura receptorilor pentru antigenele virale situate pe celulele β (de unde apariţia de limfocite Tc) sau chiar cu structurile proprii virusului, rezultând toleranţa imunologică.

b) Agenţii chimici şi toxici la om au un rol minim. Au fost luate în discuţie streptozotocina, aloxanul, ce au produs DID experimental (fie prin distrugerea directă a celulelor β, fie prin intermediul unui proces autoimun mai lent), pentamidina (utilizată în terapia pneumoniei cu Pneumocystis carinii) ce poate să determine hipoglicemie urmată uneori de diabet, vacorul administrat la om (accidental sau în scop suicid) care poate provoca DID şi neutropenie severă.

c) Factorii nutriţionali: expunerea sugarului cu susceptibilitate genetică pentru DID la albumina serică bovină (prin alimentaţie artificială cu lapte de vacă) poate induce sinteza de anticorpi anti-albumină serică bovină ce reacţionează cu o proteină de pe suprafaţa celulelor β-pancreatice şi care reprezintă antigenul ţintă (proteina p69). Similitudinea moleculară dintre albumina serică bovină şi proteina p69 ar induce formarea de autoanticorpi îndreptaţi împotriva celulelor β.

Dintre *factorii precipitanţi ai debutului clinic al DID*, o importanţă deosebită se acordă bolilor infecţioase. S-a observat o fluctuaţie sezonieră a debutului DID corelată cu frecventarea colectivităţilor preşcolare şi şcolare, ce se suprapune temporal perioadei cu maximă prevalenţă a epidemiilor virale (toamna şi iarna). Apariţia DID la sfârşitul verii coincide de obicei cu perioada de concentraţie maximă a cazurilor de enteroviroze.

În declanşarea debutului DID au mai fost incriminate şi traumele psihice, stresul sau alte solicitări intense, la care este supus organismul la un moment dat. Stresul psihic induce în special secreţia de catecolamine, în timp ce stresul fizic (efort prelungit şi intens) duce la creşterea cortizolemiei şi a nivelului sanguin al hormonului de creştere rezultând în final hiperglicemia.

Histopatologia pancreasului în DID. *Macroscopic*, la debutul DID, pancreasul este de talie şi greutate normală, în timp ce la cei cu o durată de evoluţie a bolii de mai mulţi ani, se poate observa o reducere moderată (mai rar considerabilă) a taliei şi greutăţii pancreasului datorită atrofiei ţesutului acinar, ce poate interesa fie întreaga glandă, fie doar o parte a acesteia.

Microscopic, la pacienţii cu o evoluţie clinică a DID mai mică de un an, se remarcă trei tipuri distincte de insule pancreatice:

– insule mici, pseudoatrofice, ce nu mai conţin celule β (insule insulin-deficiente), alcătuite din celule α_2, δ şi rare celule PP. Reprezintă aproximativ 70% din totalul insulelor pancreatice;

– insule cu celule β restante (conţin celule β reziduale), iar din punct de vedere numeric sunt cele mai puţine;

– insule ce conţin celule β, dar care sunt invadate de infiltrat inflamator cronic (aspect ce reprezintă insulita). În zonele de insulită s-au decelat (prin anticorpi monoclonali) mai multe subseturi limfocitare: celule T-helper, T-supressor, T-citotoxic, celule natural killer (NK), killer (K) şi limfocite B. În leziunile foarte recente nu s-au decelat monocite şi macrofage. În leziunile mai vechi, abundă limfocitele T (din rândul cărora, celulele CD8- citotoxic/supressor depăşesc numeric celulele CD4- helper) şi macrofagele, în timp ce limfocitele B sunt mai rare.

O expresie histologică particulară în DID la debut o reprezintă distribuţia lobulară (pe aceeaşi secţiune pancreatică) a celor trei tipuri de insule pancreatice descrise. Acest aspect heterogen trădează caracterul evolutiv al procesului histopatologic, a cărui desfăşurare este lentă.

Stadii clinice. Până la constituirea tabloului clinic al bolii diabetice, organismul suferă un dezechilibru endocrinometabolic ce parcurge mai multe etape (stadii) cu o durată variabilă de timp. În acest sens Eisenbarth a sistematizat evoluţia naturală a DID în 6 stadii, completate ulterior (fig. 20.1).

Prima etapă este reprezentată de *susceptibilitatea genetică* în care subiectul nu are nici o modificare metabolică sau a secreţiei de insulină, dar posedă markeri genetici (HLA-DR3, DR4, DQ etc.).

A doua etapă (dar prima din punct de vedere evolutiv – ţinând cont că nu toţi subiecţii cu predispoziţie genetică vor dezvolta DID) constă în intervenţia unor *factori de mediu precipitanţi – triggeri* (virali, toxici sau alimentari).

A treia etapă a mecanismului autoimun este reprezentată de *distrucţia autoimună a celulelor beta* confirmată (histologic) de procesul de insulită. În această etapă, în ser pot fi evidenţiaţi markeri imunologici (anticorpi), dar insulinemia şi glicemia se menţin normale.

Consecutiv iniţierii procesului autoimun are loc *distrugerea celulelor beta şi alterarea funcţiei aces-*

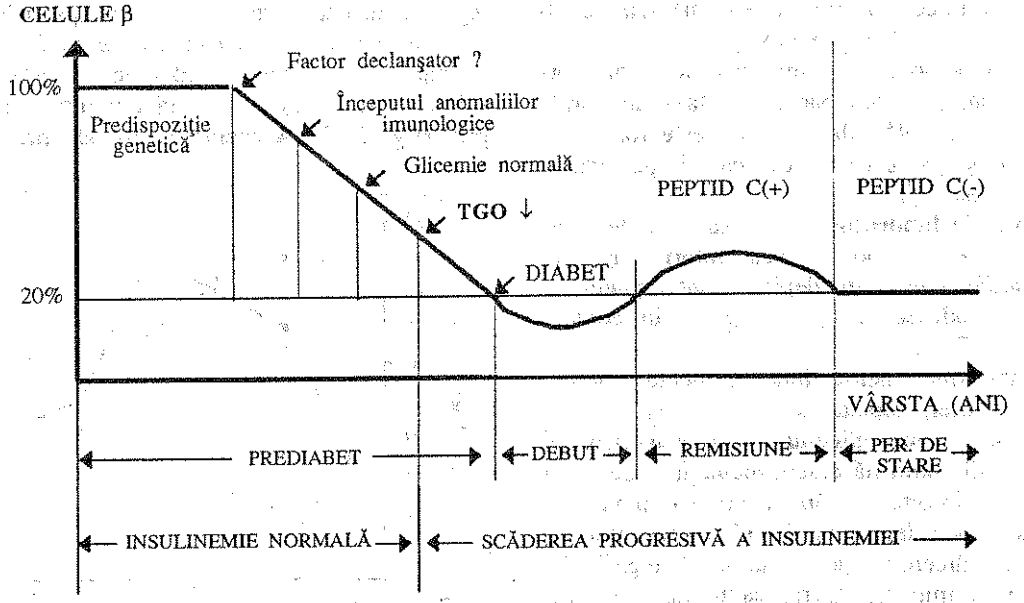


Fig. 20.1 – Etapele (stadiile) dezvoltării DID (modificat după Eisenbarth).

tora (etapa a patra), confirmată de dispariția caracterului pulsatil al secreției de insulină (dispariția fazei secretorii „precoce") la testul de toleranță la glucoză intravenos (TTGIV). Această etapă ce încheie „prediabetul" va fi urmată de *diabetul clinic manifest* (etapa a cincea), cu persistența unei secreții de insulină insuficiente însă (debutul și perioada de remisiune), ce va evolua inevitabil către a șasea etapă, cea de *diabet zaharat cronic*, caracterizată prin dispariția aproape totală a secreției endogene de insulină.

Debutul DID. Manifestările clinice apar când s-au distrus peste 80-90% din celulele beta pancreatice și diferă adeseori de la un caz la altul, de la o grupă de vârstă la alta.

Simptomele inițiale ale DID la copil sunt: *poliurie/nicturie* (cantitatea de urină depășește 3-5 litri/zi), *polidipsie* (peste 3-4 litri/zi). *Polifagia*, ce completează triada caracteristică a DZ, la copil este moderată, comparativ cu adultul și adeseori (mai ales la copilul mic) poate lipsi, mergând chiar până la anorexie. Treptat se asociază *astenie* fizică și psihică intensă, anxietate până la stare depresivă, crampe în membrele inferioare (datorită pierderii mari de apă și electroliți, precum și a pierderii de azot prin consumul proteinelor proprii), *scădere în greutate*, în medie 10% din greutatea corporală în timp relativ scurt. În absența terapiei starea clinică se agravează, iar tabloul clinic devine polimorf: facies palid încercănat, grețuri, vărsături, dureri abdominale mimând adesea un abdomen acut. Respirația devine caracteristică: tahipnee/polipnee profundă cu halenă acetonemică (miros de „mere putrede"), stare de torpoare până la comă cetoacidozică.

Intervalul scurs între declanșarea bolii și diagnosticarea ei este însă greu de precizat, de aceea la copil, orice viroză, boală infecțioasă trenantă, însoțită de astenie fizică și psihică marcată de sete și poliurie, impune investigații ce pot diagnostica DID în perioada de debut precoce.

Modalități de debut: la copil se recunosc trei tipuri de debut: brusc, intermediar și lent.

Debutul DID este cu atât mai *brusc* și mai zgomotos, cu cât vârsta copilului este mai mică, astfel încât în 1-2 zile tabloul comei diabetice inaugurale este complet. În plină sănătate aparentă, starea copilului se agravează brusc, se instalează poliuria, ce duce la deshidratare progresivă, chiar cu prăbușirea tensiunii arteriale, dispnee, halenă acetonemică și comă. Modalitatea acută de debut poate fi eronat etichetată ca și toxicoză de etiologie neprecizată, encefalită etc.

Debutul intermediar (aproximativ 14 zile) este mai frecvent la copiii de vârstă școlară. Când diagnosticul întârzie mai mult de 10 zile după instala-

rea semnelor clinice (înainte de 15 ani) sau de 30 zile (după 15 ani), alături de hiperglicemie apar cetoza, apoi cetoacidoza şi coma. Nu de puţine ori diagnosticul este pus, din păcate, în faza de comă.

Debutul lent (25-45 zile) se întâlneşte foarte rar la copilul mic şi şcolar (6,3% din cazuri) putându-se întâlni la adolescenţi.

Diagnostic de laborator. Se bazează pe determinarea *glicozuriei,* ce poate avea valori variabile: *mică* sau *medie,* când este depistată întâmplător, şi *mare,* însoţită adesea şi de *cetonurie,* în context clinic tipic de DID.

În prezenţa simptomelor clinice evidente, a glicozuriei şi cetonuriei, depistarea unei *glicemii à jeun* ≥140 mg/dl sau a unei glicemii în orice moment al zilei ≥200 mg/dl confirmă diagnosticul. În cazul unor semne clinice discrete sau în cazuri asimptomatice sunt necesare două determinări, ambele cu valori ca mai sus. Dacă glicemia à jeun este <130 mg/dl (dar >110 mg/dl) se impune efectuarea *testului de toleranţă la glucoză oral* (TTGO) cu 1,75 g glucoză/kg corp (maximum 75 g indiferent de greutatea copilului). Glicemia se măsoară à jeun şi după 30, 60 şi 120 minute. Rezultatele glicemiei sunt clasificate după normele internaţionale în: normale, alterarea toleranţei la glucoză, diabet zaharat (tabelul 20.II).

Testul de toleranţă la glucoză i.v. (TTGIV) nu se recomandă ca test de rutină pentru diagnosticul diabetului la copil, fiind rezervat pentru cercetare.

Insulinemia este dozată prin metoda radioimunologică (normal, valori bazale de 10 μU./ml sau 4,5±2 μU./ml sub vârsta de 1 an şi de 11,5±5 μU./ml peste 15 ani, postprandial de 80-100 μU./ml). În cursul TTGO, pornind de la valorile bazale, insulinemia atinge la 1 oră 50-130 μU./ml şi în mod obişnuit revine la valori sub 30 μU./ml la 2 ore.

Într-un studiu efectuat pe 65 copii cu potenţial diabetogen, cu vârsta cuprinsă între 2 şi 15 ani, determinarea insulinemiei concomitent cu efectuarea TTGO ne-a relevat existenţa unui prediabet la 12 cazuri. Urmăriţi în dinamică, pe o perioadă cuprinsă între 6 luni şi 3 ani, timp în care au fost supuşi unui regim alimentar de tip diabetic (fracţionat în 6 mese/zi şi cu excluderea glucidelor concentrate) am constatat ameliorarea toleranţei la glucide în timp ce răspunsul insulinemic îşi menţinea tendinţa spre insulinopriv (fig. 20.2), 4 cazuri evoluând spre DID.

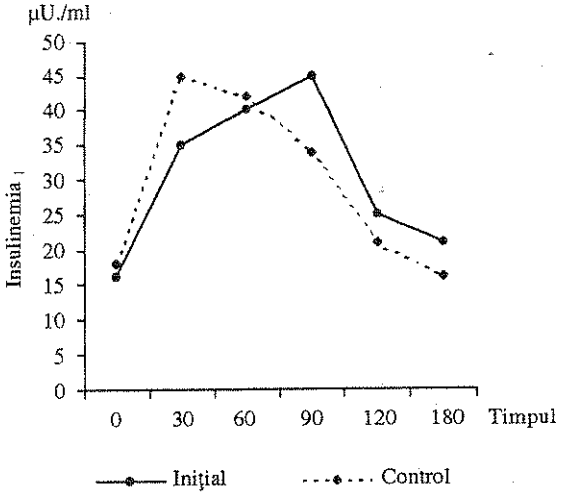


Fig. 20.2 – Reprezentarea grafică a mediei valorilor insulinemiei la prima determinare şi la control.

Peptidul C plasmatic, ca o reflectare a secreţiei de insulină (valoarea normală medie =0,6 mmol/ml) este de asemenea redus bazal şi după stimulare. Se foloseşte ca probă de diagnostic (mai ales a severităţii) în special la pacienţii trataţi deja cu insulină.

Studiul factorilor imunologici: pentru screening se folosesc în special ICA. Atunci când concentraţia lor este de 40 u JDF (Juvenile Diabetes Foundation) riscul de apariţie a DID în următorii 5 ani este de 50%. Dacă titrul ICA este < 20 u JDF această posibilitate scade la doar 5%. Şi anticorpii anti-insulină endogenă (IAA) peste 1000 mU./ml (normal < 150 mU./ml) reprezintă un marker predictiv pentru diabet în următorii 5 ani; când titrul IAA este de numai 200 mU./ml DID poate apărea mai târziu, peste 12 ani.

TABELUL 20.II

INTERPRETAREA TESTULUI DE TOLERANŢĂ LA GLUCOZĂ (după J. J. Robert, 1993)

Tipul probei	*Glicemia (mg/dl)*		
	0 minute	*30-60 minute*	*120 minute*
Normal	< 110 mg/dl (< 6,1 mmol)	<200 mg/dl (<11,1 mmol)	<140 mg/dl (<7,8 mmol)
Toleranţă scăzută la glucoză	< 140 mg/dl (<7,8 mmol)	> 200 mg/dl (>11,1 mmol)	140-200 mg/dl (7,8–11,1 mmol)
Diabet	> 140 mg/dl (>7,8 mmol)	> 200 mg/dl (>11,1 mmol)	>200 mg/dl (>11,1 mmol)

Stabilirea tipului HLA poate confirma predispoziţia genetică pentru DID.

Forme clinice. În raport cu vârsta copilului în momentul diagnosticării DID se descriu:

– *Diabetul tranzitor al nou-născutului:* în primele 6 săptămâni de viaţă se poate găsi o glicemie între 120-160 mg/dl însoţită de poliurie, polidipsie, scădere în greutate. Tratamentul cu insulină va duce la o ameliorare rapidă. Durata bolii este scurtă, de la câteva zile la câteva luni, boala datorându-se unei imaturităţi a centrilor reglatori ai glicemiei.

– *Diabetul permanent al nou-născutului:* debutează în primele 6 luni de viaţă. În 50% din cazuri copilul prezintă o ereditate încărcată. Este uşor de echilibrat cu doze mici de insulină.

– *Diabetul copilului mic antepreşcolar (1-3 ani)* este supus mai frecvent la decompensări în sensul hiperglicemiilor şi al hipoglicemiilor.

– *Diabetul preşcolarului (4-7 ani)* este greu de echilibrat, deoarece copilul se află la vârsta unei creşteri rapide, fiind capricios şi greu de controlat.

– *Diabetul şcolarului (7-12 ani)* – evoluând în perioada de creştere, duce frecvent la decompensări şi complicaţii cronice.

– *Diabetul insulino-dependent al adolescentului* prezintă particularităţile legate de instalarea pubertăţii. Tratamentul cu insulină trebuie ajustat zilnic în raport cu valorile glicemiei, necesarul insulinic fiind crescut (1,4-1,6 U.I./kg corp/zi) datorită hormonilor hipofizari şi/sau sexuali.

– Diabetul insulino-dependent juvenil propriu-zis se instalează între 16-25 ani, are o stabilitate metabolică mai bună decât cel cu debut la pubertate şi face tranziţia către DID al adultului tânăr (ce debutează între 20-40 ani).

Perioada de remisiune. Cel mai adesea, remisiunea este *parţială* (insulinoterapia nu se întrerupe, menţinându-se doze foarte mici în toate circumstanţele). Remisiunea parţială sau „luna de miere" a diabeticului („*hooney moon*", „*la lune de miel*") se defineşte prin 4 criterii obligatorii: absenţa semnelor clinice, necesar insulinic mai mic de 0,5 U.I./kg/zi, glicozurie absentă, durată mai mare de 4 săptămâni.

Atunci când glicemia à jeun rămâne la o valoare mai mică de 7,8 mmol/l (140 mg/dl), iar glicemia postprandială este mai mică de 11 mmol/l (198 mg/dl), în absenţa unui tratament insulinic, se foloseşte termenul de remisiune *completă*. O remisiune totală, permiţând oprirea completă a insulinoterapiei a fost obţinută de Drash şi colab. numai la 3% dintre copiii diabetici.

Diagnostic diferenţial. Problemele de diagnostic diferenţial la debut sunt legate de particularităţile clinice ale DID la copil, ce aduc în discuţie: abdomenul acut chirurgical, toxicoza sugarului, intoxicaţii accidentale (îndeosebi salicilaţi), cauze neurologice (encefalite), acidozele metabolice din diferite boli ereditare de metabolism, cetozele de alte etiologii etc. Se mai poate face diagnosticul diferenţial al unor simptome: polidipsia, poliuria pot fi întâlnite şi în diabetul insipid (hipofizar sau nefrogen), dar şi în potomanie; scăderea ponderală şi caşexia din alte afecţiuni. Diagnosticul diferenţial al glicozuriei diabetice presupune excluderea meliturie, diabetul glucofosfoaminat (sindromul De Toni-Debré-Fanconi).

Tratament. Trebuie să permită copilului cu DID o viaţă cotidiană normală, să evite: apariţia simptomelor bolii sale (accidente hipoglicemice, hiperglicemie şi cetoză), tulburările de creştere, dificultăţile psihosociale, apariţia complicaţiilor cronice. Din aceste considerente *„tratamentul diabetului trebuie instituit imediat şi trebuie să ducă la un echilibru perfect şi de durată"*. În baza achiziţiilor teoretice, experimentale şi clinice, tratamentul DID însumează 4 elemente:

- insulinoterapie cu adaptarea la domiciliu a dozelor de insulină în funcţie de rezultatele autocontrolului glicemic şi/sau glicozuric;
- alimentaţie specifică (echilibrată şi adaptată vârstei);
- exerciţii fizice efectuate regulat;
- educaţie medicală specifică a familiei, copilului şi mediului.

• *Insulinoterapia.* Vizează înlăturarea simptomelor secundare hiperglicemiei şi glicozuriei şi atingerea nivelelor hormonale fiziologice (în ce priveşte acţiunea insulinei) de-a lungul întregului interval de 24 ore.

Dificultăţile existente la ora actuală (impuse de limitele tratamentului substitutiv) au făcut loc unui obiectiv mult mai realist, şi anume obţinerea unui control metabolic cât mai bun şi de durată. Astfel, valorile glicemice ideale în DID sunt: înainte de micul dejun (à jeun) = 70-90 mg/dl, înainte de masă = 80-90 mg/dl, la o oră după masă ≤ 160 mg/dl, la 2 ore după masă ≤ 140 mg/dl, nocturn (în timpul somnului) ≥ 80 mg/dl. Aceste valori, păstrate în timp, conduc la o valoare a hemoglobinei glicozilate (HbA_{1c}) de 4-6% (identică cu cea a nediabeticilor), îndepărtând foarte mult în timp riscul apariţiei complicaţiilor cronice degenerative.

La copilul şi adolescentul cu DID echilibrul glicemic este în permanenţă influenţat şi modificat de o serie de factori: alimentaţie, efort fizic (adeseori neplanificat şi necontrolat), emoţii, boală, perioadele de creştere, instalarea pubertăţii etc. Din aceste motive, insulinoterapia urmăreşte şi un alt obiectiv, anume cel al evitării oscilaţiilor glicemice mari din cursul unei zile.

Introducerea în practica curentă a insulinelor de tip uman a dus la îndeplinirea unui alt obiectiv al insulinoterapiei, cel de evitare a apariţiei anticorpilor anti-insulină exogenă.

Durata de acţiune (element esenţial al atitudinii terapeutice) clasifică preparatele de insulină în 3 categorii: rapide, intermediare şi lente.

– *Insulinele cu acţiune rapidă (Actrapid, Humulin R etc.)* sunt insuline cristaline ce se prezintă sub formă de soluţii limpezi; se pot administra intravenos, intramuscular şi subcutanat. În cazul administrării s.c. intră în acţiune după 30 min, au vârful maxim la 2-3 h şi durata de acţiune de 6-7 h.

– *Insulinele cu acţiune intermediară (Insulatard, Humulin N etc.)* au fost concepute, pe de o parte, pentru a permite confortul bolnavului de a-şi diminua numărul zilnic de injecţii, iar, pe de altă parte, pentru a asigura bolnavului o insulinemie permanentă. Prelungirea perioadei de activitate a insulinei se bazează pe întârzierea absorbţiei de la locul de injectare, produsă prin adăugarea unor proteine bazice care se fixează pe insulină (NPH: Neutral Protamin Hagedorn) sau a unor cantităţi de zinc. Intră în acţiune la 1,5 h, au vârful maxim la 4-12 h şi durata de acţiune (în medie) de 18 h. Asigurând o independenţă de 12 ore în cursul unei zile, aceste insuline sunt preferate de mulţi bolnavi şi chiar de unii medici, deşi au două mari dezavantaje: necesită respectarea cu stricteţe a orarului de masă, iar echilibrul metabolic nu este dintre cele mai bune.

În ultimii ani, marile firme producătoare de insulină au lansat pe piaţă insulinele premixate ce conţin, din fabricaţie, un amestec între insuline cu acţiune rapidă şi intermediară. Proporţia dintre insulina rapidă şi cea intermediară este variată (10/90%→50/50%), ceea ce le face utile în foarte multe cazuri de DID. Dintre aceste insuline cele mai cunoscute şi utilizate în România sunt cele produse de către Novo-Nordisk (Mixtard 10→50) şi Lilly (Humulin M1→M4).

– *Insulinele cu acţiune lentă* îşi încep acţiunea la 2-3 ore de la injectarea s.c, au maxim de activitate la 7-15 ore, efectul lor epuizându-se după 20-24 (36) ore. La copil nu se utilizează (fiind chiar contraindicate), deoarece nu permit obţinerea unui bun control al DID, ci, dimpotrivă, rezultatele sunt foarte slabe.

Preparatele insulinice se fabrică în concentraţii de 40 U.I./ml (U-40) şi 100 U.I./ml (U-100) atât în flacoane de 10 ml, cât şi în „cartuşe" de 1,5 ml şi 3 ml pentru stiloul de insulină.

Stabilirea regimului insulinic va ţine cont de vârsta copilului, programul şcolar şi nu în ultimul rând de nivelul intelectual al familiei şi posibilităţile de efectuare a autocontrolului.

– *Schema cu 3 injecţii de insulină/zi* presupune două prize de insulină cu acţiune rapidă (IR) la orele 7^{00} şi 13^{00} şi o injecţie de insulină cu acţiune intermediară (IT) sau o mixtură preformată la ora 19^{00} (fig. 20.3).

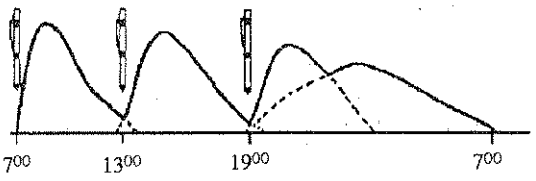


Fig. 20.3 – Schema cu trei injecţii/zi.

În schema de insulinoterapie cu 3 injecţii pe zi se mai pot utiliza două prize de insulină cu acţiune intermediară de tipul insulinelor premixate la ora 7^{00} şi la ora 19^{00} şi o injecţie de insulină cu acţiune rapidă la ora 13^{00}. În ambele situaţii, pornind de la necesarul de insulină estimat la aproximativ 1 U.I./kg corp/zi, repartiţia pe doze se face conform principiului: 2/3 din necesar să acopere cantitatea de calorii (şi respectiv glucide) ingerate la mesele de dimineaţă şi prânz (inclusiv gustarea de la ora 16^{00}) şi 1/3 din necesar, seara şi noaptea.

– *Schema cu 4 injecţii de insulină/zi* constă în 3 injecţii de insulină cu acţiune rapidă înainte de mesele principale (orele 7^{00}, 13^{00} şi 19^{00}) şi o injecţie de insulină cu acţiune intermediară înainte de culcare (ora 22^{00} sau 23^{00}) (fig. 20.4). În această schemă repartiţia pe doze se face astfel: 25-40% din necesar se administrează înainte de culcare, iar restul de 60-75% se împarte (teoretic) în mod egal pentru cele trei injecţii de insulină cu acţiune rapidă.

Analogii de insulină. Pentru a ameliora timpul de absorbţie al insulinei, firma Eli Lilly a dezvoltat analogul de insulină denumit insulina Lis Pro (Humalog)

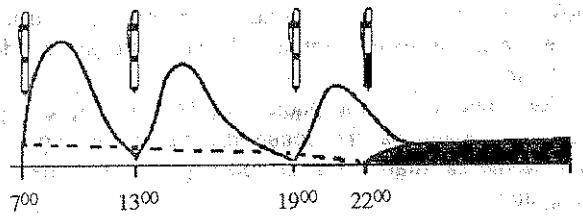


Fig. 20.4 – Schema cu 4 injecţii/zi.

n care 2 aminoacizi din secvenţa terminală a lanţului B au fost inversaţi între ei (Prolina din B28 cu Lisina din B29).

Debutul acţiunii analogului Lis Pro se instalează a 0-15 minute după injecţie (având o perioadă de atenţă mai scurtă decât în cazul insulinei rapide), cu atingerea peak-ului sanguin după 20 până la cel mult 60 minute, având o durată de acţiune de 3-6 ore. Comparativ cu insulina rapidă, Lis Pro realizează concentraţii maxime de 2 ori mai mari într-o perioadă de timp de 2 ori mai scurtă.

La cazurile la care se utilizează analogii de insulină, Humalog-ul se asociază cu insulina cu acţiune intermediară (Humulin N) conform următoarei scheme: ora 7⁰⁰ Humalog+Humulin N, ora 14⁰⁰ (15⁰⁰) Humalog, ora 19⁰⁰ Humalog, ora 22⁰⁰ Humulin N.

• *Alimentaţia.* Are ca obiective: obţinerea echilibrului glicemic şi a unui tablou metabolic general normal, menţinerea glicemiei cât mai aproape de limitele fiziologice pentru a preveni hipo- sau hiperglicemia, prevenirea sau întârzierea instalării complicaţiilor cronice ale DID, asigurarea unui ritm normal de creştere şi dezvoltare la copiii şi adolescenţii cu DID, menţinerea unei greutăţi corporale în limite normale pentru vârstă, asigurarea integrării socioprofesionale prin crearea unui grad cât mai mare de independenţă.

Principiile generale ale alimentaţiei în DID sunt:

– alimentaţia copilului cu DID este asemănătoare cu cea a copilului nediabetic;

– numărul şi compoziţia meselor (cantitatea de glucide pentru masa de la aceeaşi oră) trebuie să fie constante de la o zi la alta;

– planificarea alimentaţiei („meal planning-ul") în corelaţie cu schema de insulinoterapie şi respectarea orarului meselor şi gustărilor pentru a preveni variaţiile mari ale glicemiei;

– individualizarea dietei fiecărui copil în parte în raport cu vârsta, sexul şi activitatea fizică;

– satisfacerea apetitului şi gusturilor copilului (variaţie gastrotehnică);

– proporţie optimă a principiilor nutritivi; conţinut crescut de fibre alimentare şi atitudine „prudentă" faţă de zahăr, permis numai în caz de hipoglicemie, şi uneori (echilibru glicemic foarte bun) sub formă de dulciuri în cantităţi mici şi la finele prânzurilor mixte;

– limitarea aportului lipidic şi proteic la raţia recomandată şi evitarea excesului de sare.

La copilul cu DID, necesarul energetic zilnic se stabileşte în funcţie de vârstă şi sex folosind standardele pentru copii nediabetici sau după formula: *kcal/zi = 1 000 + (V × 100)* (V = vârsta în ani).

Glucidele – în alimentaţia copilului cu DID trebuie să reprezinte 50-55%, din care 90% polizaharide, iar restul de 10% monozaharide.

Necesarul proteic al copiilor cu DID nu este mai mare decât al celor nediabetici. Protocoalele standard, în funcţie de vârstă, recomandă, pentru o creştere şi dezvoltare normală, cantitatea de 0,9-1,7 g/kg corp/zi, cantitate ce reprezintă 13-15% din totalul energetic zilnic, iar raportul optim proteine animale/proteine vegetale = 1 (un raport de 2:1 fiind considerat excesiv).

În concluzie, proteinele vor fi cântărite la fel ca şi glucidele.

Lipidele nu trebuie să depăşească 30-33% din raţia calorică zilnică, raţie în care acizii graşi saturaţi reprezintă 10%, acizii graşi mononesaturaţi 12-14%, acizii graşi polinesaturaţi 6-8%, iar colesterolul mai puţin de 100 mg/1 000 kcal, fără a depăşi 250 mg/zi.

Fibrele alimentare se vor introduce treptat (1 g în fiecare zi), cu accent pe fibrele solubile (ovăzul, fasolea, legumele, citricele etc.). Datorită hidrofiliei crescute, provoacă senzaţie de saţietate, iar pe de altă parte formează de-a lungul intestinului un „film" protector ce reduce absorbţia glucidelor, lipidelor şi colesterolului. La copiii mai mari consumul fibrelor alimentare complexe naturale trebuie încurajat faţă de cele rafinate, punându-se accent pe fructe, pâine integrală, cereale din grâu integral (pentru micul dejun), fasole, legume.

Sărurile minerale: Lestradet susţine că la copil raţia obişnuită de sare nu trebuie să depăşească 2 mEq/kg/zi de sodiu, ceea ce reprezintă 3 g pentru un copil de 20 kg sau 4,80 g pentru un copil de 30 kg.

Repartiţia procentuală a aportului caloric şi glucidic pe mese, cea mai acceptată astăzi, este: mic dejun = 20%, prânz = 30%, cina = 20% şi 3 gustări de câte 10% între mesele principale (orele 10⁰⁰, 16⁰⁰

şi 22^{00}). Nu trebuie omis că această repartiţie se referă nu numai la glucide, ci şi la proteine şi lipide, asigurându-se un echilibru între diferitele alimente ce compun fiecare masă.

• *Exerciţiile fizice.* Sunt considerate astăzi ca fiind al treilea element obligatoriu al schemei terapeutice în DID. Deşi mai există unii autori ce nu constată efectele favorabile ale exerciţiilor fizice (probabil datorită ingestiei necontrolate de glucide în timpul efortului), beneficiile exerciţiilor fizice – practicate sistematic – la un diabetic corect tratat (insulinizat optim şi cu un control glicemic bun) sunt evidente. Dintre beneficiile exerciţiului fizic la copilul şi tânărul cu DID mai importante sunt: scăderea glicemiei în timpul şi după exerciţiu prin ameliorarea sensibilităţii la insulină, reducerea concentraţiei bazale şi postprandiale de insulină, reducerea nivelului HbA_1, ameliorarea profilului lipidic (↓ colesterolului, TG, LDLc, ↑ HDLc), scăderea tensiunii arteriale în formele de HTA uşoară sau medie, creşterea consumului de energie utilă pentru scăderea în greutate la supraponderali, creşterea masei musculare, a forţei şi a flexibilităţii, efecte cardiovasculare, ameliorarea senzaţiei de bine şi confort.

La copilul dezechilibrat metabolic, efortul fizic va accentua hiperglicemia şi cetoza (când acestea există).

• *Educaţia medicală specifică.* Atingerea obiectivelor tratamentului presupune o muncă susţinută de educare pentru: înţelegerea de către copil şi familie a caracterului cronic al bolii şi acceptarea obiectivelor terapeutice care implică restricţii şi adaptări zilnice, integrarea copilului şi familiei în echipa medicală pentru preluarea în timp a sarcinilor tratamentului, realizarea şi menţinerea unui control metabolic eficient, ce va conduce la o dezvoltare şi o creştere normale, precum şi la prevenirea instalării complicaţiilor acute şi cronice ale bolii, creşterea calităţii vieţii prin menţinerea unei vieţi cotidiene normale, inserţie şcolară şi apoi socioprofesională normală.

Punctul de pornire în munca de educare a copilului şi adolescentului cu DID îl constituie încadrarea pacientului într-un sistem: echipă medicală-familie-copil/adolescent-şcoală-mediu social.

Educaţia medicală specifică a copilului cu DID şi a familiei acestuia presupune: informarea (transferul cunoştinţelor către copil şi familie), asimilarea (cunoştinţelor primite), învăţarea (aplicării cunoştinţelor asimilate), formarea deprinderilor necesare efectuării în condiţii optime a autocontrolului şi a adaptării corecte a dozelor de insulină. Trecerea la noile „obiceiuri" se va face cât mai puţin brutal, păstrându-se ceea ce este compatibil cu noul statut de „diabetic".

Concluzionând, atât pacientul, familia sa, cât şi medicul, trebuie să fie conştienţi că în educaţia şi supravegherea diabetului nu poţi şi nu ai voie să iei „pauză".

Complicaţii. Complicaţii metabolice:

• **Cetoacidoza diabetică (CAD)** se defineşte prin triada: hiperglicemie, cetoză şi acidoză.

Etiopatogenie. Factorii favorizanţi (precipitanţi) ai CAD, la bolnavii cunoscuţi cu DID, sunt reprezentaţi de erori în administrarea insulinei – fie prin omisiune, fie prin neadaptarea dozelor în situaţiile ce necesită creşterea (excese alimentare) sau suplimentarea acestora (infecţii acute, stres chirurgical sau traumatic).

La cazurile nou-diagnosticate de DID factorul precipitant al CAD îl reprezintă deficitul absolut de insulină. La această categorie de pacienţi, CAD este „inaugurală", fiind şi în prezent, din păcate, o modalitate frecventă de debut.

Incidenţa CAD (relativ constantă în ultimii ani) este mai mare la copiii cu vârsta sub 15 ani, iar raportul dintre sexe este de 1,5 în favoarea sexului feminin.

Fiziopatologie. Deficitul sever de insulină antrenează creşterea marcată a glucagonului şi catecolaminelor ce caută să îndrepte toate resursele organismului spre asigurarea necesarului de glucoză pentru creier. Rezultatul final este *hiperglicemia,* produsă prin stimularea glicogenolizei, scăderea utilizării glucozei în ţesuturile sensibile la insulină (indusă de creşterea secreţiei de catecolamine), gluconeogeneză sub acţiunea glucagonului, creşterea lipolizei produsă de catecolamine, ceea ce duce la eliberarea de glicerol utilizat pentru sinteza hepatică de glucoză.

În urma consumului excesiv de lipide, desfăşurat în scopul realizării de energie, rezultă prin β-oxidarea AGL (în mitocondriile hepatocitului) o producţie excesivă de corpi cetonici.

Hiperglicemia şi hipercetonemia determină declanşarea diurezei osmotice, cu scăderea consecutivă a volumului extracelular şi pierdere de electroliţi (Na^+, K^+, PO_4^{-3}).

Consecinţa directă a hipercetonemiei este şi *acidoza metabolică.*

Iniţial acidoza metabolică este compensată prin pierderea CO_2 (polipnee acidotică), iar când posibilităţile de compensare sunt depăşite se instalează acidemia. La tendinţa de scădere a pH-ului plasmatic,

organismul încearcă menţinerea homeostaziei prin sistemul tampon seric şi prin intermediul eliminării renale (cetonurie) în principal, dar şi prin eliminare pulmonară de corpi cetonici (halenă acetonemică).

În stare de deshidratare severă, prin scăderea fluxului sanguin glomerular, se produce acumulare rapidă de corpi cetonici (nivelul de acid acetilacetic şi β-hidroxibutiric poate atinge o concentraţie de 6-22 mEq/l) cu agravarea acidozei. Datorită hipoperfuziei tisulare, starea de acidoză se poate agrava prin acumulare de H^+ şi creşterea cantităţii de acid lactic, putându-se asocia astfel hiperlactacidemia.

Patogenia manifestărilor clinice. Respiraţia Kussmaul apare la un pH sanguin sub 7,20 prin stimularea centrilor respiratori de către concentraţia crescută a H^+, ce declanşează hiperventilaţia.

Manifestările digestive au la bază în principal hipopotasemia şi acidoza. Hipopotasemia produce hipotonia fibrei musculare netede a peretelui intestinal şi pareza acestuia, determinând stază gastrică şi/sau ileus paralitic. Creşterea concentraţiei H^+ la nivelul mucoasei gastrice va produce iritaţie locală, responsabilă de apariţia vărsăturilor şi a hemoragiilor „în pânză". Acidoza şi posibil pierderea vicariantă de corpi cetonici prin tubul digestiv pot declanşa uneori diaree.

Aproape 40% din bolnavi prezintă dureri abdominale intense, localizate mai frecvent în epigastru, hipocondrul şi fosa iliacă dreaptă, mimând un abdomen acut chirurgical. Apărarea musculară este reversibilă după corectarea tulburărilor metabolice.

Hepatalgiile sunt induse de distensia capsulei Glisson datorată hepatosteatozei.

Insuficienţa cardiocirculatorie: creşterea presiunii venoase şi mărirea matităţii cardiace reprezintă expresia clinică a insuficienţei cardiace energodinamice datorate deficitului de K^+, pe de o parte, şi creşterii concentraţiei plasmatice a H^+ (acidoza diminuând contractilitatea miocardică), pe de altă parte. Pe măsura accentuării acidozei, răspunsul inotropic al miocardului la acţiunea catecolaminelor scade. Practic, la un pH de 6,90 miocardul nu mai răspunde la acţiunea inotropă a adrenalinei şi noradrenalinei, existând riscul instalării şocului cardiogen.

În stadiile avansate ale CAD, prin acţiunea vasodilatatoare a acidozei şi prin lipsa de răspuns la aminele vasopresoare, apare insuficienţa circulatorie.

Hiperosmolaritatea plasmei (la nivelul centrilor nervoşi superiori) are drept consecinţă apariţia senzaţiei de sete intensă şi deci polidipsia, prin care organismul încearcă să restabilească bilanţul hidric. Apa ingerată nu asigură însă şi electroliţii pierduţi. Pierderea de apă şi electroliţi conduce treptat la colaps periferic, cu scăderea tensiunii arteriale şi insuficienţă renală funcţională tradusă clinic prin oligoanurie. Anuria, ce poate surveni în comă nu trebuie confundată cu retenţia de urină prin hipotonie vezicală, datorată hipopotasemiei. Dacă iniţial deshidratarea este globală, prin adăugarea pierderilor respiratorii (perspiraţia insensibilă şi respiraţia Kussmaul), se va pierde exclusiv şi continuu apă, realizându-se o deshidratare extracelulară hipertonă gravă, concomitent cu deshidratare celulară. Aceasta explică simptomatologia caracteristică: hipotonia globilor oculari, uscăciunea mucoaselor, turgorul diminuat, pulsul rapid şi depresibil. Concomitent, deshidratarea este agravată de pierderile digestive şi lipsa de aport.

Manifestările neurologice sunt cauzate de acidoză (ce reduce metabolismul energetic neuronal aproape la jumătate), de hiperosmolaritatea plasmatică (ce induce scăderea funcţiei vigile a creierului) şi de tulburările hidroelectrolitice. Astenia şi adinamia, ce pot persista şi după ieşirea din comă, au la bază hipotonia musculaturii striate, indusă de hipopotasemie şi mai ales de dezechilibrul dintre potasiul intra- şi extracelular.

Creşterea presiunii parţiale a CO_2 în circulaţia cerebrală contribuie la starea de somnolenţă caracteristică. Instalarea comei este consecinţa cetoacidozei şi a hiperosmolarităţii plasmei, produse prin hiperglicemie, hiperazotemie, hiperaminoacidemie, hiperlactacidemie.

Diagnostic. Este susţinut clinic pe baza semnelor clasice (DID cunoscut sau istoric recent de poliurie şi polidipsie), halenă acetonemică, respiraţie Kussmaul, semne de deshidratare, tahicardie, anorexie, greţuri, vărsături, dureri abdominale (care uneori imită abdomenul acut), manifestări neuropsihice (somolenţă, dezorientare şi comă).

În grupa factorilor precipitanţi pe primul plan la copil se situează infecţiile (ce pot evolua fără febră), întreruperea tratamentului insulinic, stres (operator, traumatic, şi mai rar cel emoţional), corticoterapia prelungită.

Diagnosticul de laborator al CAD se bazează pe evidenţierea glicozuriei cu cetonurie, hiperglicemie >250 mg/dl (frecvent 600-800 mg/dl, rar >1 000 mg/dl), cetonemie crescută, acidoză (pH<7,3), tulburări electrolitice. Na^+ iniţial este crescut sau normal, pentru ca ulterior să fie scăzut. Hiperglicemia se-

veră induce hipo-Na^+ de diluţie, astfel încât orice creştere a glicemiei cu 100 mg/dl scade Na^+ cu 1,6 mEq/l. Hipertrigliceridemia determină hipo-Na^+ prin atragerea apei. Potasiul poate fi normal, crescut sau scăzut, valoarea sa depinzând de durata CAD. La scurt timp după începerea terapiei, K^+-emia scade rapid prin: pătrundera K^+ în celulă, pierderi urinare, compensarea acidozei.

Leucocitele cresc numeric datorită deshidratării (de regulă până la 20 000/mm^3).

Creatinina serică şi amilazele serice sunt crescute.

Clasificarea (stadializarea) CAD. După Assal, CAD prezintă 3 stadii: cetoza, cetoacidoza şi coma, iar după alţi autori 4 stadii: cetoacidoza incipientă, moderată, avansată şi severă (tabelul 20.III).

Tratament. Presupune: corectarea hiperglicemiei (prin insulinoterapie şi aport lichidian), refacerea deficitului hidroelectrolitic, corectarea acidozei metabolice (prin insulinoterapie, aport lichidian adecvat ± administrare de $NaHCO_3$), tratamentul factorilor favorizanţi (antibioterapie), prevenirea complicaţiilor tratamentului CAD (edemul cerebral fiind cel mai de temut), prin introducerea în lichidele de perfuzie a soluţiilor glucozate, evitarea unei corecţii brutale a deficitului hidric, evitarea utilizării de rutină a bicarbonatului şi adaosul de KCl.

Evaluarea clinică iniţială apreciază: starea de conştienţă, gradul de deshidratare, semnele de şoc şi hipoperfuzie, semnele de acidoză (hiperventilaţia, prezenţa vărsăturilor), funcţia renală (volumul urinar), scăderea în greutate de altă cauză decât deshidratarea, prezenţa infecţiilor.

Funcţiile vitale trebuie controlate din oră în oră. Se efectuează monitorizare ECG.

Evaluarea de laborator iniţială impune determinarea obligatorie a glicemiei, parametrii ASTRUP, electroliţii, ureea, creatinina şi hematocritul.

Tratamentul în primele 24-48 ore în spital (tabelul 20.IV): se asigură libertatea căilor aeriene, susţinerea respiraţiei şi a circulaţiei. Se întrerupe alimentaţia orală până la corecţia acidozei; antibioterapie.

Perfuzia continuă cu doze mici de insulină a devenit metoda standard de tratament al CAD în majoritatea serviciilor de pediatrie. Avantajul terapeutic major faţă de terapia în bolusuri mari de insulină constă în posibilitatea aprecierii relativ corecte a scăderilor lent-progresive ale glicemiei (în general cu aproximativ 10% pe oră) după primele ore de rehidratare. Glicemia nu trebuie să scadă cu mai mult de 5,5 mmol/l (100 mg/dl) pe oră. Cu cât dezechilibrul metabolic la internare este mai mare, cu atât rata de rehidratare trebuie să fie mai lentă.

TABELUL 20.III

STADIALIZAREA CETOACIDOZEI DIABETICE

Stadiul	*pH*	*CO_2 total*	*Baze Exces (mEq/l)*	*Glicemie (mg/dl)*	*Semne clinice*
CAD incipientă (stadiul I)	> 7,35	26 - 21	-2 → -5	300 - 400	• astenie • poliurie • polidipsie
CAD moderată (stadiul II)	7,35 - 7,31	20 - 16	-5 → -10	300 - 400	• astenie, anorexie • poliurie, polidipsie • halenă acetonemică
CAD avansată, precomă (stadiul III)	7,30 - 7,20	15 - 11	-10 → -15	600 - 800	• anorexie • epigastralgii • vărsături • halenă acetonemică • SAD • respiraţie Kussmaul
CAD severă, comă (stadiul IV)	< 7,20	10	> - 15	> 800	• halenă cetonemică • respiraţie Kussmaul • deshidratare intensă cu înfăţişare cadaverică • hipotermie • tahicardie • hipotensiune arterială • hipotonie musculară • hipo-ROT, comă

TABELUL 20.IV

SCHEMA DE TRATAMENT A CETOACIDOZEI DIABETICE

Momentul administrării	*Compoziţia soluţiilor*[1]	*Insulina (doza)*[2]	*Observaţii*[3]
0	sol. NaCl 9‰ (10 ml/kg corp/oră)	-	în stare de şoc în bolus i.v.
0 → 120 min	1/2 sol. NaCl 9‰ (10 – 20 ml/kg c/oră) ± 1/2 sol. $NaHCO_3$ 1,4% ± sol. KCl 7,4%	la 1 oră de tratament se administrează 0,1-0,2 U.I./kg corp (în bolus i.v.) apoi 0,1 U.I./kg corp în PEV	- sol. NaCl 9‰ nu va depăşi 500 ml în prima oră - sol. $NaHCO_3$ 1,4% se administrează dacă pH < 7. În primele 20 min se administrează 1/3 din deficitul calculat (riscurile tratamentului cu $NaHCO_3$ includ hipopotasemia şi hipernatremia). La pH >7,2 se întrerupe administrarea de $NaHCO_3$ 1,4% - perfuzie cu insulină (100 U.I. insulină rapidă - umană - în 100 ml NaCl 9‰) în ritm care să asigure scăderea glicemiei cu 70-100 mg/dl pe oră - sol. KCl 7,4% se administrează în funcţie de ionogramă în momentul instituirii perfuziei cu insulină, pentru menţinerea K^+ între 4-5 mmol/l. Administrarea de potasiu în concentraţii >50 mmol/l impune monitorizare ECG
2 -24 ore	1/2 sol. NaCl 9‰ + 1/2 sol. glucoză 5% ± sol. KCl 7,4% (10 ml/kg corp/oră)	0,1 U.I./ kg corp în p.e.v. (se întrerupe numai după ce acidoza a fost corectată)	- sol. glucoză 5% se introduce când glicemia ajunge la 250 mg/dl. În cazul persistenţei unei acidoze severe, cantitatea de glucoză administrată în PEV trebuie adaptată pentru a menţine glicemia între 150-200 mg/dl
	1/2 sol. NaCl 9‰ + 1/2 sol. glucoză 10% ± sol. KCl 7,4%	0,1 U.I./kg corp în PEV	- glucoză % dacă glicemia scade sub 180 mg/dl
	sol. glucoză 33% i.v. (2-4 fiole)	se opreşte administrarea	- glicemie < 60 mg/dl

[1] În primele 24 h aportul parenteral total = 100- 120 ml /kg corp (maxim 4 l / 24 ore).
[2] Insulina se administrează separat, pe o altă linie de perfuzie, folosind pompa de insulină sau un set de perfuzie obişnuit.
[3] Monitorizarea paraclinică a bolnavului cu CAD după instituirea terapiei:
- La 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 12h, 24h se vor determina: glicemia, glicozuria, corpii cetonici, ionograma sanguină, parametrii ASTRUP.
- La 2h, 6h şi 24h se vor determina ureea şi creatinina.
- Hemoleucograma sanguină la 12h şi 24h.
- ECG – se efectuează obligatoriu la începutul terapiei şi la 12h şi 24 h.

Dacă diagnosticul este stabilit într-o localitate aflată la distanţă de o oră sau mai mult de cel mai apropiat spital şi dacă semnele clinice de cetoacidoză diabetică (deshidratare, glicozurie, cetonurie, halenă acetonemică, respiraţie Kussmaul) sunt prezente, se instituie o perfuzie cu soluţie NaCl 9‰ (10 ml/kg corp/oră). Tratamentul cu insulină trebuie iniţiat la sosirea în spital.

Perioada postacidotică, de consolidare a rezultatelor (ziua a II-a): se poate menţine perfuzia dacă mai este necesară corecţia acidozei şi a tulburărilor electrolitice. Dar, în general, se reia alimentaţia orală cu ceai îndulcit cu edulcorante, lapte desmântânit, fructe. Dacă toleranţa digestivă este restabilită dieta va cuprinde: glucide 6 g/kg corp, proteine 2 g/kg corp şi lipide 0,5 g/kg corp.

Alimentaţia orală se începe când corpii cetonici sunt absenţi în urină. Cu 30 min înainte de masă se administrează subcutanat 0,25 U.I./kg corp insulină cu acţiune rapidă şi se întrerupe perfuzia cu insulină. În continuare se instituie una din schemele de tratament cu insulină.

Perioada tratamentului de durată începe cel mai târziu din ziua a treia, în care se recurge la alimentaţie fracţionată în 6 mese/zi, iar insulina se administrează s.c. conform schemei stabilite pentru fiecare copil în parte.

• **Hipoglicemia** poate îmbrăca 3 aspecte clinice evolutive:

– *uşoară,* manifestată prin foame, transpiraţii, paloare, cefalee, ce se remite prin administrarea de sucuri sau limonade dulci;

– *medie:* ameţeli, stare confuzională, tulburări de mers (mers nesigur), tulburări de vorbire, tulburări de comportament (plâns fără motiv), stare de agitaţie, leşin;

– *severă:* caracterizată prin convulsii hipoglicemice şi comă hipoglicemică.

Tratamentul ultimelor două etape constă în administrare de glucoză 33% i.v. sau glucagon 0,5 mg i.m/s.c., putându-se repeta aceeaşi doză după 15 minute, acolo unde se află bolnavul.

În ultimul timp, ca urmare a autocontrolului glicemic şi glicozuric şi a tendinţei de a menţine glicemia în limite cât mai apropiate de normal, a apărut şi noţiunea de *hipoglicemie biochimică* (valori ale glicemiei < 50 mg/dl nu sunt însoţite de corespondent clinic), ce se semnalează la copiii trataţi cu insuline de tip uman şi bine echilibraţi.

Complicaţii legate de insulinoterapie:

• **Alergia la insulină** (rar întâlnită în cazul folosirii insulinelor monocomponent sau de tip uman) se caracterizează printr-un uşor edem localizat la locul de injecţie. Injectarea mai profund a insulinei duce la dispariţia acestei tulburări minore.

• **Lipodistrofia** apare după câteva săptămâni, luni sau ani de tratament, secundar administrării insulinei în acelaşi loc, la care se adaugă impurităţile din insulinele monocomponente.

Poate evolua sub 2 forme: atrofică şi hipertrofică. *Forma hipertrofică* se caracterizează prin tumefacţia zonei în care se practică injecţia de insulină. *Forma atrofică* urmează în evoluţie (de multe ori) forma hipertrofică şi apare ca o zonă deprimată prin dispariţia completă a ţesutului adipos la locul de injecţie.

Profilaxia lipodistrofiei constă în „rotarea" zilnică a zonelor de injecţie, cu păstrarea unei distanţe minime de 2-4 cm între două injecţii.

Odată constituită lipodistrofia, este obligatorie întreruperea administrării insulinei în zona respectivă şi chiar schimbarea tipului de insulină, recurgând la insulinele de tip uman care, injectate în zonele de lipodistrofie, se pare că ameliorează lipodistrofia. În afara inconvenientului estetic, antrenează modificarea absorbţiei insulinei (care este mai mică, neregulată) ducând la instabilitatea diabetului.

• **Insulino-rezistenţa** poate fi:

– *acută, pasageră,* cu ocazia unei infecţii grave ce conduce la CAD sau chiar comă. Perturbările intracelulare (ce provoacă modificările potasiului şi acidoză) alterează metabolismul glucidic intracelular în contrast cu concentraţia crescută a insulinei exogene, care nu devine eficace decât odată cu corecţia acestor tulburări;

– *cronică (adevărată),* foarte rară la copil, este dificil de apreciat dacă este cauza sau efectul. Apare ca rezultat al formării anticorpilor antiinsulinici (IgE). Apariţia acestor anticorpi este semnalată de creşterea necesarului de insulină/zi.

Într-un studiu efectuat pe o perioadă de 4 ani, am cercetat în dinamică IAA, media glicemiilor şi dozele de insulină. La copiii diabetici trataţi cu insuline monocomponent, după un an de observaţie nu au apărut practic IAA, iar după 2 ½ ani concentraţia IAA este nesemnificativă. La copiii diabetici trataţi cu insulină obişnuită, am constatat o corelaţie între necesarul insulinic şi concentraţia IAA (în cazuri izolate apropiată de insulino-rezistenţă) dar mai ales o relaţie direct proporţională cu durata bolii (deci cu durata de administrare a insulinei obişnuite) (fig. 20.5).

• **Fenomenul Sömögy** este o hiperglicemie matinală consecutivă unei hipoglicemii nemanifeste clinic (din timpul nopţii). Hiperglicemia este rezultatul scoaterii glucozei din rezerve (în primul rând glicogenul hepatic) ca urmare a secreţiei de hormoni hiperglicemianţi: glucagon, cortizon, adrenalină, hormoni de creştere. Biologic: hiperglicemie, glicozurie negativă, corpi cetonici pozitivi.

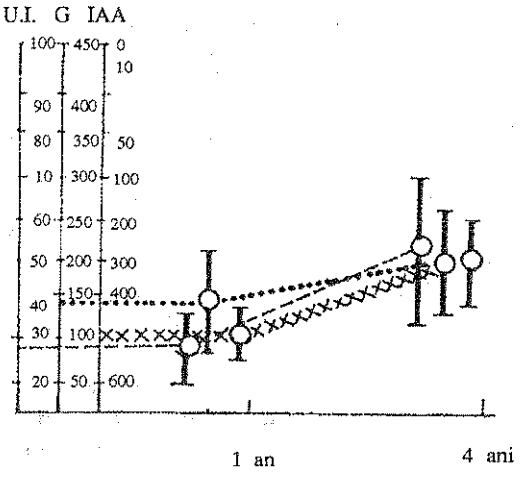


Fig. 20.5 – Valorile medii cu deviaţie standard ale glicemiei, dozelor de insulină şi IAA în funcţie de durata DID. U.I., unităţi de insulină. •••G, glicemia (mg/dl); xxx IAA, anticorpi antiinsulinici exprimaţi prin eficacitatea precipitantă 50% a serului în µl ser.

Tratamentul constă în scăderea dozei de insulină de seară.

• **Fenomenul dawn** („al zorilor"): majoritatea diabeticilor au un necesar insulinic constant pe tot parcursul nopţii, alteori însă apare un necesar mai mare în a doua parte a nopţii, spre dimineaţă (de la ora 3^{00}-4^{00} până la ora 8^{00}). Cum insulina se resoarbe uniform, necesarul de insulină nu mai este asigurat şi glicemia creşte.

Tratamentul presupune creşterea dozei de insulină cu acţiune intermediară ce se injectează la ora 19^{00}, schimbarea tipului de insulină sau modificarea schemei terapeutice (recurgerea la 4 injecţii de insulină/zi cu injectarea insulinei cu acţiune lentă înainte de culcare la ora 22^{00}).

Complicaţii nutriţionale:

• **Obezitatea** apare când se utilizează doze mari de insulină (ce determină hipoglicemie), cu creşterea aportului caloric zilnic fără adaptarea (scăderea) dozelor de insulină.

• **Sindromul Mauriac (nanism, hepatomegalie şi obezitate)** – rar astăzi – se caracterizează prin retard statural, întârzierea maturaţiei osoase şi a pubertăţii, obezitate cu predominanţă faciotronculară, facies rotund „cushingoid", hepatomegalie masivă (variabilă în consistenţă şi volum de la o zi la alta) ce se poate asocia cu subicter, dureri abdominale şi chiar tendinţă la colaps. În ansamblu, tabloul clinic mimează glicogenozele. Biologic, funcţia hepatică este normală, se constată hipercolesterolemie şi hiperlipemie (dovada dezechilibrului metabolic de durată). Biopsia hepatică evidenţiază încărcarea hepatică cu glicogen (predominant) şi grăsimi.

• **Sindromul Nobécourt (nanism şi slăbire):** copilul este slab, cu talie mică, abdomen destins de volum, ficat mare şi neted. Maturaţia osoasă este întârziată în raport cu creşterea. Pubertatea este de asemenea întârziată. Prezintă instabilitate psihică şi dificultăţi în administrarea insulinei. Biologic, funcţiile hepatice sunt normale, iar hipersensibilitatea la insulină induce variaţii extreme în profilul glicemic. Bioptic, ficatul este încărcat cu grăsimi.

Complicaţii cronice – degenerative:

• **Macroangiopatia diabetică** apare după vârsta de 40 ani, fiind legată clinic şi patogenetic de ateroscleroza vaselor mari, ce apare şi la nediabetici. Cuprinde: cardiopatia ischemică, miocardita, cardiomiopatia diabetică, arteriopatia periferică.

• **Microangiopatia diabetică** (atingerea vaselor mici, arteriole, capilare) s-ar realiza prin spasm, edem şi obliterare localizată, datorită modificărilor ţesutului conjunctiv vascular (ce interesează colagenul vascular).

– **Retinopatia diabetică (RD)** – se întâlneşte într-o proporţie de 60% la cazurile cu evoluţie a bolii de 15-25 ani. Examenul oftalmologic poate evidenţia 7 tipuri de leziuni retiniene: microanevrisme, dilataţii ale venulelor, arteriolelor şi capilarelor, hemoragii, exsudate, vase de neoformaţie, proliferare glială, detaşarea vitrosului. În funcţie de leziunile decelate cu ocazia examenului oftalmologic (FO şi angiografie cu fluoresceină) se disting mai multe stadii ale retinopatiei diabetice: edem macular diabetic, maculopatie diabetică ischemică, retinopatie diabetică preproliferativă (multiple infiltrate vătoase şi/sau multiple anomalii vasculare), retinopatie diabetică proliferativă (cu neoformaţii vasculare intraretiniene, neovascularizaţie precapilară/intraretiniană, cu formare de ţesut glial).

Tratamentul retinopatiei diabetice este unul profilactic şi presupune: asigurarea unui control metabolic cât mai bun al DID. Tratamentul medicamentos vizează vasculotrofe (vitamina C, rutozid, tarosin, dobesilat de calciu - Doxium), antiagregante plachetare (dipiridamol). În formele de retinopatie proliferativă este necesară fotocoagularea.

– **Nefropatia diabetică (ND)** apare la 40% din pacienţii cu o vechime a bolii mai mare de 20 ani. Se caracterizează clinic prin edeme maleolare, HTA moderată, iar biologic prin proteinurie ± hematurie şi cilindrurie, hiperazotemie (50-80 mg/dl), ani de zile bine tolerată de bolnav, hipoalbuminemie (<43%), hiper-α_2 (>15%), scăderea sau dispariţia glicozuriei, neconcordant cu hiperglicemia, datorită creşterii pragului renal de eliminare a glucozei.

Anatomopatologie: glomeruloscleroză nodulară intercapilară (sindromul Kimmelstiel-Wilson), glomeruloscleroză intercapilară difuză, glomeruloscleroză exsudativă.

Pe baza tabloului clinicobiologic şi anatomopatologic nefropatia diabetică poate fi stadializată (după Mogensen, 1988) astfel:

Stadiul I – Sindrom hipertrofie-hiperfuncţie, prezent din primele zile de hiperglicemie. Asociază o hiperfiltrare glomerulară (> cu 30-40%) şi consecutiv o mărire inconstantă a dimensiunilor rinichilor. Regresia este posibilă prin revenirea glicemiei la normal.

Stadiul II – Nefropatie silenţioasă, caracterizată prin existenţa leziunilor histologice (îngroşarea membranei bazale glomerulare), fără microalbuminurie, dar persistă hiperfiltrarea.

60-70% dintre diabetici rămân în acest stadiu întreaga viaţă.

Stadiul III – Nefropatie incipientă, caracterizată prin prezenţa microalbuminuriei (30-300 mg/zi). Filtrarea glomerulară rămâne crescută şi tensiunea arterială tinde să crească fără să atingă valorile de HTA.

Stadiul IV – Nefropatie patentă, tradusă prin proteinurie (peste 300 mg/zi) putând ajunge până la stadiul de sindrom nefrotic; TA este frecvent crescută. Studiul funcţiei renale distinge 3 perioade: precoce, intermediară, tardivă.

Stadiul V – Insuficienţă renală terminală (uremie), care necesită dializă renală, funcţia renală fiind compromisă.

Odată diagnosticată clinic, nefropatia diabetică nu mai poate fi oprită în evoluţie, ci eventual încetinită prin tratament hipotensor, inhibitori ai enzimei de conversie (captopril), regim restrictiv în proteine, insulinoterapie intensivă (4 injecţii/zi sau pompă de insulină).

În prezent se preconizează depistarea leziunilor incipiente prin dozarea microalbuminuriei la 3-6 luni la pacienţii ce au o evoluţie a DID mai mare de 5 ani.

Variaţiile biologice ale microalbuminuriei sunt de 30-300 mg/24 ore sau 20-200 µg/min.

Tratamentul ND este diferenţiat în funcţie de stadiul clinic.

Dacă în ND incipientă este necesară echilibrarea perfectă a DID, alimentaţie hipoproteică, prevenirea şi tratamentul corect al HTA, în ND patentă tratamentul vizează încetinirea evoluţiei prin: tratamentul HTA (dietă, diuretice, hipotensoare), control metabolic cât mai bun al DID (mai puţin important în acest stadiu), cu atenţie la necesitatea scăderii dozelor de insulină în caz de insuficienţă renală, alimentaţie adecvată gradului de insuficienţă renală, dializă extracorporală, transplant renal.

– **Neuropatia diabetică** se „traduce" prin multiple manifestări clinice, determinate în principal de gradul şi durata hiperglicemiei, ce pot fi sistematizate astfel:

Polineuropatia diabetică (PD): predominant senzitivă, predominant motorie, autonomă-vegetativă (cardiovasculară, urogenitală, gastrointestinală, anomalii ale sudoraţiei, osteoartropatie, dispariţia semnelor precoce de alarmă ale hipoglicemiilor).

Neuropatia focală: proximală motorie (amiotrofia), mononeuropatia diabetică, mononeuropatia multiplă, neuropatia craniană, neuropatia toracoabdominală.

Tratamentul neuropatiei diabetice este dificil şi cu rezultate modeste şi constă în: asigurarea unui echilibru glicemic cât mai bun, combaterea anomaliilor metabolice, combaterea durerii.

Complicaţii infecţioase. Cele mai frecvente în DID sunt pielonefrita (manifestată prin semne de infecţie urinară, hematurie, leucociturie, bacteriurie) şi infecţiile cutanate (dovadă a unui diabet dezechilibrat).

Prognostic. Prognosticul imediat al DID este bun, însă cel tardiv este încă umbrit de riscul instalării complicaţiilor cronice. Se ştie astăzi că peste 70% din diabeticii cu o durată de evoluţie a DID de peste 30 ani sunt „atinşi" de microangiopatie. La copiii la care debutul DID s-a produs înaintea vârstei de 12 ani, riscul handicapului vizual înainte de vârsta de 40 ani şi riscul afectării renale înainte de 50 ani sunt preponderente.

Prevenirea complicaţiilor cronice constituie astăzi scopul principal al diabetologiei pediatrice. Rezultatele numeroaselor studii ce au arătat că nivelul HbA_1 cu 2 DS deasupra nivelului superior al normalului nu protejează pacientul de dezvoltarea microalbuminuriei, au fost confirmate (dacă mai era cazul) de rezultatele studiului nord-american DCCT (The Diabetes Control and Complication Trial). Conform acestui studiu prospectiv, efectuat pe 1 441 pacienţi timp de 10 ani, tratamentul intensiv reduce incidenţa retinopatiei cu 50%, riscul de instalare a microalbuminuriei cu 43%, iar a neuropatiei cu 60%. Din aceste rezultate se desprinde logic ideea că singura metodă actuală de prevenire a complicaţiilor cronice este obţinerea şi menţinerea unui echilibru glicemic şi metabolic cât mai bun.

Dispensarizarea DID la copil presupune:

– *Anamneza* amănunţită (cu ocazia fiecărei întâlniri copil – medic) pentru aprecierea stării generale în intervalul dintre 2 vizite, frecvenţa şi severitatea hipoglicemiilor în intervalul scurs de la ultima întâlnire, performanţele şcolare, numărul zilelor absentate la şcoală şi cauzele lor, activităţile din timpul liber.

– *Examinarea, analizarea şi discutarea carnetului de tratament* urmăreşte ţinerea sub control a modului de viaţă a copilului diabetic, evaluând necesităţile imediate, şi anume: nevoile nutritive, necesarul insulinic, efectuarea autocontrolului tricotidian, verificarea adaptării dozelor de insulină, evenimente intempestive survenite în evoluţie.

Pentru verificarea adeziunii la regim, am elaborat un carnet de tratament („Agenda Copilului Diabetic") în care familia şi/sau copilul notează zilnic – în prima lună de la depistarea DID – în afară de dozele de insulină şi rezultatele autocontrolului şi cantităţile de alimente consumate la fiecare masă. Prin acest model de carnet de tratament echipa medicală obţine informaţii asupra preferinţelor alimentare ale familiei şi în mod particular ale copilului. Pe de altă parte reprezintă un mijloc foarte bun de educare a copilului şi familiei cu privire la interrelaţiile dintre insulină, alimentaţie, efort, emoţii, infecţii, aceştia sesizând şi înţelegând mult mai uşor de ce şi mai ales cum se face adaptarea dozelor de insulină.

– *Examenul clinic general* presupune măsurători antropometrice (talia şi greutatea), raportându-se la valorile pentru vârstă şi sex, inspecţia tegumentelor (în general) şi a locurilor de injecţie (în special), screening pentru limitarea mobilităţii articulare (LMA) – poziţia de „rugăciune a mâinilor".

LMA nu se observă înainte de pubertate. Poate constitui unul din primele semne ce atrag atenţia asupra riscului apariţiei complicaţiilor cronice degenerative.

Palparea ficatului este obligatorie, deoarece modificările de volum ale ficatului (hepatomegalia) atrag atenţia asupra carenţei insulinice şi implicit a instalării sindroamelor Mauriac sau Nobécourt şi mai rar a unei hepatite autoimune.

Măsurarea tensiunii arteriale, investigarea reflexelor osteotendinoase, examenul cavităţii bucale (consult stomatologic obligatoriu la interval de 3 luni) sunt, de asemenea, obligatorii.

– *Examinările biologice*, efectuate trimestrial, vizează depistarea şi controlul profilaxiei complicaţiilor prin determinarea glicozuriei fracţionate (confruntată cu rezultatele autocontrolului glicozuric tricotidian), profil glicemic (pentru verificarea şi readaptarea dozelor de insulină), dozarea HbA_{1c} (apreciază retrospectiv rezultatele tratamentului şi calitatea controlului metabolic).

Studiul multicentric OMS realizat în România (1995) a relevat că cea mai mică valoare medie a HbA_{1c} din ţara noastră (7,32%) a fost obţinută la copiii diabetici aflaţi în evidenţa Clinicii II Pediatrie Timişoara.

Lipidograma: cu cât hiperglicemia este mai accentuată şi mai prelungită, cu atât creşte posibilitatea descoperirii unor anomalii ale parametrilor lipidici (LDL, HDL, colesterol total, TG).

Ureea şi creatinina serică reflectă indirect capacitatea de epurare a rinichilor.

Determinarea microalbuminuriei se va face la toate cazurile cu durata de evoluţie a DID > 5 ani, cu ajutorul bandeletelor reactive MICRAL Test. Valori ≥ 20 µg/min la 2 din 3 determinări (în prima urină de dimineaţă), repetate în condiţii de aglicozurie, atrag atenţia asupra nefropatiei diabetice incipiente.

Investigaţii paraclinice pentru: evaluarea funcţiei cardiace (ECG şi echo – trimestrial), examen oftalmologic (anual) la puberii cu durata DID de peste 2 ani şi la prepuberi cu durata de evoluţie a DID de peste 5 ani, echografia hepatică şi renală, determinarea hormonilor tiroidieni (anual).

Calitatea vieţii. Ameliorarea calităţii vieţii copiilor cu DID, inserţia şcolară şi apoi socioprofesională, profilaxia complicaţiilor cronice sunt astăzi realităţi ce depind de modul de dispensarizare şi monitorizare, ce trebuie să fie activă şi continuă.

DID nu influenţează capacitatea intelectuală şi de aceea permite o şcolarizare normală, cu condiţia unei bune compensări a bolii. Pentru aceasta copilul diabetic trebuie să-şi cunoască boala şi modul de control al acesteia, iar personalul didactic trebuie informat şi educat în privinţa diabetului zaharat, precum şi a măsurilor pe care trebuie să le adopte în caz de accidente hipoglicemice sau hiperglicemice.

Bibliografie selectivă

ALEXANDRU E., ELIAS M., POPESCU A., POPA I., MURGU L.: Comportarea aminoacidemiei şi aminoaciduriei în diabetul zaharat la copil. Pediatria 1972; 21(1): 23-32.

ALEXANDRU E., MURGU L., POTENCZ E., CĂPEŢEANU T., POPA I.: Complicaţiile hepatice în diabetul zaharat la copil. Pediatria 1974; 23(1): 35-40.

ALEXANDRU E., POPA I., DEUTSCH G., BERGER E., GAZA SEVERINA: Importanţa depistării precoce a diabetului zaharat la copil prin dozarea radioimunologică a insulinei. Acta Diabetol. Rom. 1975; I(3-4): 221-224.

ALEXANDRU E., POPA I., URTILĂ RODICA, MURGU LIANA, POTENCZ ELENA: Complicaţii precoce şi tardive

ale diabetului zaharat la copil. Acta Diabetol. Rom. 1975; I(3-4): 293-297.
ALEXANDRU E., POPA I., DEUTSCH G., EDITH BERGER, SEVERINA GAZA, MARIANA BUGEAG: Diabetul zaharat preclinic la copil. Pediatria 1997; 26(3): 221-230.
ALEXANDRU E., MURGU LIANA, POPA I., POTENCZ ELENA, FLUTURE V.: Sindromul Mauriac în diabetul zaharat la copil. Pediatria 1979; 28(1): 67-71.
ALEXANDRU E., POPA I., DEUTSCH G., MURGU LIANA, BERGEL E., LĂZĂRESCU D.: Dinamica anticorpilor antiinsulinici în diabetul zaharat la copil. Pediatria 1980; 29(1): 79-89.
COURT S., LAMB B.: Childhood and adolescent diabetes. John Wiley and Sons Ltd., Chichester, 1997.
CZERNICHOW P., DORCHY H.: Diabetologie pédiatrique. Doin, Paris, 1989.
DEJICA D.: Bazele imunologiei clinice. In Dejica D.: Tratat de imunologie clinică. Vol. I. Edit. Dacia, Cluj Napoca, 1997, p. 19-275.
GRANGE J.D.: La retinopathie diabetique. Masson, Paris, 1995, p. 28-37.
IONESCU - TÎRGOVIŞTE C.: Diabetologie modernă. Edit. Tehnică, Bucureşti, 1997.
KARAM J.H.: Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In Greenspan F.S., Strewler G.J.: Basic and clinical endocrinology, ed. a 3-a. Appleton and Lange, 1997, p. 595-663.
KELNAR C.J.H.: Childhood and Adolescent Diabetes. Chapman and Hall, London, 1995, p. 138-159.
KIDA K., KAINO Y., ITO T., HIRAI H., NAKAMURA K.: Immunogenetics of insulin-dependent diabetes mellitus. Acta Paediatrica 1999; 88(427):3-7.
LARON Z., PINELLI L.: Theoretical and Practical Aspects of the Treatment of Diabetic Children. Editoriale Bios, Cosenza, 1993.
LESTRADET H., DIETERLEN PH.: L'enfant et son diabète. Privat, Toulouse, 1992.
PICKUP J.C., WILLIAMS G.: Diabetes Mellitus in childhood and Adolescence. In: Textbook of Diabetes. Vol. II. Blackwell Scientific Publication, 1991, London, p. 866-883.
POPA I., URTILĂ R.: Diabetul zaharat la copil. In Nicolau S., Popa I. (sub red.): Probleme actuale în pediatrie. Edit. de Vest, Timişoara, 1992, p. 99-124.
POPA I., VELEA I.: Educaţia specifică a copilului şi adolescentului cu D.Z. Al IV-lea Simpozion Internaţional „Management clinic în Diabet, Obezitate, Dislipidemii", Cluj, sept. 1995.
POPA I., DEUTSCH G., OŢETEA G., SCHMIDT A., MAN IULIANA, BERGEL E.: Aspecte imunologice în diabetul zaharat la copil. Pediatria 1982; 31(1): 63-72.
POPA I., VELEA I.: Diabetul zaharat al copilului. In Şerban V., Babeş P.A. (red.): Clinică medicală, teorie şi practică. Vol. I. Edit. de Vest, Timişoara, 1999, p. 134-149.
ROBERT J.J.: Diabète insulino-dependent de l'enfant: épidemiologie, étiologie, physiopathologie, diagnostic, complications, prognostic, traitement. Rev. Prat. (Paris) 1992; 42(14): 1827-1830.
ŞERBAN V., BRINK S.: Diabetul zaharat al copilului şi adolescentului. Edit. de Vest, Timişoara, 1996.
ŞERBAN V., VELEA I. (sub red.): Diabetul zaharat insulinodependent al copilului şi adolescentului – 400 de întrebări – 400 de răspunsuri. Edit. Mirton, Timişoara, 1998.
ŞERBAN V., GREEN A. for the ONROCAD Study Group: New data regarding the incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes in Romania. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1997; 10(2): 351.
ŞERBAN V., BABEŞ P.A.: Diabetul zaharat. In Şerban V., Babeş P.A.: Clinică medicală, teorie şi practică. Vol. I. Edit. de Vest, Timişoara, 1999, p. 11-134.
VELEA I., POPA I., MIHAELA VLAD, CARMEN POPESCU: Observaţii asupra perioadei de remisiune în diabetul zaharat la copil. J. Rom. Diabetol. 1994; 3(3-4): 24-25.
VELEA I., POPA I., BREGA D., VESA C.: Consideraţii asupra factorilor etiopatogenici în diabetul zaharat al copilului şi adolescentului. J. Rom. Diabetol. 1996; 5(1-2): 15-16.
VELEA I., POPA I., BREGA D.: Tratamentul cetoacidozei diabetice la copil. Pediatria 1997; 46(1): 139-146.
VELEA I, POPA I., RAICA A., VESA C., BERINDE L., URTILĂ R., BREGA D., GRIZA S.: Observaţii asupra complicaţiilor cronice ale diabetului zaharat insulinodependent la copil şi adolescent. Acta Diabetol. Rom. 1997, 23(1-2): 46.
VELEA I., POPA I., VESA C., LOEB H., RAINAUER H.: The importance of education and self-control in the metabolic equilibrium improvement in the IDDM children. J. Pediatr. Endocrinol. Metabol. 1997; 10(2): 356.
***: ISPAD and IDF. Consensus guidelines for the management of insulin-dependent (type I) diabetes mellitus (IDDM) in childhood and adolescence. Freund Publishing House Ltd., 1995.
***: The Diabetes Control and Complication Trial Research Group - The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. New Engl. J. Med. 1993; 329(14): 975-986.

Capitolul 21

BOLI GENETICE ŞI DE METABOLISM
Partea I. PRINCIPII DE GENETICĂ MEDICALĂ

Mircea Covic

ROLUL GENETICII ÎN MEDICINA MODERNĂ

De la genetica medicală la medicina genetică

Genetica – ca ştiinţă a eredităţii şi variabilităţii – a avut de la începuturile sale o implicaţie directă în medicină, deoarece agregarea familială şi transmiterea ereditară a unor boli au fost remarcate de către practicieni. În plus, observaţiile medicale semnalau frecvent vulnerabilitatea diferită a pacienţilor la agresiunile externe sau manifestările variabile ale aceleiaşi afecţiuni la bolnavi diferiţi. Dictonul *„nu există boli, ci numai bolnavi"* era larg acceptat deşi explicaţiile sale erau imprecise.

La începutul secolului al XX-lea, A. Garrod descrie (1909) primele *„erori înnăscute de metabolism"*, demonstrând că ele se transmit ereditar, în concordanţă cu legile lui Mendel. Mai mult, el introduce noţiunea de *„individualitate biochimică"*, sugerând ideea că răspunsul diferit la medicamente şi infecţii ar putea fi rezultatul acestei individualităţi metabolice. Se deschide astfel nu numai calea aplicării principiilor geneticii în medicină, ci şi era patologiei moleculare. Peste 40 ani, Pauling (1949) a demonstrat că anemia hemolitică cu hematii în formă de seceră este o boală moleculară, iar 10 ani mai târziu J. Lejeune (1959) a descoperit trisomia 21 în sindromul Down, prima boală cromozomică. Ambele descoperiri marchează „naşterea" geneticii medicale.

După 1960, genetica medicală a evoluat foarte rapid datorită multiplelor sale aplicaţii practice: diagnosticul bolilor metabolice şi cromozomice, sfatul genetic şi diagnosticul prenatal, screening-ul neonatal. Genetica medicală începe astfel să ocupe un loc din ce în ce mai mare în practica medicală. În acest context, scăderea prevalenţei bolilor infecţioase şi nutriţionale a pus în evidenţă contribuţia mare pe care o are patologia ereditară la suferinţa umană; frecvenţa cumulată a bolilor genetice şi malformaţiilor congenitale este de 5-8% nou-născuţi şi astfel bolile genetice devin *„o problemă majoră de sănătate publică"*.

Ultimii 20 ani sunt marcaţi de revoluţia tehnologică a geneticii moleculare determinată de studiul direct al ADN şi posibilităţile de izolare, clonare şi analiză a structurii şi funcţiei genelor. Se dezvoltă *anatomia normală şi patologică a genomului uman* şi apare o nouă fiziologie, în esenţă genetică. Restructurându-şi elementele sale fundamentale, medicina clasică devine în anii '90 *o nouă medicină*, în esenţă moleculară, sau *medicină genetică*. În felul acesta, genetica medicală este nu numai o parte integrantă a medicinei moderne, ci şi o componentă de rutină a îngrijirii bolnavilor şi familiilor lor.

Medicina genomică foloseşte informaţiile obţinute prin analiza ADN pentru a creşte calitatea îngrijirii medicale. A devenit posibilă identificarea persoanelor cu predispoziţie genetică la anumite boli, ameliorarea diagnosticului bolilor la nivel genic (diagnostic molecular), indiferent de vârsta pacientului (făt, nou-născut, copil sau adult) şi deseori înainte de manifestarea clinică a bolii (diagnostic presimptomatic). În acest mod, intervenţiile preventive vor fi individualizate şi mult mai eficace. Pe plan terapeutic au apărut noi soluţii oferite de *farmacologia genomică*: obţinerea şi introducerea moleculelor nor-

male ce nu pot fi sintetizate corect, blocarea expresiei genelor mutante (de exemplu în cancer) sau a genomurilor exogene (virale) prin folosirea moleculelor „antisens", terapia genică (introducerea unei gene sintetice normale la pacienţi cu boli prin mutaţii genice). În esenţă, medicina genomică, bazată pe analiza genotipică, va schimba modul în care se practică medicina.

Abordarea genetică – o nouă dimensiune a relaţiei medic-pacient

În medicina clasică, relaţia dintre medic şi pacient are două acţiuni principale: diagnosticul bolii şi tratamentul ei. În ambele acţiuni medicul trebuie să ţină cont *în prezent* de trei elemente „genetice":

- *fiecare om este unic,* are o structură genetică specifică care determină răspunsul particular la agresiunile mediului, variabilitatea de manifestare şi gravitatea bolii şi eficienţa diferită a tratamentului *(„nu există boli ci... numai bolnavi");*
- *mutaţiile sunt o cauză majoră de boală sau de predispoziţie la îmbolnăvire;*
- genele mutante sau cele care produc susceptibilitate la anumite boli *se transmit în familie* şi deci afectează şi alte persoane *(„nu există boli ci... familii de bolnavi").*

Toate aceste elemente, care fundamentează *abordarea genetică,* impun medicului în relaţia sa cu pacientul o serie de *noi acţiuni/obligaţii.* În esenţă, este vorba despre:

- *stabilirea corectă a naturii bolii:* genetică, condiţionată genetic sau negenetică şi *informarea* obligatorie a pacientului/familiei sale despre această caracteristică;
- *individualizarea îngrijirii medicale* (identificarea factorilor genetici care pot influenţa gravitatea sau cronicizarea bolii; individualizarea tratamentului ş.a.);
- *extensia acţiunilor medicale la familia pacientului,* în care pot fi alte persoane afectate sau predispuse la boală (sfat genetic, screening familial, diagnostic presimptomatic); în centrul asistenţei medicale trebuie să stea *familia ca întreg.*

Chiar dacă medicul practician nu reuşeşte să rezolve unele din aceste atribuţii, el este obligat profesional (şi deci juridic!) să informeze adecvat bolnavul şi/sau familia sa îndrumându-i la specialişti. Prin folosirea curentă a acestei abordări genetice medicul va contribui eficient la prevenirea îmbolnăvirilor sau complicaţiilor bolii.

Evoluţia extraordinară a geneticii moleculare în ultimul deceniu şi aplicaţiile sale rapide în practica medicală „constrâng" medicii să asimileze noile achiziţii ale geneticii; mulţi dintre practicieni recunosc în prezent importanţa înţelegerii şi aplicării practice curente a principiilor geneticii medicale. Dar, deseori, în efortul lor de asimilare ei sunt dezarmaţi fie de complexitatea noţiunilor, fie de dificultatea perceperii unor termeni sau fenomene, mai ales în condiţiile evoluţiei dinamice a propriei specialităţi şi ale „carenţei factorului T" (timp). Vom încerca, în acest capitol, să prezentăm sintetic o serie de principii de genetică medicală, decantând elementele esenţiale pentru practica medicală.

STRUCTURA, ORGANIZAREA ŞI FUNCŢIILE MATERIALULUI GENETIC

ADN, cromozomi şi gene

Ereditatea este un proces informaţional, care implică stocarea, expresia şi transmiterea informaţiei genetice necesare realizării caracterelor morfologice şi funcţionale specifice unui individ. *Substratul molecular al eredităţii este acidul dezoxiribonucleic* (ADN).

Structura ADN. Informaţia genetică

Structura ADN. Molecula de ADN este alcătuită din două catene polinucleotidice. Fiecare catenă este un polimer liniar format din patru tipuri de dezoxiribonucleotide[1] diferite, prin bazele azotate: adenina (A) şi guanina (G) – baze purinice; timina (T) şi citozina (C) – baze pirimidinice. Fiecare catenă este polarizată, are o anumită direcţie, un anumit sens[2]: 5' → 3'. Cele două catene sunt legate între ele prin

[1] Un dezoxiribonucleotid este format din: *acid fosforic – dezoxiriboză – bază azotată.*

[2] Capetele catenei, 5' şi 3', sunt diferite.

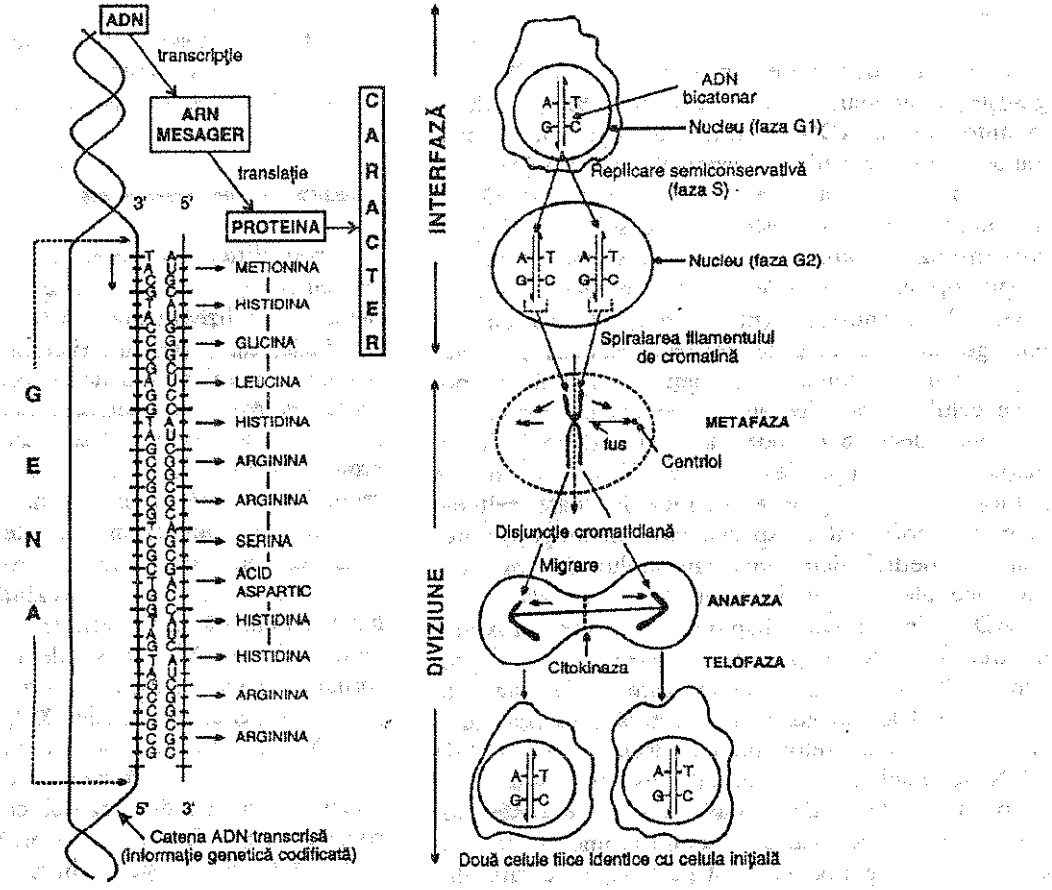


Fig. 21.1 – Reprezentarea schematică a funcţiilor ADN. A: Gena este un segment de ADN care deţine informaţia genetică codificată (sub forma unei secvenţe de nucleotid pentru un caracter). Această informaţie este copiată (prin complementaritate) în ARNm şi, apoi, decodificată (translată) sub forma unei secvenţe specifice de aminoacizi, constituind o proteină care determină un anumit caracter. B: Transmiterea informaţiei genetice prin biosinteza (replicare semiconservativă) a ADN-ului şi diviziunea celulei.

bazele azotate, în mod complementar: A-T şi G-C[1], au dispoziţie antiparalelă şi formează o dublă spirală helicoidală (o elice dublă) (fig. 21.1).

Informaţia genetică. Secvenţa/ordinea nucleotidelor în lungul catenei de ADN reprezintă *informaţia genetică codificată.* Cele patru tipuri de nucleotide reprezintă *„literele alfabetului genetic"*, cu care se scriu *cuvinte* alcătuite din trei litere (triplete sau *codoni*); ele formează împreună *o frază*, ce reprezintă de fapt informaţia codificată a unei gene pentru un anumit caracter; fiecare codon va semnifica un anumit aminoacid, iar secvenţa de codoni va determina tipul şi ordinea aminoacizilor într-o anumită proteină, ce va produce un anumit caracter. Gena este unitatea de informaţie ereditară (*„o genă → o proteină → un caracter"*).

Corespondenţa dintre codoni şi aminoacizi este realizată de *codul genetic.* Deoarece codul genetic este *triplet* (un codon = 3 nucleotide), cele patru tipuri de nucleotide formează 64 codoni. Dintre aceştia, 61 sunt *codoni sens,* care semnifică un aminoacid; deoarece există numai 20 aminoacizi esenţiali, rezultă logic că unii aminoacizi vor fi codificaţi de mai mulţi *codoni sinonimi.* Există şi trei *codoni nonsens* (sau stop) deoarece ei nu semnifică nici un aminoacid şi marchează sfârşitul informaţiei din genă. În structura genei codonii sunt adiacenţi (nesuprapuşi) şi nu sunt separaţi între ei printr-un nucleotid; cu alte cuvinte, codonii se definesc prin simpla grupare de câte trei nucleotide. Toate aceste proprietăţi sunt esenţiale pentru a înţelege mecanismele mutaţiilor prin care se produc bolile genetice.

[1] În felul acesta, structura unei catene determină structura celeilalte catene; deci, catenele sunt *codeterminate.*

Genomul uman

Cea mai mare parte din ADN celular (98%) se găseşte în nucleu; o cantitate mică (2%) se află şi în mitocondrii. ADN nuclear este segmentat în mai multe molecule; ele se asociază cu proteine, formând în nucleul interfazic *fibrele de cromatină.* La începutul diviziunii aceste fibre se spiralizează şi se condensează alcătuind *cromozomii,* vizibili la microscopul optic. În celulele sexuale mature, la om se găsesc 23 cromozomi (număr haploid), iar ansamblul genelor pe care le conţin formează *genomul uman.* După fecundarea gameţilor, zigotul şi apoi toate celulele somatice au 23 perechi de cromozomi omologi[1], deci 46 cromozomi (număr diploid); informaţia genetică (genele) din cei 46 cromozomi se numeşte *genotip* şi este identică în toate celulele corpului, indiferent de specializare. Genotipul împreună cu mediul determină ansamblul de caractere specifice ale unui individ sau *fenotipul*[2] său.

ADN din genomul (haploid) uman are aproximativ trei miliarde de perechi de baze (3×10^9 pb). Circa 10% este ADN codant care alcătuieşte cele 50 000 → 100 000 gene de structură care determină ansamblul caracterelor umane. Restul de 90% de ADN necodant nu este „inutil", aşa cum s-ar părea la prima vedere, deoarece anumite secvenţe pot avea un rol important în structura cromozomilor sau chiar un rol reglator. O bună parte este alcătuită din repetiţia unor secvenţe nucleotidice scurte, ce formează segmente distincte, dispersate în genom, numite minisateliţi (VNTR) sau microsateliţi (STR). Ele sunt foarte polimorfice, diferind de la o persoană la alta; pe această ultimă caracteristică se bazează utilizarea lor în identificarea persoanelor *(„amprenta genomică"),* determinarea paternităţii, diagnosticul molecular (prin înlănţuirea strânsă cu genele mutante), cartografierea genomului uman.

Proiectul Genom uman, început în 1980, reprezintă probabil cel mai amplu, mai ambiţios şi, evident, mai costisitor proiect internaţional de cercetare biomedicală; el are ca obiectiv secvenţializarea integrală a genomului uman şi caracterizarea completă a structurii şi funcţiei tuturor genelor sale componente. După aproape 20 ani de cercetări, rezultatele obţinute sunt absolut remarcabile şi, pe drept cuvânt, se spune că medicina mileniului trei va fi o medicină moleculară, genomică.

Cromatina şi cromozomii umani

Cromatina. Asocierea dintre ADN şi proteine (histonice şi nehistonice) este numită cromatină; termenul se utilizează atât pentru materialul nucleului interfazic, cât şi pentru structura cromozomilor. Cromatina se prezintă sub două forme, cu caractere diferite: *eucromatina* (activă genetic) şi *heterocromatina* (puternic condensată şi inactivă genetic). Heterocromatina poate fi *constitutivă,* prezentă în anumite regiuni din cromozomi în toate celulele, şi *facultativă,* prezentă numai în anumite celule sau la anumite persoane (de exemplu, cromatina sexuală).

Cromatina sexuală reprezintă un corpuscul de heterocromatină care permite stabilirea sexului genetic (XX sau XY) în stările intersexuale şi dă informaţii privind numărul cromozomilor sexuali, în diferite disgenezii gonadale (XO, XXX, XXY, XYY, XXXY ş.a.). Se deosebesc două forme:

- *cromatina X (corpusculul Barr)* rezultă prin inactivarea unuia din cei doi cromozomi X la persoanele de sex feminin; este prezentă la femeia normală (XX) şi lipseşte la bărbat (XY), iar în cazul anomaliilor de număr ale cromozomilor X, numărul de corpusculi Barr este egal cu suma cromozomilor X minus 1;
- *cromatina Y (corpusculul F)* reprezintă heterocromatina din cele 2/3 distale ale braţului lung al cromozomului Y care se observă prin fluorescenţă după coloraţia cu quinacrină; numărul corpusculilor F este egal cu numărul cromozomilor Y.

Cromozomii umani. Pot fi examinaţi în celule în diviziune (în metafază) obţinute direct din măduva osoasă, tumori sau prin cultivarea in vitro a limfocitelor din sângele periferic, fibroblaştii din piele sau a celulelor fetale (trofoblast, amniocite). Tehnicile sunt laborioase şi costisitoare, dar informaţiile pe care le oferă pot fi decisive în diagnosticul prenatal sau postnatal al unor sindroame plurimalformative, al retardului mental, tulburărilor de reproducere sau al cancerului.

Morfologic, cromozomii sunt alcătuiţi din două *cromatide* unite într-un punct numit *centromer* şi delimitate la capete de către *telomere.* Centromerul

---

[1] Cromozomii omologi sunt identici ca mărime, formă, conţinut genic, dar diferiţi ca origine – unul matern şi altul patern.

[2] Termenii de genotip şi fenotip se pot folosi şi în sens restrâns, pentru genele care determină un caracter.

împarte cromatidele în două braţe: scurt *(p)* şi lung *(q)*. După poziţia *centromerului* se deosebesc: *cromozomi metacentrici, submetacentrici şi acrocentrici.* Alte elemente observate la anumiţi cromozomi sunt: constricţiile secundare, sateliţii, situsurile fragile.

Cele 23 perechi de cromozomi se împart în 22 *autozomi,* identici la ambele sexe, şi o pereche de *cromozomi sexuali (gonozomi),* XX la femeie şi XY la bărbat. În funcţie de mărime, cromozomii sunt aşezaţi şi numerotaţi de la 1 la 22, iar după mărime şi poziţia centromerului sunt repartizaţi în 7 grupe, ce alcătuiesc *cariotipul uman* (fig. 21.2): A1-3 (metacentrici, mari), B4-5 (submetacentrici, mari), C6-12,X (submetacentrici mijlocii), D13-15

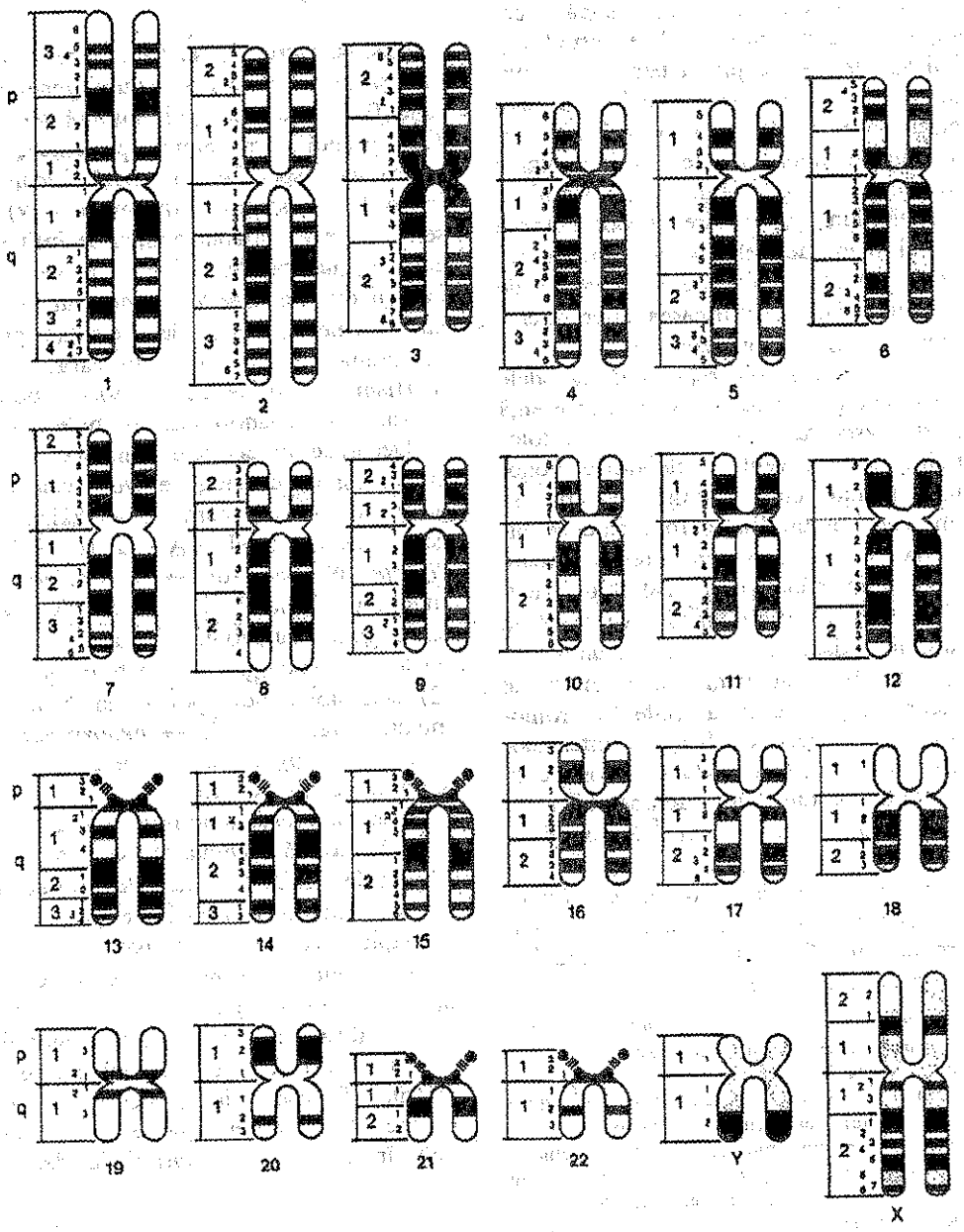


Fig. 21.2 – Idiograma cromozomilor umani.

(acrocentrici, mijlocii), E16 (metacentrici, mijlocii), E17-18 (submetacentrici, mici), F19-20 (metacentrici, mici), G21-22,Y (acrocentrici, mici). Prin tehnicile obişnuite, cromozomii apar uniform coloraţi şi recunoaşterea lor precisă este dificilă.

Prin tratamente speciale se poate evidenţia în lungul cromozomilor *o alternanţă de benzi* colorate şi necolorate, denumite în funcţie de metodă - benzi G, Q sau R. Dispoziţia lor este caracteristică fiecărui cromozom, identică în toate celulele corpului şi la toţi indivizii speciei. Marcajul în benzi a cromozomilor metafazici (550 benzi) permite identificarea precisă a fiecărui cromozom şi diagnosticul unor deleţii mici. Cu ajutorul unor metode de sincronizare a celulelor în cultură se pot obţine cromozomi în pro-metafază, mai alungiţi, pe care se pot observa un număr şi mai mare de benzi (850) sau microbenzi (ce conţin 60-120 gene). Aceste tehnici de înaltă rezoluţie au permis identificarea unor microdeleţii sau microduplicaţii cromozomice.

Ultima generaţie de tehnici o reprezintă metodele de citogenetică moleculară care se bazează în esenţă pe *hibridarea fluorescentă in situ (FISH).* Se folosesc sonde moleculare (secvenţe nucleotidice monocatenare complementare unor anumite regiuni din cromozomi) marcate cu un fluorocrom care se hibridizează (se fixează) pe regiunea corespunzătoare din ADN cromozomic, dând un semnal fluorescent. Absenţa acestei regiuni (microdeleţie) va duce la absenţa semnalului. Există sonde specifice unui cromozom întreg, unui braţ sau pentru centromer; ele vor realiza o colorare particulară a „ţintei" (chromosome painting) şi recunoaşterea facilă a diferitelor rearanjamente cromozomice. Metoda se foloseşte în studiul sindroamelor produse de microdeleţii şi în caracterizarea anomaliilor cromozomice complexe din cancer.

Există un *Sistem internaţional de nomenclatură* a benzilor şi anomaliilor cromozomice, util de cunoscut de către practician pentru a înţelege rezultatul investigaţiilor cromozomice.

Cariotipul se scrie indicând mai întâi numărul de cromozomi, după care se pune o virgulă şi se notează formula cromozomilor sexuali (XX sau XY sau anomaliile sale: X, XXX, XXY etc.); în cazul unor anomalii autozomale se scrie, după cromozomii sexuali, semnul plus (pentru un cromozom supranumerar) sau minus (pentru un cromozom lipsă) şi numărul cromozomului implicat (exemplu, 47,XX,+21 reprezintă un subiect feminin cu un cromozom 21 supranumerar, deci cu trisomie 21). Descrierea anomaliilor de structură implică precizarea tipului de anomalie (*t* – translocaţie, *del* – deleţie, *inv* – inversie, *r* – inelar, *dup* – duplicaţie etc.), cromozomilor implicaţi şi punctelor de ruptură (braţ, regiune, bandă, eventual subbandă). De exemplu, 46,XY,t(9;21)(q34;p11) descrie un subiect masculin, cu număr normal de cromozomi, cu o translocaţie între cromozomii 9 (braţul lung, regiunea 3, banda 4) şi 21 (braţul scurt, regiunea 1, banda 1).

Structura genei

Locus. Gene, alele. Gena este *unitatea de structură şi de funcţie* a materialului genetic. Ocupă o poziţie fixă în cromozomi, numită *locus* (la plural – *loci*) şi codifică o anumită proteină[1], care determină un caracter specific. În natură fiecare genă se află într-o formă standard (normală – *N*); prin mutaţie se produce o variantă genică ce influenţează acelaşi caracter, numită *alelă.* O genă poate suferi mai multe mutaţii diferite care vor genera *alele multiple (polialelie).* Uneori, genele alele rezultate prin mutaţie vor determina variante ale unui caracter normal (polimorfism: N^1,N^2,N^3 ...), alteori produc un fenotip anormal (gene anormale/„morbide" – *A* sau *a*).

Deoarece în celulele somatice cromozomii sunt în perechi de omologi, ei vor avea *loci omologi* şi pentru un anumit caracter va exista o pereche de gene, *identice* (NN, AA sau aa → *homozigot*) sau *diferite* (Na sau An → *heterozigot*). Există două situaţii particulare: (1) bărbatul XY va avea pe X unele gene „autozomale" care lipsesc pe Y; el nu poate fi homozigot sau heterozigot, ci *hemizigot;* (2) cele două alele pot fi anormale datorită unor mutaţii diferite (a^1a^2) → *heterozigot compus.*

La *heterozigoţi,* între genele alele diferite, există anumite relaţii de „forţă":

- se manifestă fenotipic numai una din gene (*N* sau *A*), numită *dominantă* (se notează de regulă cu majuscule); cealaltă alelă neexprimată fenotipic este *recesivă* (se notează cu litere mici); ea se manifestă fenotipic numai la homozigoţi (*aa* sau *nn*);
- ambele alele se manifestă fenotipic, situaţie numită *codominanţă.*

Înlănţuire şi recombinare genică. Orice cromozom este alcătuit din mai multe gene nealele diferite, dispuse liniar şi ocupând fiecare un locus distinct. Ele au *tendinţa* de a se transmite împreună, în bloc, de la părinţi la descendenţi; acest

[1] Există gene care codifică ARNr sau ARNt. Unele gene codifică *factori de reglare* ai funcţiei altor gene.

fenomen se numeşte *înlănţuire genică („linkage")*. Se foloseşte în practică pentru studiul transmiterii unei gene mutante de la părintele bolnav la copil, prin *urmărirea distribuţiei unei gene marker* polimorfice care este strâns înlănţuită cu gena mutantă, transmiţându-se împreună *(„diagnostic genotipic indirect")*.

Fenomenul de înlănţuire nu este absolut. Numai genele situate foarte aproape una de alta se transmit întotdeauna împreună. Între genele situate la distanţă una de alta se poate produce în meioză un crossing over; cromozomii omologi fac un schimb egal de material genetic şi o genă poate trece de pe un cromozom pe omologul lui şi deci nu se va transmite împreună cu genele cu care se afla iniţial pe acelaşi cromozom. Acest fenomen de *recombinare genică* este o importantă sursă de variabilitate; împreună cu fenomenul de înlănţuire se foloseşte pentru cartografierea cromozomilor.

Structura intrinsecă a genei. Tehnicile recente de analiză directă a ADN au permis definirea genei ca un ansamblu liniar de secvenţe nucleotidice, care formează *o unitate de expresie a informaţiei ereditare*. Aceste tehnici au elucidat *structura intrinsecă a genei*, punând în evidenţă o structură complexă, fragmentată (discontinuă) în secvenţe transcrise şi netranscrise, codante şi necodante (fig. 21.3). În linii mari, gena este alcătuită din:

- o parte centrală *(„cadrul de lectură")*, transcrisă în ARNm precursor şi constituită din secvenţe codante *(exoni)* alternând cu secvenţe necodante *(introni)*; intronii vor fi eliminaţi din structura ARNm matur, iar exonii vor fi asamblaţi în ARN mesager matur ce va codifica o proteină specifică;
- două părţi laterale, în *amonte* (5') şi *aval* (3') de zona centrală, netranscrise în ARNm; ele *reglează sinteza proteinei codificate de genă*, determinând ţesutul specific în care gena se exprimă, mo-

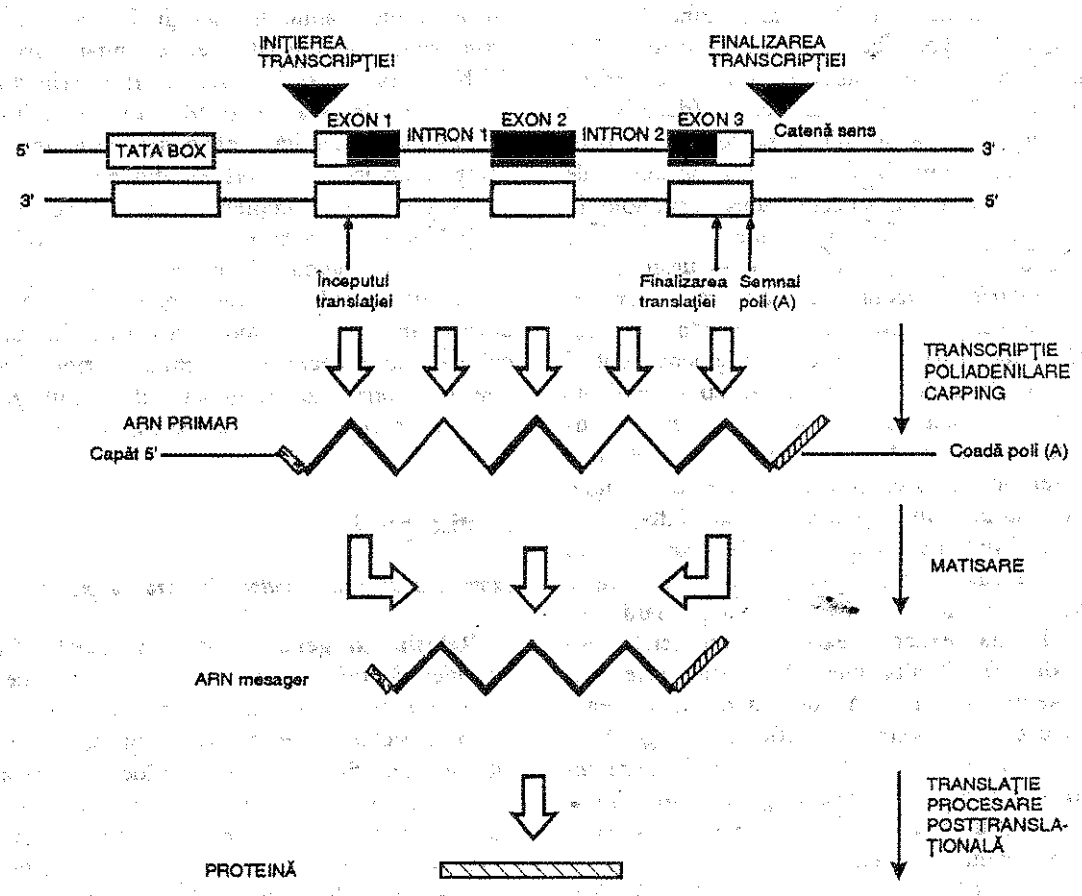


Fig. 21.3 – Transcripţia, procesarea posttranscripţională, translaţia şi procesarea posttranslaţională.

mentul şi intensitatea transcripţiei şi deci a sintezei de proteine.

În genomul uman s-au identificat *familii de gene,* alcătuite din gene multiple, cu origine comună şi structură foarte asemănătoare; ele sunt situate aproape unele de altele şi produc proteine asemănătoare. Printre exemple amintim: familia α- şi β-globinei, familia actinei, miozinei, familia receptorilor nucleari pentru hormoni sau superfamilia genelor imunităţii. Unele din genele „familiei" nu funcţionează; acestea „fosile" se numesc *pseudogene* (ψ).

Tehnici de analiză a genei (tehnologia ADN recombinant)

Studiul direct al structurii şi funcţiei genei este posibil în prezent datorită unei tehnologii sofisticate care permite izolarea genelor, multiplicarea lor, secvenţializarea şi identificarea mutaţiilor, studiul funcţiei lor la nivel molecular. Această „inginerie genetică" a produs în genetică, biologie şi medicină o veritabilă revoluţie, comparabilă cu descoperirea microscopului. Fără a intra în detalii (descrise în orice carte de genetică umană) considerăm util pentru medicul practician descrierea unor principii ale tehnicilor folosite şi introducerea unei terminologii.

ADN nuclear *se extrage* din celule şi apoi poate fi secţionat precis şi reproductibil cu ajutorul unor *enzime de restricţie* (izolate din bacterii), care recunosc o secvenţă specifică (de 4-8 nucleotide) numită *situs de restricţie.* Aceste fragmente pot fi separate prin electroforeză în gel şi apoi analizate pentru a stabili dacă conţin sau nu o genă. Obţinerea de gene se poate face şi pornind de la ARNm specific unei proteine, care după izolare este copiat (cu ajutorul unei transcriptaze inverse) într-o secvenţă nucleotidică *complementară* (ADNc), ce va avea structura catenei transcrise a genei; pe această bază se va obţine molecula de ADN bicatenară specifică genei (mai exact a exonilor din genă, secvenţele codante). O altă metodă folosită este sinteza unui segment din genă pornind de la secvenţa de aminoacizi a proteinei codificate de genă şi folosind relaţiile stabilite de codul genetic între un aminoacid şi un codon. Acest oligonucleotid (marcat special pentru recunoaştere) se poate folosi apoi ca *sondă* de căutare a genei în genom.

În a doua etapă gena izolată va fi *clonată,* deci amplificată, pentru a dispune de o cantitate suficientă pentru analiză şi studiu. Metoda implică inserţia genei (folosind o enzimă de restricţie) într-un *vector* (de exemplu, un plasmid bacterian, un cosmid fabricat din ADN-ul unor virusuri, un cromozom artificial –YAC). Se obţine o moleculă de ADN recombinantă (genă umană – ADN vector) care este introdusă într-o bacterie, unde se va multiplica indefinit. După extragerea vectorilor din bacterie, se izolează secvenţa de ADN inserată şi multiplicată. O altă metodă de amplificare, mai simplă şi mai eficace (se poate porni de la ADN-ul unei singure celule) este *polymerase chain reaction (PCR),* care permite amplificarea enzimatică a unei secvenţe de ADN, printr-o reacţie de polimerizare în lanţ, întocmai cum un aparat Xerox realizează numărul dorit de copii ale unui document original.

Gena obţinută prin aceste tehnici poate fi *secvenţializată* (cu ajutorul unor maşini), determinându-se structura nucleotidică a genei şi identificându-se eventual anumite mutaţii. Localizarea genei în cromozomi sau identificarea ei într-un fragment de ADN (extras de la bolnavi) se face prin *hibridizare moleculară,* folosind o *sondă marcată* (radioactiv sau fluorescent) alcătuită dintr-o secvenţă de nucleotide complementară unei porţiuni din genă. Sonda se fixează (pe baza complementarităţii) pe o catenă a ADN, formând un *hibrid molecular* identificabil prin semnalul de marcaj al sondei.

Pentru a studia expresia genei, aceasta se introduce (prin diferite metode) într-o celulă eucariotă în cultură, într-o bacterie sau chiar în zigotul sau celulele embrionare ale unui animal (numit *transgenic*) unde va produce proteina corespunzătoare.

Funcţiile genei

Expresia informaţiei ereditare (sinteza de proteine)

Relaţia „o genă → un caracter". Gena este considerată *unitatea de funcţie genetică* deoarece o genă determină un anumit caracter. Relaţia „o genă – un caracter" este demonstrată prin studiul mutaţiilor: modificarea genei produce o alterare a caracterului normal codificat de genă. De fapt, un caracter este determinat de *o pereche de gene alele,* între care se produc relaţii de dominanţă şi recesivitate sau codominanţă. O genă dominantă (*N* sau *A*) se manifestă fenotipic la heterozigoţii *Na* sau

An; o genă recesivă (*a* sau *n*) se manifestă numai în stare homozigotă *nn* sau *aa*. Trebuie să subliniem două idei:

• *noţiunile de dominant şi recesiv sunt valabile pentru fenotip;* aşa cum vom vedea, la nivel molecular ambele gene se exprimă;

• efectul unei gene poate fi influenţat de interacţiuni cu alte gene *(„modificatoare")* şi uneori cu anumiţi factori de mediu, ce produc o *expresivitate variabilă şi/sau o penetranţă incompletă.*

Pleiotropie şi poligenie. Uneori o genă produce *mai multe efecte fenotipice,* corelate sau nu patogenic; este vorba de fenomenul de *pleiotropie.* De exemplu, gena pentru sindromul Marfan determină anomalii multiple: scheletice, cardiovasculare şi oculare, consecinţa unei proteine anormale (fibrilina) codificate de genă. Alteori *mai multe gene nealele,* diferite, participă la realizarea unui caracter cantitativ (talia, tensiunea arterială, inteligenţa); acest fenomen se numeşte *poligenie.*

Heterogenitate genetică. Un fenomen frecvent şi important în patologia genetică este heterogenitatea genetică: genotipuri (mutaţii) diferite produc un fenotip identic sau asemănător (exemplu, hemofilia A şi B) (vezi subcapitolul „Boli multifactoriale").

Relaţia „o genă → o proteină". La nivel molecular *o genă controlează secvenţa aminoacizilor într-o proteină.* De exemplu, în *sicklemie,* o modificare a codonului 6 din gena pentru β-globină va determina înlocuirea acidului glutamic cu valina în poziţia 6 a catenei beta a hemoglobinei (Hb) şi apariţia HbS *(efectul primar al genei, la nivel molecular);* HbS va produce (prin precipitare) modificarea „în seceră" a hematiilor *(efect secundar, la nivel celular),* care prin distrugere vor genera anemie hemolitică, splenomegalie etc., caracteristice sicklemiei *(efectul terţiar al genei).* De remarcat că la heterozigoţii Na ambele gene alele se manifestă la nivel molecular producând HbA, normală, şi HbS. Aceasta permite identificarea heterozigoţilor, persoane sănătoase dar purtătoare de genă anormală. Fenotipul lor este de obicei normal, dar, în condiţii de oxigenare scăzută, prezenţa HbS se exprimă prin sicklizarea hematiilor (trăsătura sicklemică). Deci, fenomenele de dominanţă – recesivitate nu sunt valabile la nivel molecular, unde ambele gene se exprimă, ci numai la nivelul fenotipic, al întregului organism.

Relaţia „o genă – o proteină" este mult mai complexă, deoarece mai multe gene pot participa la sinteza unei singure proteine (de exemplu, genele pentru α- şi β-globină ce formează molecula de hemoglobină) sau, invers, o genă poate genera (prin utilizarea alternativă a unor exoni din structura sa) mai multe proteine.

Mecanismele moleculare ale expresiei genei. Sinteza unei proteine se realizează prin transcripţia informaţiei genei într-o moleculă de ARN mesager şi apoi decodificarea acestei informaţii (translaţie) pentru sinteza unei proteine. Fluxul de informaţie (vezi fig. 21.1) se poate reda astfel:

ADN – transcripţie → **ARNm precursor** → **ARNm matur** – translaţie → **PROTEINĂ.**

Transcripţia este realizată de ARN polimerază care se ataşează la promotorul genei (vezi fig. 21.3) cu ajutorul unor factori de transcripţie, desface dublu helixul ADN şi copiază secvenţa nucleotidică (deci informaţia genetică) a unei catene (3' → 5') a ADN ce formează regiunea centrală (transcrisă) a genei. Se copiază atât exonii, cât şi intronii, formându-se o moleculă complementară[1] de *ARN mesager precursor.* La capătul regiunii transcrise, enzima recunoaşte un alt „semnal de punctuaţie", se desprinde de pe ADN, eliberează ARNm sintetizat, iar ADN îşi reface structura bicatenară, helicoidală. ARN mesager precursor este ulterior procesat, prin secţionare precisă (la nivelul secvenţelor de joncţiune exon-intron) şi îndepărtarea intronilor (care se distrug), urmată de asamblarea exonilor („matisare") în ordinea în care se găsesc în genă şi adăugarea la capete a unor secvenţe de stabilizare; rezultă *ARN matur.* Procesul de matisare a ARNm precursor este important deoarece permite celulei să producă proteine diferite pe baza informaţiei unei singure gene, prin asamblarea diferită (alternativă) a exonilor din ARN iniţial şi formarea mai multor molecule diferite de ARNm matur.

Translaţia: ARN matur trece în citoplasmă la ribozomi[2], unde are loc sinteza de proteină. Pe baza

[1] Se respectă legea complementarităţii A-T, G-C, dar în ARN mesager T este înlocuită cu U (uracil). ARN mesager va fi complementar catenei copiate şi va avea o structură nucleotidică identică (exceptând înlocuirea T cu U) şi aceeaşi orientare 5'→3' cu catena necopiată, numită „de referinţă" sau catenă sens. Toate referirile la structura şi funcţia genei se fac la această catenă.

[2] Ribozomii sunt alcătuiţi din molecule de ARN ribozomal (ARNr) şi proteine.

informaţiei copiate în ARNm, în raport cu tipul şi ordinea codonilor, aminoacizii sunt asamblaţi (cu ajutorul moleculelor ARN de transfer, ARNt) într-o secvenţă specifică şi polimerizaţi (prin legături peptidice) pentru a se forma un polipeptid. După sinteză, polipeptidele sunt procesate[1] pentru a se forma proteina activă şi primesc „o adresă de destinaţie" spre diferite componente celulare (reticulul endoplasmic, aparatul Golgi, mitocondrie etc.) fiind reţinute în celulă sau secretate.

Reglarea expresiei genelor şi sinteza de proteine: aceste procese sunt perfect adaptate, reglate, pe baza programului ontogenetic al dezvoltării organismului sau/şi necesităţilor celulei, în funcţie de stimulii externi. Reglarea se realizează la diferite niveluri ale fluxului informaţional (cel mai frecvent la nivelul transcripţiei) şi implică:

- *secvenţe de ADN specifice*, de control, situate în regiunile laterale 5' sau 3', netranscrise ale genei (de exemplu: secvenţa *promotor* – locul de fixare al ARN polimerazei), secvenţe specifice de ţesut, secvenţe activatoare *(„enhancers")* sau inhibitoare etc.;
- o serie de proteine sau *factori de transcripţie*, produşi de anumite gene de reglare „master", care vin şi se fixează la secvenţele de control ale genei şi iniţiază sau opresc transcripţia; dintre aceştia citâm proteinele cu *„degete de zinc"*, proteinele *„elice-cot-elice"* sau *„fermoar de leucină"*, *receptorii nucleari* de hormoni etc.

Important de subliniat este faptul că în fiecare tip celular este activ numai un subset al genelor din genom, restul fiind inactivate; el cuprinde: (a) genele de bază („housekeeping genes" sau gene „domestice") ce asigură funcţiile vitale, codificând anumite enzime în cantităţile necesare, determinate de activitatea celulei şi/sau intervenţia unor factori externi; (b) genele specifice anumitor celule diferenţiate care codifică numai anumite proteine specifice ce asigură structura şi/sau funcţia specializată a celulei (de exemplu, globina în eritrocite, miozina în celulele musculare etc.).

[1] Procesarea posttranslaţională a polipeptidelor implică: secţionarea unor segmente, adăugarea unor compuşi neproteici, asamblarea a două sau mai multe polipeptide identice sau diferite într-o moleculă complexă şi realizarea unei configuraţii tridimensionale specifice care determină de fapt funcţia proteinei.

Transmiterea informaţiei ereditare

Acest fenomen, care reprezintă esenţa eredităţii, se realizează în două etape: biosinteza unor noi molecule de ADN, prin *replicare semiconservativă*, urmată de distribuţia materialului genetic (dublat prin replicare) prin *diviziune celulară* (vezi fig. 21.1). Ambele fenomene se realizează cu mare precizie, asigurându-se astfel stabilitatea proceselor ereditare; totuşi, ele pot suferi erori, care generează mutaţii la descendenţi.

Replicarea ADN. Are loc înainte ca celula să intre în diviziune (faza S a interfazei), prin desfacerea celor două catene ale ADN, care vor servi fiecare ca matriţă/tipar pentru dispunerea complementară a nucleotidelor (împerecherea A-T, G-C) şi sinteza unei catene noi. În final, rezultă două molecule de ADN *(„replicare")*, identice între ele precum şi cu molecula iniţială, deci *cu aceeaşi informaţie genetică;* fiecare moleculă sintetizată are o catenă „veche" şi una „nouă" (replicare *semiconservativă*) şi va forma o cromatidă a unui cromozom metafazic bicromatidian.

În cursul replicării se produc *erori de aranjare, împerechere* corectă a nucleotidelor în catena nouă, care generează mutaţii. Aceste erori, cu frecvenţa iniţială de 10^{-4}, sunt reparate aproape complet prin intervenţia mai multor mecanisme enzimatice (de exemplu, *mecanismul excizie-reparare*), care reduc frecvenţa finală a erorilor la 10^{-10}; deci, în genomul uman (de 3×10^9 pb) se produce cam o mutaţie la fiecare replicare. Astfel se explică acumularea mutaţiilor în celulele somatice odată cu vârsta, fenomen implicat în senescenţă şi cancerogeneză.

Mecanismele replicării şi reparării ADN sunt complexe şi se realizează cu ajutorul mai multor *enzime* (ADN polimeraza, topoizomerază, helicază, endonuclează, ligază etc.) codificate de anumite gene. Alterarea lor va produce deficite ale enzimelor de reparare care vor determina creşterea importantă a frecvenţei şi acumulării mutaţiilor somatice, generând o predispoziţie marcată la cancer şi instabilitate cromozomică. Acest fenomen se întâlneşte în *ataxie-telangiectazie, xeroderma pigmentosum, anemia Fanconi, sindromul Bloom.*

Diviziunea celulei. Transmiterea informaţiei genetice de la o celulă somatică la celulele fiice se face prin *mitoză.* În *anafază,* materialul genetic dublat în interfază sub formă de cromozomi bicroma-

tidieni se distribuie *egal şi total* celulelor fiice prin separarea (disjuncţia) cromatidelor şi migrarea lor simultană şi cu aceeaşi viteză spre polii fusului de diviziune. Celulele *„fiice"* vor fi identice între ele, precum şi cu celula *„mamă"*. Prin mitoză se menţine o *compoziţie genetică uniformă* a tuturor celulelor unui organism. În cursul mitozei se pot produce erori: *nedisjuncţie cromatidiană* sau *întârziere anafazică*, care vor genera celule şi clone cu anomalii cromozomice ce alcătuiesc, împreună cu celulele normale, *mozaicuri cromozomice.*

Transmiterea informaţiei genetice de la un părinte la descendenţi implică formarea gameţilor, prin *meioză*, urmată de *fecundarea* lor. În meioză au loc două fenomene genetice, surse importante de variabilitate genetică:

- cei 46 cromozomi se aranjează în 23 perechi de cromozomi omologi care se dispun unul lângă altul, se alipesc intim (sinapsă) şi apoi schimbă între ei *segmente egale* din cromatide *(crossing over)* (CO); fiecare cromozom conţine fragmente din fiecare din cei doi cromozomi omologi parentali; acest fapt generează o amplă *recombinare intracromozomică*[1] a materialului genetic;
- în anafaza I, cei doi cromozomi omologi se separă *(disjuncţie cromozomică)* şi fiecare gamet va avea 23 cromozomi şi numai unul din cei doi cromozomi omologi; asortarea şi distribuţia cromozomilor din fiecare pereche se face independent de celelalte perechi; se produce o *recombinare intercromozomică.*

Procesele de recombinare intra- şi intercromozomică reprezintă o uriaşă sursă de variabilitate genetică care explică de ce fiecare individ este un unicat genetic.

În meioză se pot produce *erori de recombinare*, reprezentate de *crossing over-ul inegal* (schimbul inegal de fragmente între omologi) sau *nedisjuncţia cromozomică*, prin care rezultă gameţi anormali [cu 24 cromozomi *(disomici)* sau cu 22 cromozomi *(nulisomici)*] care, după fertilizare, vor da zigoţi anormali. Nedisjuncţia este un fenomen accidental deoarece, foarte probabil, nu este produs de agenţi exogeni, are loc mai frecvent în ovogeneză şi rata sa creşte odată cu creşterea vârstei materne (datorită unor particularităţi distincte ale ovogenezei).

MUTAŢIILE – CAUZĂ DE BOALĂ

Mutaţiile sunt modificări[2] accidentale, permanente (stabile)[3] şi ereditare ale materialului genetic. În funcţie de mărime, se împart în: mutaţii *genice* (implică secvenţa de nucleotide a unei gene), *cromozomice* (afectează structura cromozomilor) şi *genomice* (interesează numărul cromozomilor). Mutaţiile pot fi *somatice* (nu se transmit la descendenţi, dar generează *clone anormale*, ce pot fi implicate în cancer şi îmbătrânire) sau *germinale* (se transmit la urmaşi). Din punct de vedere al consecinţelor fenotipice trebuie să precizăm că nu toate mutaţiile sunt *„morbide"*. Este cert că în evoluţia lumii vii unele mutaţii au fost *„favorabile (evoluante)"*, permiţând o adaptare mai bună la mediu sau o rezistenţă crescută la agresiuni. Există şi mutaţii *neutre*, fără efecte fenotipice, care generează polimorfismul amplu al speciei umane (variantele de grupe sanguine, serice, tisulare sau enzimatice). Totuşi, numeroase mutaţii produc la om modificări fenotipice şi astăzi este unanim admis că *mutaţiile sunt o cauză majoră de boală sau predispoziţie la boală.* Este suficient să spunem că 1-2% din nou-născuţi au o mutaţie genică şi 0,6% o anomalie cromozomică, iar fiecare persoană poartă *„povara genetică"* a 4-6 gene recesive.

Mutaţii genice

Mutaţiile genice se împart, în funcţie de mărimea alterării ADN, în *microleziuni*, produse prin substituţia (~25%), deleţia (~70%) sau inserţia unui (câtorva) nucleotid(e), şi *macroleziuni*, atunci când implică segmente mari de ADN (deleţie, duplicaţie etc.).

---

[1] Frecvenţa de recombinare între două gene situate pe acelaşi cromozom depinde de distanţa dintre ele; se măsoară în centimorgani; un centimorgan este definit printr-o frecvenţă de recombinare de 1% (o megabază).

[2] Mutaţiile sunt modificări primare; alte modificări secundare (de exemplu, metilarea) sunt evenimente *epigenetice.*

[3] Acest lucru este valabil pentru majoritatea mutaţiilor; există însă şi *mutaţii instabile (dinamice).*

Microleziuni sau mutaţii punctiforme

Mutaţiile punctiforme sunt cauza cea mai frecventă a bolilor genetice la care se cunoaşte defectul molecular.

Substituţia unui nucleotid cu altul în *regiunea codantă a genei (exoni)* produce trei tipuri majore de mutaţii:

- mutaţii cu sens greşit *(missense mutations)* (~73% din substituţii), în care înlocuirea unui nucleotid într-un codon sens duce la apariţia unui alt codon sens; în proteină, un aminoacid va fi înlocuit cu alt aminoacid (de exemplu, substituţia codonului 6 din gena β-globinei GAC→GTC va duce la înlocuirea acidului glutamic→valină, caracteristică HbS);
- mutaţii silenţioase *(silent mutations)* (~23%), în care prin înlocuirea unui nucleotid rezultă un codon *sinonim* ce codifică acelaşi aminoacid; mutaţia este fără efect;
- mutaţii *nonsens* (~4%), în care înlocuirea nucleotidului transformă un codon sens într-un codon nonsens/stop; translaţia se va opri prematur şi se produce o proteină trunchiată, mai scurtă decât normal.

Deleţiile sau inserţiile unuia sau a două nucleotide în regiunea codantă produc mutaţiile *frameshift*, în care se produce o *decalare* a cadrului de lectură al genei, modificând toţi codonii începând de la locul mutaţiei.

Macroleziuni

Macroleziunile sunt reprezentate mai ales prin *deleţii sau duplicaţii* largi ce interesează un segment de genă, o genă sau chiar mai multe gene (microdeleţie); se produc prin CO inegal. Deleţiile sunt mutaţii frecvente; uneori pot interesa regiunea dintre două gene învecinate şi produc fuziunea lor (exemplu, δβ în talasemie). Duplicaţiile, deşi mai rare, produc unele boli cunoscute (tip IA al bolii Charcot-Marie-Tooth). Forme mai rare de macroleziuni sunt *inserţiile* (de exemplu, inserţia unei secvenţe repetitive în gena factorului VIII) sau *inversiile* (semnalate tot în gena factorului VIII).

Un tip special de mutaţii se produc prin *expansiunea repetiţiilor trinucleotidice* în diferite regiuni ale genei (regiunea 5' netranslată, exoni, introni, regiunea 3'). Zone cu repetiţii trinucleotidice se găsesc în anumite gene la persoane normale. În anumite condiţii se produce o creştere a numărului de repetiţii şi, dacă se depăşeşte un anumit prag *(premutaţie)*, regiunea respectivă devine *instabilă* şi în generaţia următoare se produce o amplificare a repetiţiei, care generează o mutaţie ce produce boală. Atunci când sunt transmise printr-un anumit părinte (mama, în cazul distrofiei miotonice sau FRA X; tatăl, în cazul bolii Huntington, în atrofia musculară spinobulbară şi altele), regiunea amplificată poate deveni foarte instabilă, repetiţiile devin lungi şi se asociază cu o formă mai severă de boală şi/sau debut mai precoce. Apare fenomenul de *anticipaţie*, debutul mai precoce al bolii la generaţiile următoare.

S-au descris trei categorii de repetiţii trinucleotidice:

- expansiuni mari (peste 200) ale tripletului CGG ce produc un *situs fragil* în cromozom; exemplu, *sindromul fragil* (FRA X A), în care expansiunea CGG se produce în regiunea 5' netranslată a genei FMR1 şi determină prin represia ei un fenotip caracterizat prin retard mental;
- expansiunea redusă (<100) a tripletului CAG în regiunea codantă a mai multor gene producând boli neurodegenerative: boala Huntington, atrofia musculară spinobulbară, ataxia spinocerebeloasă I ş.a.;
- expansiunea foarte mare a tripletului CTG în regiune 3' netranslată a genei; prototipul acestei forme este distrofia miotonică.

Modificarea secvenţei nucleotidice a ADN se poate produce şi în secvenţele necodante, introni sau regiunile extragenice. În introni, mutaţia poate modifica situsul de decupare şi produce astfel un ARNm anormal (exemplu, unele forme de β-talasemie). În secvenţele extragenice, mutaţiile realizează variante individuale ale ADN fără efect fenotipic:

- variaţii ale numărului de secvenţe repetitive în tandem *(minisateliţi)*;
- variaţii ale repetiţiei unor secvenţe repetitive scurte *(microsateliţi)*;
- *polimorfismul lungimii fragmentelor de restricţie (RFLPs)*, produs prin anularea sau crearea unui situs de restricţie nou, zona specifică în care ADN poate fi secţionat cu *enzime de restricţie*.

Anomalii cromozomice

Anomaliile cromozomice sunt modificări ale numărului sau structurii cromozomilor. Se produc la 1 din 10 produşi de concepţie, dar majoritatea embrionilor anormali se elimină ca avorturi spontane şi la naştere, numai 0,5-1% dintre nou-născuţii vii au o anomalie cromozomică majoră.

Anomalii numerice

Anomaliile de număr ale cromozomilor (60%) interesează cel mai frecvent o pereche de cromozomi *(aneuploidii),* fiind *trisomii* (47 cromozomi) sau *monosomii* (45 cromozomi). Trisomiile viabile (fig. 21.4) implică cromozomii 21, 18 şi 13 (în ordinea descrescândă de frecvenţă), mai rar 8 şi cromozomii sexuali (XXY,XYY,XXX). Singura monosomie viabilă la om este monosomia X. Trisomiile şi monosomiile se produc, cel mai frecvent, printr-o eroare de segregare a cromozomilor (nedisjuncţie) în gameţi, zigot sau celulele embrionare. Majoritatea trisomiilor sunt de origine maternă şi incidenţa lor creşte odată cu vârsta mamei (de exemplu, frecvenţa trisomiei 21 creşte de la 0,5‰ la 21 ani la ~10‰ la 40 ani); această dependenţă de vârsta maternă trebuie înţeleasă corect: riscul unei femei de ≥ 40 ani de a avea un copil cu trisomie 21 este de numai de 1-3%. Un alt tip de anomalii numerice este reprezentat de *poliploidii* (în special *triploidie* – 69 cromozomi), dar ele sunt neviabile, fiind prezente în avorturile spontane.

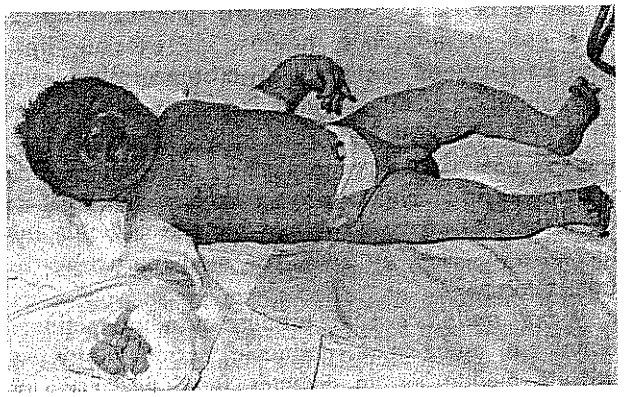


Fig. 21.4 – Fenotipul unui nou-născut cu trisomie 13. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.)

Anomaliile numerice pot fi *omogene* – când examenul cromozomic pune în evidenţă un singur tip de anomalie, sau în *mozaic* – când sunt prezente linii celulare cu cariotipuri diferite. Ele derivă dintr-un singur zigot, printr-o anomalie de segregare (nedisjuncţie cromatidiană sau întârziere anafazică) în celulele somatice ale embrionului. Studiul ţesutului placentar obţinut prin biopsie de vilozităţi coriale (în săptămânile 10-12 de sarcină) relevă că cel puţin 2% din embrioni au un mozaic ce include o linie normală şi alta anormală. Deseori linia anormală se pierde sau are o distribuţie limitată la unele ţesuturi (prezentă în fibroblaşti şi absentă în sânge; de exemplu, puţinele cazuri de sindrom Down cu cariotip normal în sânge sau sindromul Pallister-Killian, care prezintă numai în fibroblaşti o tetrasomie 12p). Această repartiţie inegală a liniilor celulare poate da individului o distribuţie asimetrică a anomaliilor (exemplu, hipomelanoza Ito, cu anomalii cromozomice numai în zonele hipopigmentate, sau hemihipertrofiile care pot avea o triploidie localizată în regiunile anormale) (fig. 21.5).

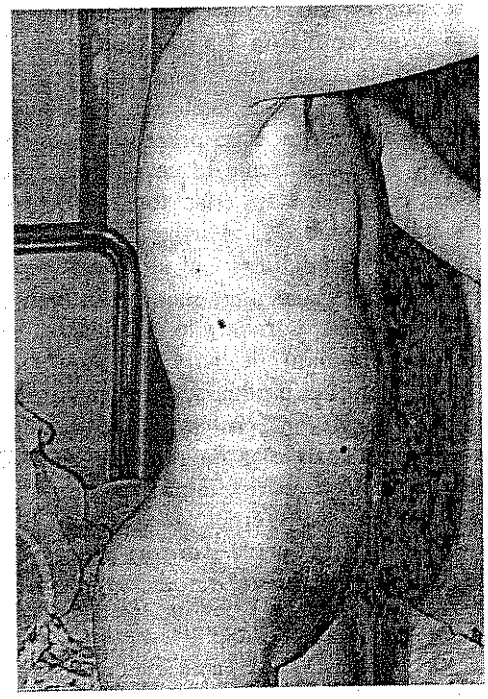


Fig. 21.5 – Hipomelanoza Ito. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.)

Anomalii de structură

Aberaţiile structurale (40%) rezultă prin ruperea cromozomilor şi reunirea capetelor rupte într-o nouă configuraţie (rearanjament). Ele pot fi:

- neechilibrate (10%) – când se pierde (în *deleţii, cromozomi inelari*) sau se câştigă material genetic *(duplicaţii, izocromozomi),* rezultând *monosomii* sau *trisomii parţiale* şi, deci, un fenotip anormal;
- echilibrate (30%)(1:500 nou-născuţi vii) – fără modificarea cantităţii totale de material genetic *(translocaţii, inversii sau inserţii cromozomice)* şi, deci, cu fenotip normal[1]. Un tip particular de anomalii sunt *translocaţiile robertsoniene,* care au loc între cromozomii acrocentrici (cel mai frecvent 14 şi 21). La persoanele cu anomalii cromozomice echilibrate se pot forma gameţi anormali, care după fecundare vor da zigoţi anormali. La 5-10% din cuplurile cu tulburări de reproducere există o anomalie cromozomică echilibrată.

Unele anomalii de structură sunt *moştenite de la unul din părinţi.* De exemplu, 5% din nou-născuţii vii cu sindrom Down au o trisomie 21 prin translocaţie (cromozomul 21 suplimentar este translocat pe un cromozom 14 sau 13; de aceea, copilul va avea numai 46 cromozomi); în 1/5 din cazuri translocaţia este prezentă la unul din părinţi şi riscul de recurenţă creşte[2]: 2% dacă tatăl are translocaţia sau 10% dacă translocaţia este prezentă la mamă. În translocaţiile 21/21 prezente la un părinte, cuplul nu poate avea copii sănătoşi (risc total: 50% trisomie 21, 50% monosomie 21, avort).

Majoritatea anomaliilor de structură reprezintă mutaţii noi, produse spontan sau sub influenţa unor factori chimici sau a radiaţiilor ionizante. Un tip particular de anomalii de structură sunt *rupturile cromozomice,* care se produc spontan în diferite *sindroame cu instabilitate cromozomică,* caracterizate prin defecte ale enzimelor de reparare ale ADN şi predispoziţia la cancer (exemplu, anemia Fanconi, sindromul Bloom sau Werner, ataxia-telangiectazia). Se pot întâlni şi în unele *situsuri fragile,* ca de exemplu în FRA X.

[1] Excepţie, situaţiile în care punctele de ruptură se produc în interiorul unei gene.

[2] După naşterea unui copil cu sindrom Down din părinţi tineri riscul de recurenţă este de circa 1%.

Disomia uniparentală şi amprentarea genomică („imprinting")

Disomia uniparentală (DUP) reprezintă situaţia în care, la o persoană cu 46 cromozomi, ambii cromozomi ai unei perechi de omologi provin numai de la unul din părinţi. Dacă cei doi cromozomi sunt identici se foloseşte termenul de *izodisomie UP,* iar dacă sunt diferiţi cel de *heterodisomie UP.* În primul caz, genele alele vor fi identice şi, dacă părintele este purtătorul unei gene recesive (Na), există posibilitatea ca la copil să se realizeze prin izodisomie UP o stare de homozigot manifest. O astfel de situaţie s-a raportat la un copil cu fibroză chistică şi poate fi presupusă la copii cu întârziere de creştere intrauterină de cauză neexplicată. Se întâlneşte (asociată cu imprinting) în 60% din cazurile de sindrom Prader-Willi care au DUP maternă (lipsă cromozomul 15 patern), precum şi în unele cazuri de sindrom Angelman, cu DUP paternă (lipseşte cromozomul 15 matern). Această situaţie sugerează că sunt diferenţe în funcţionarea unor regiuni cromozomice (sau gene) dacă ele sunt moştenite de la mamă sau de la tată; acest fenomen se numeşte *amprentare genomică.* Fenomenul se produce probabil în multe regiuni din genom şi este important în reglarea expresiei genice, dezvoltare, cancer şi alte boli genetice.

BOLI GENETICE

Bolile genetice sunt afecţiuni determinate sau condiţionate genetic. În funcţie de tipul de mutaţie implicat, se deosebesc trei categorii majore, distincte:

- *boli cromozomice,* produse de excesul, lipsa sau aranjamentul anormal al cromozomilor; sunt anomalii cantitative, „de dozaj genic";
- *boli monogenice (mendeliene),* determinate de mutaţia unei singure gene, care se transmit ereditar autozomal dominant, autozomal recesiv sau legat de X; în această categorie se pot include şi *bolile mitocondriale,* care au însă un mod particular de transmitere;
- *boli multifactoriale,* produse prin interacţiunea dintre mai multe gene (poligenie) şi mai mulţi factori de mediu; au un caracter familial dar nu se transmit la urmaşi ca şi bolile monogenice; în acest grup se includ malformaţiile congenitale izolate şi

majoritatea bolilor comune ale adultului, în care factorii genetici determină o *predispoziţie genetică la boală.*

Limitele dintre aceste categorii nu sunt nete. Astfel, microdeleţiile ce interesează câteva gene sau translocaţiile ce întrerup structura unei gene pot produce boli monogenice (de exemplu, microdeleţia Xp se asociază cu distrofie musculară Duchenne).

Fenotipul multor boli monogenice poate fi influenţat de factori negenetici (de exemplu, deficienţa în G6PD, porfiria acută intermitentă etc.) sau alte gene „modificatoare" (de exemplu, efectul genelor α-globină în sicklemie). În unele boli multifactoriale fenotipul este determinat de câteva gene majore (de exemplu, diabetul zaharat tip I şi genele HLA).

Frecvenţa bolilor genetice în populaţie este mare: 5-8% din persoanele sub 25 ani (0,6-1% boli cromozomice, 1-2% monogenice, 3-5% boli multifactoriale). În ţările dezvoltate, în care bolile carenţiale şi infecţiile au diminuat considerabil, frecvenţa bolilor genetice şi condiţionate genetic la copii internaţi în spital ajunge la 30-40% (6-8% monogenice, 0,5-2,5% cromozomice, 22-31% multifactoriale). Se cunosc peste 5000 boli genetice, multe din ele grave, cu consecinţe importante pentru bolnav, familie şi societate. Datorită frecvenţei ridicate (cel puţin 1:20 din nou-născuţi), caracterului invalidant (ce implică cheltuieli mari) şi posibilităţii reale de profilaxie (prin sfat genetic, diagnostic prenatal, screening neonatal sau familial etc.), *bolile genetice sunt considerate probleme majore de sănătate publică.* Includerea lor în strategia naţională a sănătăţii este obligatorie.

Caractere generale şi metode de studiu

Caractere generale ale bolilor genetice

Bolile genetice sunt determinate de obicei *prenatal,* de modificări ale materialului genetic *(mutaţii),* fiind prezente la naştere *(congenitale),* la unul sau mai mulţi membri ai familiei *(familiale).* Trebuie subliniată semnificaţia corectă a termenilor *congenital şi familial,* care au o semnificaţie mai largă şi nu trebuie corelaţi obligatoriu cu afecţiunile genetice; există boli congenitale şi boli familiale negenetice, produse de factori externi. De asemenea, congenital nu înseamnă obligatoriu manifest la naştere, deoarece în unele boli genetice manifestarea fenotipică se poate produce tardiv, mult timp după naştere. Bolile genetice pot fi *ereditare,* în sensul de „transmitere"; termenii nu sunt perfect echivalenţi, deoarece unele boli genetice nu se transmit, deşi interesează materialul genetic, pentru că afectează capacitatea de reproducere sau chiar viabilitatea persoanei până la reproducere.

Metode de studiu ale bolilor genetice

Metodele de studiu sunt numeroase şi complexe. Urmăresc: (1) identificarea modificărilor genetice la nivel de cromozom (cariotip) sau genă (diagnostic molecular); (2) evidenţierea efectelor: primar (proteină), secundar (celulă/ţesut) sau terţiar (organism) ale genei mutante → deci un diagnostic clinic şi/sau biochimic; (3) demonstrarea caracterului congenital, familial, ereditar (anamneza/ancheta familială).

Anamneza (istoricul) familială este o metodă relativ simplă, la îndemâna oricărui medic practician, fiind o componentă de rutină, obligatorie a consultului medical, mai ales pentru medicii de familie. Dacă este făcută corect, poate da informaţii preţioase pentru diagnosticul şi natura genetică a bolii, modul de transmitere şi riscul genetic de recurenţă. Din păcate, anamneza familială este deseori ignorată sau incorect făcută, iar, atunci când aceste condiţii sunt depăşite, medicul se poate confrunta cu lipsa de informaţii certe pe care le poate obţine de la bolnav sau familia sa. În final, cu datele obţinute, se va face un arbore genealogic (pedegree) folosind semnele convenţionale internaţionale.

Fără a intra în detalii, vom face câteva precizări utile. Primul pas al anamnezei este obţinerea unor informaţii despre *proband, propositus sau cazul index* (termeni valabili pentru bolnav), după stabilirea *unui diagnostic complet şi corect,* precum şi despre rudele sale de gradul I (părinţi, fraţi şi surori – fratrie, copii) sau, eventual, partenerul reproductiv. Aceste informaţii vor fi generale (vârstă, origine etnică şi consanguinitate, stare de sănătate, sterilitate/avorturi spontane/nou-născuţi morţi, decese – în special în copilărie – şi cauza lor, diferite boli comune şi în special malformaţii congenitale, retard mental) şi specifice (prezenţa unor manifestări oligosimptomatice ale afecţiunii pacientului, mai ales dacă este vorba de o boală cu expresivitate variabilă.

Este util de precizat că anamneza familială ar trebui făcută/refăcută în etape, în funcţie de datele specifice obţinute despre boala pacientului, depăşind starea emoţională iniţială, care poate „şterge" anumite detalii, şi apelând pe cât este posibil la dovezi/documente medicale, care să probeze afirmaţiile pacientului sau familiei sale.

La copil, în special în prezenţa unei/unor anomalii congenitale ± retard mental se va insista asupra *anamnezei materno-*

fetale şi neonatale, solicitându-se date despre concepţie, evoluţia sarcinii, naştere şi perioada de adaptare neonatală.

Analizele citogenetice: cromatina sexuală este o metodă de investigaţie simplă, accesibilă oricărui laborator; poate da informaţii privind sexul genetic (XX sau XY) şi numărul cromozomilor X, fiind utilă pentru diagnosticul stărilor intersexuale sau disgeneziilor gonadale. Analiza cromozomilor este însă o metodă complexă şi costisitoare (~750$ în S.U.A.), implică un laborator utilat, tehnici complexe (culturi celulare, marcaj cromozomic, FISH), personal calificat, dar este decisivă în diagnosticul bolilor cromozomice (~1% nou-născuţi) şi evaluarea corectă a riscului de recurenţă (de exemplu, sindromul Down – 1:660 nou-născuţi – se poate diagnostica clinic, dar 5% din pacienţi au o trisomie 21 prin translocaţie ce poate fi moştenită de la unul din părinţi; riscul variază de la 2% la 100%, în translocaţiile 21/21).

Diagnosticul molecular permite identificarea directă sau indirectă a genei mutante prin examinarea ADN din celulele pacientului (celule nucleate din sânge, celule epiteliale din mucoasa bucală etc.), la care s-a stabilit un diagnostic clinic sau biochimic precis sau probabil.

- *Diagnosticul direct* presupune identificarea şi localizarea prealabilă a genei, care printr-o mutaţie specifică este implicată în patogenia afecţiunii *(„diagnosticul mutaţiei");* se face prin FISH, Southern blot, PCR multiplex sau specific pentru o mutaţie frecventă cunoscută, ASO etc.
- *Diagnosticul indirect* se face în cazul în care gena nu a fost, încă, caracterizată şi utilizează secvenţe marker polimorfice (RFLPs, VNTR, STR), situate în vecinătatea genei şi transmise împreună cu aceasta *(„diagnostic prin analiza înlănţuirii");* presupune investigarea altor membri ai familiei pentru a caracteriza grupul de înlănţuire.

Nu vom intra în descrierea acestor tehnici complexe deoarece, din păcate, ele nu sunt accesibile în stadiul actual în aproape nici un spital universitar din ţara noastră (anul 2000). Informaţii suplimentare se găsesc şi în tratatele medicale şi în cărţile de genetică.

Diagnosticul molecular este folosit pentru confirmarea diagnosticului iniţial şi stabilirea unei corelaţii genotip-fenotip (utilă pentru prognostic), precizarea diagnosticului clinic în cazurile incerte (de exemplu, în boli produse de expansiunea repetiţiilor trinucleotidice, în special FRA X A), luarea unei decizii terapeutice importante (de exemplu, în deficienţa în alfa$_1$-antitripsină, fibroză chistică, hipercolesterolemie familială). În plus, analiza moleculară este utilă pentru un diagnostic prenatal sau presimptomatic la persoanele cu risc genetic crescut sau pentru depistarea heterozigoţilor.

Boli cromozomice

Anomaliile cromozomice de număr (trisomii, monosomii, triploidii) sau structură (deleţii, duplicaţii, translocaţii etc.) reprezintă o cauză majoră a tulburărilor de reproducere (sterilitate, avorturi spontane), a malformaţiilor congenitale, a retardului mental şi tumorilor.

Boli prin anomaliile autozomilor

Anomaliile neechilibrate ale autozomilor (± material genetic) interesează cromozomii nesexuali şi produc un *fenotip anormal.* Gravitatea alterării fenotipice este proporţională cu mărimea cromozomului (trisomia 13>18>21), cantitatea de eucromatină (trisomia 22>21) sau heterocromatină (trisomia 8<18) şi distribuţia omogenă sau în mozaic a anomaliei. Fenotipul anormal se caracterizează printr-o serie de *„semne comune",* nespecifice, ce apar indiferent de cromozomul sau segmentul afectat: tulburări de creştere prenatale şi/sau postnatale, anomalii congenitale multiple (deseori minore), retard mental şi/sau tulburări de comportament, dermatoglife anormale. Nu se ştie de ce dezechilibre cromozomice diferite produc un fenotip anormal asemănător, dar atunci când aceste semne sunt prezente ele ridică suspiciunea de „boală cromozomică" şi constituie o indicaţie valabilă pentru analiza cromozomică. La semnele comune se adaugă *semne specifice cromozomului* sau segmentului afectat, care pot permite suspiciunea unei anumite anomalii/boli cromozomice.

Semnele specifice diferitelor sindroame cromozomice sunt determinate de anomaliile de dozaj ale anumitor gene din cromozomul sau segmentul implicat. Astfel, fenotipul sindromului Down este rezultatul trisomiei regiunii 21q22 în care se află genele SOD1 (protejează organismul contra radicalilor liberi) şi GART (codifică 3 enzime ce participă la metabolismul purinelor) – ambele implicate în tulburările neurologice, retardul mental şi deficitul imun caracteristic sindromului Down; alte gene: amiloid β, oncogena ETS, αA cristalin, pot explica fenotipul

Alzheimer precoce, frecvenţa neoplaziilor şi, respectiv, cataracta precoce. În prezent, se fac eforturi deosebite pentru a caracteriza din punct de vedere molecular bolile cromozomice (în special sindromul Down, 1:660 nou-născuţi), deoarece acest demers ar putea aduce speranţele unei terapii genice eficace.

Perfecţionarea tehnicilor de analiză cromozomică, în special tehnicile de înaltă rezoluţie şi FISH, au permis identificarea unor *microdeleţii* în sindroame deja cunoscute: velocardiofacial (del 22q11), WAGR (deleţie 11p13), Prader-Willi (deleţie 15q12), Rubinstein (del 16p13) etc., sau identificarea unor sindroame noi. S-a dezvoltat progresiv grupul *sindroamelor prin deleţia sau duplicaţia genelor contigue,* în care manifestările fenotipice sunt consecinţa monosomiei parţiale (hemizigoţiei) unor gene. De exemplu, microdeleţia Xp22.1 este responsabilă de apariţia concomitentă a distrofiei musculare Duchenne (DMD), bolii granulomatoase cronice, retinitei pigmentare etc.

Anomaliile echilibrate ale autozomilor – translocaţii, inversii, inserţii (1:500 nou-născuţi) – se însoţesc frecvent de un *fenotip normal,* deoarece nu se pierde sau câştigă material genetic, ci se produce numai o remaniere cromozomică. Aceste persoane normale cu rearanjamente cromozomice echilibrate pot prezenta însă diferite *tulburări de reproducere:* blocarea gametogenezei, avorturi spontane repetate sau chiar nou-născuţi plurimalformaţi. Dacă unul din punctele de ruptură care generează remanierea cromozomică se produce în interiorul unei gene (de exemplu, gena DMD), aceasta este inactivată şi anomalia cromozomică se manifestă fenotipic ca o boală monogenică. Alteori, prin translocaţie sunt aduse în apropiere sau chiar fuzionate două gene distanţate, una activă şi alta represată; prin efect de poziţie se produce o activare a genei represate. Translocaţiile reprezintă unul din mecanismele de activare ale oncogenelor; de exemplu, în limfoame, prin translocaţia t(8q24;14q32) oncogena c-myc situată normal pe cromozomul 8 trece pe 14, în apropierea genei active pentru lanţul greu al imunoglobulinelor.

Boli prin anomalii ale cromozomilor sexuali

Trisomiile gonozomale: un cromozom sexual suplimentar (XXY, XXX, XYY) produce efecte fenotipice moderate în comparaţie cu trisomiile autozomale, deoarece cromozomii X suplimentari sunt aproape în totalitate inactivaţi (exceptând regiunea pseudoautozomală Xp şi Yp). De aceea, copiii cu aceste anomalii sunt rareori diagnosticaţi până la pubertate (mai ales dacă au şi forme în mozaic), când pot deveni relevante semnele unei disgenezii gonadale.

Monosomia X se pare că este singura monosomie viabilă la om. Paradoxal, majoritatea embrionilor cu 45,X omogen se elimină ca avort spontan; supravieţuiesc probabil formele în mozaic XX/XO; linia normală este prezentă în fibroblaşti, dar nu este detectabilă în culturi de limfocite, ce par omogene 45,X. 5-10% din persoanele cu sindrom Turner au o parte din cromozomul Y care poate genera un gonadoblastom.

O situaţie particulară se întâlneşte în cazul **sindromului X fragil** (FRA X A) – caracterizat prin retard mental, facies caracteristic, macroorhidie – în care prin tehnici speciale se evidenţiază la capătul distal Xq un situs fragil, adică o regiune decondensată în care cromozomul se poate rupe uşor; fragilitatea este dată de amplificarea tripletului CGG (>200 exemplare).

Indicaţii practice ale analizelor citogenetice

Cromatina sexuală (X) se va cerceta în orice stare intersexuală şi anomalie a organelor genitale externe, la naştere sau postnatal, pentru a stabili sexul genetic, XX sau XY. Analiza cromatinei X poate fi utilă la diagnosticul anomaliilor de număr ale cromozomilor sexuali: 45,X; 47,XXY; 47,XXX, în următoarele situaţii evocatoare:

- nou-născuţi de sex feminin, la termen, cu talia ≤48 cm, limfedem dorsal la mâini şi picioare şi/sau limfedem nucal sau piele pliată/abundentă la ceafă;
- fete cu talie mică, gât scurt şi palmat, torace plat cu mameloane îndepărtate, iar la/după pubertate cu amenoree primară şi caractere sexuale slab dezvoltate;
- băieţi longilini (pe seama membrelor inferioare), cu anomalii OGE (organe genitale externe), testicule mici şi caractere sexuale slab dezvoltate.

Studiul cromozomilor este indicat la orice copil ce prezintă:

- anomalii congenitale multiple, asociate cu tulburări de creştere prenatală (mic pentru vârsta gestaţională) şi postnatală, şi întârziere în dezvoltarea psihomotorie;
- stări intersexuale;
- retard mental de cauze neprecizate; diagnosticul citogenetic de X-fragil este dificil şi numai dia-

gnosticul molecular va pemite confirmarea sindromului;

• pubertate întârziată (amenoree primară, testicule mici, caractere sexuale secundare reduse) mai ales dacă există şi alte semne evocatoare de sindrom Turner sau Klinefelter;

• suspiciunea unei leucemii sau limfom (se practică pe culturi medulare sau ganglionare).

Boli monogenice

Bolile monogenice sunt produse prin *mutaţia unei singure gene,* localizată pe cromozomii autozomi sau pe cromozomul X. În circa 30% din bolile monogenice se cunosc localizarea genei pe cromozomi, efectul primar (proteina anormală) şi diferitele tipuri de mutaţii mai frecvente. Pentru aceste afecţiuni se foloseşte termenul de *boli moleculare,* prima afecţiune descrisă fiind sicklemia (Pauling, 1949). Alterarea structurii şi funcţiei proteinei (efectul *primar* al mutaţiei) va genera modificări *secundare* în celule/ţesuturi şi apariţia unor semne/simptome de boală la nivelul organismului, deci un fenotip anormal (efect *terţiar*). O genă poate avea efecte fenotipice multiple, corelate sau nu patogenic *(pleiotropie).* De exemplu, gena mutantă care produce sindromul Marfan se manifestă prin modificări osteoarticulare variate, malformaţii cardiovasculare şi oculare diverse.

Bolile monogenice se transmit ereditar după tipul *mendelian,* **dominant sau recesiv.** Distincţia dintre aceste două forme se bazează în esenţă pe *fenotipul heterozigotului* (An sau Na): caracterul sau gena care se manifestă la heterozigot este *dominant* (An → fenotip A, dominant); gena nemanifestă la heterozigot este *recesivă* (ea se manifestă fenotipic numai la homozigoţi: nn sau aa). Problema este însă mult mai complexă.

1. Fenotipul (intermediar) al heterozigoţilor nu permite întotdeauna clasificarea bolii ca dominantă sau recesivă[1].

2. La nivel molecular, *ambele gene alele se manifestă,* influenţând proteina codificată de genă; de exemplu, heterozigoţii pentru sicklemie (Na), de obicei clinic sănătoşi, au şi HbS şi HbA, fapt ce permite identificarea lor.

3. Termenii de dominant şi recesiv se referă la *fenotipul clinic asociat unei anumite mutaţii* (deci unei anumite alele) a genei respective şi nu genei/locusului respectiv, la modul general; de exemplu, în *osteogenesis imperfecta* sau *sferocitoza ereditară,* diferite mutaţii în aceeaşi genă (locus) pot avea efecte dominante sau recesive.

4. Efectul dominant sau recesiv al unei mutaţii depinde de *efectul mutaţiei asupra funcţiei produsului şi de toleranţa sistemului biologic* la perturbarea produsului specific al genei.

Efectul mutaţiei asupra funcţiei produsului. Alele mutante care produc o pierdere totală sau parţială a funcţiei (alele *nule,* în primul caz, sau *hipomorfe,* în al doilea) se manifestă de regulă recesiv; dacă cantitatea de proteină produsă de alela normală nu este însă suficientă pentru o funcţie normală *(haploinsuficienţă),* o alelă nulă se poate manifesta fenotipic ca dominantă (exemplu, hipercolesterolemia familială, osteogenesis imperfecta); uneori, o proteină produsă de gena mutantă poate interfera funcţia proteinei normale produse de gena normală *(dominanţă negativă).* Unele alele mutante generează o funcţie nouă *(alele neomorfe);* de exemplu, în amiloidoză, proteina mutantă capătă proprietăţi de pliere anormală şi se depune extracelular, funcţie complet diferită de proteina normală.

Toleranţa sistemului biologic la perturbarea produsului specific al genei: în sistemele tolerante mutaţiile tind să fie recesive, deoarece cantitatea de proteină (enzimă) produsă de alela normală la heterozigoţi este suficientă pentru o funcţie (catalitică) normală. În sistemele mai puţin tolerante, mutaţiile tind să fie dominante.

În bolile monogenice se porneşte de la presupunerea, în general corectă, că mutaţiile sunt stabile, o alelă a unui locus provine de la fiecare părinte, ambele alele ale unui locus autozomal au o expresie egală, alelele se transmit întâmplător de la părinţi la copii. Totuşi s-au descris o serie de *excepţii* de la aceste reguli.

• Există cert *mutaţii instabile* ce implică expansiunea repetiţiilor trinucleotidice (care cauzează sindromul X fragil, distrofia miotonică, boala Huntington etc.): o amplificare redusă realizează *premutaţii* care nu modifică fenotipul dar predispun la o expansiune mai amplă, producând o mutaţie veritabilă cu efecte fenotipice, precum şi fenomenul de anticipaţie (boala devine mai gravă şi apare mai precoce la generaţia următoare).

• În *disomia uniparentală* ambele alele provin de la un singur părinte.

[1] Astfel, în unele boli recesive heterozigoţii pot avea manifestări clinice subtile (exemplu, sicklemie) sau anumite vulnerabilităţi (risc crescut la malignizare pentru heterozigoţii de *ataxie-telangiectazie* sau la boli cardiovasculare pentru cei de *homocistinurie*). În unele boli dominante heterozigoţii au uneori un fenotip evident anormal, alteori prezintă semne minime. În concluzie, clasificarea în dominant sau recesiv este o delimitare arbitrară şi nu o demarcaţie biologică evidentă; repetăm, ea este valabilă la nivel fenotipic.

• *Amprentarea genomică („imprinting")* determină o expresie diferită a alelei materne şi paterne. De exemplu, în cazul factorului de creştere 2 asemănător insulinei (IGF-2) se exprimă numai gena moştenită de la tată, alela maternă fiind represată; la gena H19 se exprimă alela maternă; gena ce produce sindromul Prader-Willi este de origine paternă, iar dacă alela ei maternă este exprimată se produce sindromul Angelman.

• Uneori se produce o *transmitere preferenţială* la descendenţi a unei anumite alele de la părintele heterozigot, perturbându-se proporţiile mendeliene, bazate pe transmiterea aleatorie.

În funcţie de modul de transmitere şi localizarea genei, se deosebesc: boli *autozomal dominante* (AD), *autozomal recesive* (AR) şi *legate de X* (LX) (recesive şi dominante). Frecvenţa globală a bolilor monogenice este de 10 ‰ nou-născuţi, din care 7‰ AD, 2,5‰ AR şi 0,5% LX. Se cunosc peste 5 000 afecţiuni, repertoriate în „Mendelian Inheritance of Man" (McKusick); informaţii accesibile prin Internet: OMIM, acces via GDB-genome database – WWW-URL: http://gdbwww.gdb.org.

Boli autozomal dominante (AD)

Sunt numeroase (circa 2 500) şi variate ca manifestare clinică. Majoritatea sunt rare, dar următoarele boli sunt frecvente şi trebuie cunoscute de către orice practician: *boala von Willebrand, hipercolesterolemia familială, ADPKD – boala polichistică renală a adultului, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă, boala Huntington, sferocitoza ereditară, neurofibromatoza, osteogenesis imperfecta, scleroza tuberoasă, sindromul Marfan, porfiria acută intermitentă.*

Bolile AD se manifestă în stare heterozigotă (An); întrucât gena mutantă este localizată pe autozomi, vor fi afectaţi atât bărbaţii, cât şi femeile. Cele două alele An segregă independent în meioză şi deci copilul unui bolnav heterozigot (An) are o şansă din două de a moşteni alela mutantă (risc 50%). Transmiterea AD se caracterizează prin următoarele criterii (fig. 21.6):

1. Fiecare bolnav are un părinte afectat (exceptând situaţiile de mutaţii germinale noi şi penetranţă incompletă, discutate mai jos).

2. Transmisia verticală a bolii („continuitate") în succesiunea generaţiilor (dacă afecţiunea nu perturbă capacitatea reproductivă).

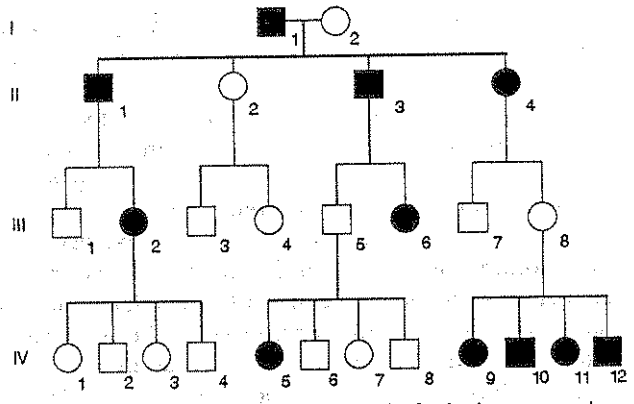


Fig. 21.6 – Arborele genealogic al unei afecţiuni cu transmitere autozomal dominantă. Indivizii bolnavi sunt identificaţi prin pătrate sau cercuri colorate. Generaţiile sunt notate cu cifre romane, iar indivizii din fiecare generaţie sunt notaţi cu cifre arabe. Transmiterea caracterului anormal de la tată la fiu pe parcursul a trei generaţii constituie un argument în favoarea tipului de transmitere. Individul III.8, deşi prezintă alela anormală este fenotipic normal (penetranţă incompletă).

3. Un bolnav (An) are o probabilitate de 50% de a transmite boala la urmaşi.

4. Descendenţii normali (nn) ai unui bolnav au copii şi nepoţi normali.

5. Bărbaţii şi femeile sunt afectaţi în proporţii egale; excepţie, afecţiunile limitate la un sex sau influenţate de sex (cancer de sân/ovarian la femei; pubertate precoce masculină la băieţi).

6. Fiecare sex are o şansă egală de a transmite boala la fete şi băieţi; *transmiterea tată → fiu este posibilă şi caracteristică.*

O parte din bolnavii cu afecţiuni dominante *se nasc totuşi din părinţi sănătoşi.* Explicaţii posibile: 1) mutaţii germinale noi; 2) expresivitate variabilă şi penetranţă incompletă; 3) heterogenitate genetică; 4) nonpaternitate.

În *mutaţiile germinale noi („sporadice")* părinţii bolnavului sunt clinic normali. Majoritatea mutaţiilor noi se produc în celulele germinale ale tatălui, care de obicei este mai în vârstă; deoarece mutaţia se produce de obicei în diviziunile meiotice tardive şi afectează numai una sau câteva celule germinale, riscul de recurenţă în fratrie este redus, iar fraţii şi surorile bolnavului sunt de obicei sănătoşi. Uneori mutaţia se produce mai precoce în cursul gametogenezei şi gametul cu mutaţie va genera, prin diviziuni repetate, gameţi mutanţi multipli; această situaţie se numeşte *mozaicism gonadal* şi explică prezenţa în descendenţa unui cuplu sănătos a doi copii

afectaţi de o boală AD. Proporţia de boli dominante produse de mutaţii noi este invers proporţională cu efectul ei asupra capacităţii reproductive *(fitness);* în afecţiunile letale *(displazia tanatoforă),* toate cazurile observate sunt mutaţii noi; procentul scade la 80% în *acondroplazie* şi *scleroza tuberoasă* şi 40% în *neurofibromatoză şi sindromul Marfan.*

Expresivitatea variabilă şi penetranţa. Numeroase gene dominante se caracterizează prin *pleiotropie* sau manifestări fenotipice multiple (corelate sau nu patogenic). De exemplu, sindromul Marfan se manifestă prin modificări osteoarticulare variate, malformaţii cardiovasculare şi oculare diverse. Purtătorii genei mutante pot să prezinte o gamă largă de efecte fenotipice, de la forme complete la forme oligosimptomatice. Variabilitatea fenotipică sau *expresivitatea variabilă,* chiar la bolnavii din aceeaşi familie, poate include tipul şi severitatea simptomelor, precum şi vârsta lor de debut. Uneori, expresivitatea unei gene dominante este absentă, nu poate fi detectată nici o manifestare clinică; gena mutantă este totuşi prezentă şi se poate transmite la urmaşi, ce pot manifesta boala. Acest fenomen *(„tot sau nimic")* este numit *penetranţă incompletă (absentă).* Ambele fenomene descrise mai sus pot fi explicate prin influenţa altor gene sau a unor factori de mediu asupra genei mutante.

Heterogenitatea genetică este fenomenul prin care mutaţii diferite se manifestă fenotipic identic (vom reveni la „Boli multifactoriale").

Boli autozomal recesive (AR)

Se cunosc peste 1500 afecţiuni AR, majoritatea rare; mai frecvente şi deci util a fi cunoscute de practician sunt: *fibroza chistică, deficienţa în alfa$_1$-antitripsină, retinita pigmentară, fenilcetonuria, sicklemia, cistinuria, deficitul de 21-hidroxilază, mucopolizaharidozele, atrofia musculară spinală, β-talasemia, surditatea congenitală.*

Se manifestă clinic la *homozigoţi (aa)* sau la *heterozigoţi compuşi* (a^1a^2) – deci atunci când ambele alele ale unui locus autozomal sunt mutante; întrucât gena mutantă este localizată pe autozomi, vor fi afectaţi atât bărbaţii, cât şi femeile. Se caracterizează prin următoarele criterii (fig. 21.7): 1) părinţii sunt clinic normali dar genetic heterozigoţi (Na) şi deci au un risc de 25% de a avea copii afectaţi; 2) boala poate apărea la mai multe persoane din fratrie, „sărind" una sau mai multe generaţii („discontinuitate" sau transmisie „orizontală"); 3) ambele sexe sunt afectate în proporţii egale (excepţie bolile limitate la sex; de exemplu, deficienţa în steroid 5α-reductază se manifestă numai la bărbaţii 46,XY); 4) consanguinitatea poate fi prezentă (creşte riscul de „întâlnire" a heterozigoţilor); 5) există două situaţii rare, dar sugestive: doi părinţi bolnavi (aa+aa) vor avea toţi copiii afectaţi; dacă mama este bolnavă (aa) şi tatăl sănătos dar heterozigot (Na) pot apărea copii bolnavi (50%) şi sănătoşi, de ambele sexe.

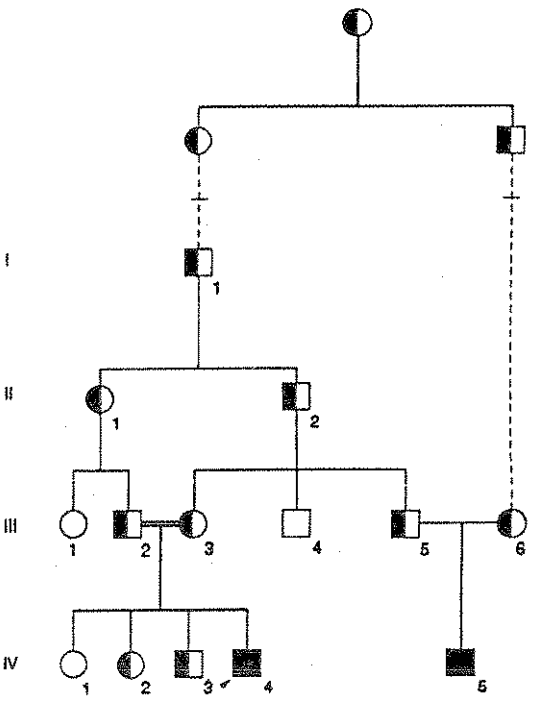


Fig. 21.7 – Arborele genealogic al unei afecţiuni cu transmitere autozomal recesivă. Părinţii (III.2, III.3) cazului primar (IV.4) sunt heterozigoţi pentru caracterul anormal. În fratria probandului doi indivizi sunt heterozigoţi (IV.2, IV.3), iar unul este sănătos (IV.1). Linia dublă indică căsătoria consanguină dintre părinţii probandului (veri de gradul I). În comunităţile izolate probabilitatea de a avea un strămoş comun (fondator) este mult mai mare decât în populaţia generală.

Cele mai multe cazuri de boli AR apar ca izolate, sporadice (mai ales în familiile mici), părinţii şi alţi membri ai fratriei fiind sănătoşi. Manifestările clinice sunt însă mult mai uniforme decât în bolile

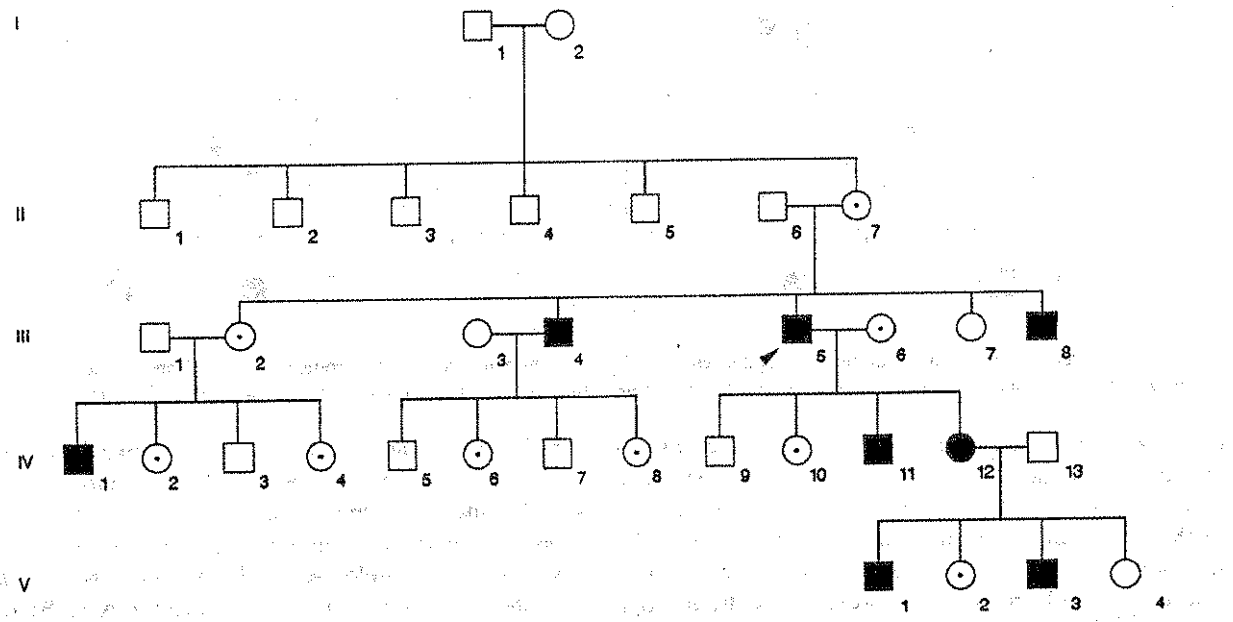


Fig. 21.8 – Arborele genealogic al unei afecţiuni cu transmitere recesivă legată de cromozomul X. Individul II.7 este mezina şi singura fată dintr-o fratrie de 6 copii. Ea are doi băieţi bolnavi şi 5 fraţi sănătoşi. Probabil mutaţia de novo a fost moştenită de persoana II.7 de la tatăl său, mutaţia producându-se în cursul gametogenezei paterne, probabil corelat cu vârsta în momentul concepţiei. Probandul III.5 s-a căsătorit cu o heterozigotă şi are o fată bolnavă (IV.12). Persoana IV.12 are doi băieţi bolnavi (V.1, V.3) şi o fată heterozigotă V.2.

dominante (cu expresivitate variabilă) şi debutează de cele mai multe ori în copilărie. Pentru multe boli AR defectele biochimice au fost identificate; ele sunt cel mai frecvent deficienţe ale enzimelor căilor catalitice implicate în degradarea moleculelor organice (galactoză, fenilalanină etc.); deficienţele hidrolazelor acide lizozomale implicate în scindarea mucopolizaharidelor, lipidelor complexe etc. ce produc boli de stocaj (exemplu, boala Hurler, boala Gaucher etc.).

Boli legate de X

Aceste afecţiuni sunt determinate de mutaţii ale genelor situate pe cromozomul X. Deoarece femeile au doi cromozomi X ele pot fi homozigote sau heterozigote pentru gena mutantă, care se poate exprima dominant sau recesiv. Bărbaţii având un singur X (sunt *hemizigoţi*) exprimă mutaţia, indiferent dacă aceasta produce la femeie un fenotip dominant sau recesiv. În acest context, se explică absenţa transmiterii tată-fiu precum şi faptul că toate fetele unui bărbat afectat vor fi heterozigote.

Deci termenii de *dominant legat de X sau recesiv legat de X* se referă numai la expresia mutaţie la femeie. În plus, la sexul feminin expresia bolii este adesea variabilă, fiind influenţată de *inactivarea întâmplătoare* a cromozomului X. În consecinţă, heterozigoţii vor avea frecvent anomalii fenotipice indiferent dacă gena mutantă este dominantă sau recesivă. Pentru aceste raţiuni, unii autori preferă denumirea de *boli legate de X*, fără a se mai preciza calificativul de dominant sau recesiv decât numai în situaţiile în care heterozigotele sunt complet asimptomatice (boli recesive legate de X; de exemplu, mucopolizaharidoza Hunter) sau complet simptomatice, la fel ca şi bărbaţii hemizigoţi (boli dominante legate de X; de exemplu, rahitismul hipofosfatemic).

Bolile recesive legate de X se caracterizează prin următoarele particularităţi (fig. 21.8): (1) boala se transmite prin femei sănătoase dar purtătoare (heterozigote: X^NX^a)[1] la jumătate din băieţi *(transmiterea mamă - fiu);* în acest caz, doi părinţi sănătoşi au 1/4 copii afectaţi şi aceştia vor fi numai băieţi (boala predomină la sexul masculin); (2) bărbaţii bolnavi (X^aY) nu vor avea băieţi afectaţi, iar

[1] Uneori femeile heterozigote (X^NX^a) pot avea manifestări reduse de boală prin inactivarea întâmplătoare, mai frecventă a X^N în unele celule.

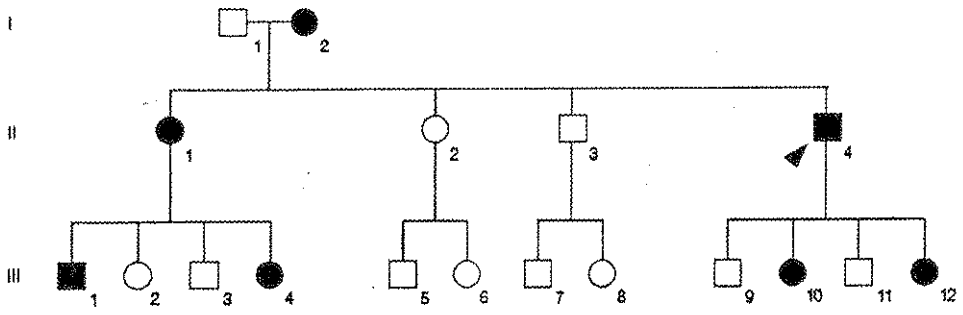


Fig. 21.9 – Arborele genealogic al unei afecţiuni cu transmitere dominantă legată de cromozomul X. Spre deosebire de bolile autozomal dominante, în bolile dominante legate de cromozomul X transmiterea afecţiunii de la tată la fiu este imposibilă.

fetele vor fi toate purtătoare (moştenesc cromozomul X^a de la tată); (3) bărbaţii sănătoşi au toţi copiii sănătoşi; (4) în situaţia rară a unei femei afectate (X^aX^a) toţi băieţii vor fi afectaţi. Dintre bolile recesive legate de X mai frecvente citãm: cecitatea la culori, deficitul în G6PD, sindromul X fragil, distrofia musculară Duchenne, hemofilia.

Bolile dominante legate de X se caracterizează prin următoarele criterii (fig. 21.9): (1) bolnavii au un părinte afectat *(continuitate în succesiunea generaţiilor);* (2) un bărbat afectat (X^AY) transmite boala la toate fetele sale (X^AX^n) *(transmitere tatăfiică),* toţi băieţii săi vor fi sănătoşi; în general, femeile sunt de două ori mai frecvent afectate ca bărbaţii; (3) bărbaţii afectaţi hemizigoţi (X^AY) au forme mai grave de boală (deseori letale) comparativ cu femeile heterozigote (X^AX^n), datorită fenomenului de inactivare întâmplătoare a X^A sau X^n; acestea transmit boala la 50% din fete şi au mai frecvent avorturi spontane (embrioni masculini afectaţi letal) (exemplu, *incontinentia pigmenti, sindromul Rett* ş.a.).

Heterogenitatea genetică şi fenotipică

Heterogenitatea genetică este un fenomen frecvent în patologia ereditară, definit prin manifestări identice sau asemănătoare produse de mutaţii diferite în aceeaşi genă/locus (heterogenitate alelică) sau în gene/loci diferiţi (heterogenitatea nonalelică sau de locus). *Heterogenitatea alelică* este frecventă şi poate fi responsabilă de variaţii în intensitatea/gravitatea de manifestare. De exemplu, distrofia musculară Duchenne este mai severă ca distrofia musculară Becker, ambele fiind produse de mutaţii diferite în aceeaşi genă. De altfel, noţiunile de dominant sau recesiv nu se referă la genă/locus, ci la alela mutantă specifică; în sferocitoza ereditară unele mutaţii ale genei β-spectrină se transmit clasic AD iar altele AR. *Heterogenitatea de locus* poate fi exemplificată de: hemofiliile A şi B; retinita pigmentară AD, AR sau LX; methemoglobinemia ereditară (10 mutaţii diferite în trei gene distincte, surditatea neurosenzorială etc.). Recunoaşterea fenomenului de heterogenitate genetică are o mare importanţă practică, pentru un diagnostic corect, prognostic, terapie şi mai ales sfat genetic (riscuri de recurenţă diferite).

Heterogenitatea fenotipică este reprezentată de manifestări diferite ale aceleiaşi boli în familii diferite; simptomatologia poate varia prin vârsta de debut, manifestări diferite şi gravitate. Exemplele sunt numeroase, dar cele mai frecvente sunt fenilcetonuria (cu forme tipice sau atipice) şi neurofibromatoza (cu forme cutanate sau tumorale).

O genă → mai multe boli diferite

Posibilităţile actuale de analiză directă a genelor implicate în diferite boli au evidenţiat un fenomen surprinzător: o aceeaşi genă poate fi la originea mai multor boli ereditare distincte, descrise independent. Exemplele se multiplică progresiv. Mutaţii diferite ale genei pentru β-globină (11p15.5) produc: drepanocitoză (AR), β-talasemie (AR), hemoglobine instabile (AD), methemoglobinemie (AD); mutaţia protooncogenei ret produce cancer medular al tiroidei izolat sau asociat cu sindroamele MEN-2A, MEN-2B sau boala Hirschprung; mutaţia genei FGFR2 (receptor 2

pentru factorul de creştere al fibroblaştilor) produce sindroamele Crouzon, Apert, Pfeiffer sau Jackson-Wiess, iar mutaţia FGFR3 produce acondroplazie şi nanism tanatofor.

Erori înnăscute de metabolism

(vezi subcapitolul „Boli genetice de metabolism")

Prin metabolism se înţelege *ansamblul fenomenelor biochimice* care se produc la diferite niveluri de organizare (organism, organ, celulă sau organit celular), realizează fluxul anabolic şi catabolic al substratelor către produşii finali şi asigură homeostazia organismului. Conceptul de *„erori înnăscute de metabolism"* a fost introdus de Garrod, la începutul secolului al XX-lea pentru a defini boli ereditare produse printr-un deficit al enzimelor implicate în procesele metabolice. Conceptul a fost lărgit la toate *proteinele funcţionale:*

- *Proteine ale membranei plasmatice,* care asigură transportul unor substanţe sau semnalizarea celulară (receptori, proteina G).
- *Proteine care catalizează* principalele căi metabolice şi funcţii celulare din: citosol; lizozomi; peroxizomi; mitocondrii; nucleu.
- *Proteine circulante în sânge,* care asigură menţinerea diferitelor funcţii specializate: (1) transportul oxigenului, metalelor etc.; (2) imunitatea; (3) coagularea; (4) hormoni; (5) lipide; (6) vitamine; (7) reglarea proteazelor; (8) proteine de adeziune.
- *Proteine structurale ale organelor sau organitelor* (colagen, elastină, distrofină, fibrilină).

Bolile produse prin anomalii de transport transmembranar sunt numeroase. Dintre cele mai cunoscute, citäm: fibroza chistică, sferocitoza ereditară, malabsorbţia de glucoză şi galactoză, rahitismul vitamino-rezistent etc. În acest grup de afecţiuni sunt implicate molecule diferite: *transportori* (de exemplu, GLUT1-7, transportorii glucozei), canale ionice etc.

Bolile produse prin anomalii de semnalizare includ anomalii ale receptorilor (R) şi anomalii ale proteinei G (în osteodistrofia ereditară Albright). Cele mai frecvente sunt defectele receptorilor pentru hormoni (R parathormon în pseudohipoparatiroidie; R hormon de creştere în nanismul Laron, R insulină în lepreshaunism etc.), precum şi receptorul pentru LDL-colesterol (în hipercolesterolemia familială).

Erorile de metabolism ce afectează proteienele (enzimelor) citosolice interesează metabolismul glucidic (exemplu, galactozemia), protidic (fenilcetonuria, homocistinuria etc.), al purinelor, acizilor organici etc. În general, *un deficit enzimatic* într-o cale metabolică produce: absenţa produsului final (albinism), acumularea unor precursori (galactozemie), devierea căii metabolice spre produşi toxici (fenilcetonurie), pierderea reglării prin produs final (hiperplazie congenitală de suprarenală).

Bolile lizozomale rezultă prin deficite ale enzimelor lizozomale care nu clivează macromoleculele (mucopolizaharide, gangliozide etc.) ce se tezaurizează în aceste organite. *Bolile peroxizomilor* rezultă fie prin absenţa (biogeneza) lor (sindromul Zellweger, adrenoleucodistrofia, boala Refsum etc.) fie prin absenţa unor enzime specifice.

Mai multe erori înnăscute de metabolism se datorează mutaţiilor genelor nucleare care codifică *proteine mitocondriale* (de exemplu, acidemiile organice) sau *proteine cu funcţie nucleară,* implicate în replicarea sau repararea ADN (anemia Fanconi, ataxia-telangiectazia, progeria etc.) sau reglarea proliferării celulare.

Bolile metabolice implicând proteinele circulante în sânge sunt numeroase, iar unele relativ frecvente. În această grupă se includ deficite ale proteinelor cu funcţie de *transport* (hemoglobină, albumine, ceruloplasmine etc.), ale hormonilor, factorilor de coagulare, în sistemul imunitar, ale inhibitorilor proteazelor. *Bolile prin anomalii ale proteinelor structurale* includ bolile de colagen (osteogenesis imperfecta, sindromul Ehlers-Danlos), fibrilinopatiile (sindromul Marfan).

Ereditatea mitocondrială

Genomul mitocondrial codifică unele proteine esenţiale pentru fosforilarea oxidativă, dar multe din proteinele mitocondriale sunt codificate de genomul nuclear. De aceea, bolile mitocondriale sunt de două feluri. Primul tip, produs de mutaţii ale genelor mitocondriale (exemple, neuropatia optică ereditară Leber, miopatii mitocondriale, epilepsia mioclonică etc.), are un mod special de transmitere, determinat de faptul că mitocondriile zigotului provin numai de la mamă: boala se transmite de la mamă la toţi copiii, dar băieţii nu mai transmit boala la descendenţii lor. Deoarece numărul mitocondriilor per celulă este variabil, iar în mitocondrie există între 2 şi

10 molecule de ADN mitocondrial, boala se va manifesta heterogen de la un individ la altul (fenomen numit *heteroplasmie*). Al doilea tip, produs de mutaţii ale genelor nucleare ce codifică proteine nucleare, se transmite AD sau AR.

Boli multifactoriale

Bolile multifactoriale sunt reprezentate de numeroase tipuri de malformaţii congenitale unice (defectele de tub neural, despicăturile labiomaxilopalatine, cardiopatiile congenitale etc.) şi boli comune ale adultului (HTA esenţială, boala coronariană, diabetul zaharat, boala ulceroasă, schizofrenia etc.). Ele au adesea un *caracter familial,* dar nu se transmit mendelian.

Bolile multifactoriale sunt determinate de interacţiunea mai multor gene nealele (poligenie), cu efecte cumulative, şi a unor factori de mediu. În esenţă, contribuţia genelor (numită *heritabilitate*) diferă la boli diferite şi, deseori, pentru aceeaşi boală, la persoane diferite. Numărul genelor implicate nu se cunoaşte; uneori este vorba de mai multe gene „minore", cu efecte cantitative şi aditive (de exemplu, 10 gene în diabetul zaharat tip I), alteori sunt implicate câteva gene „majore" (oligogenie). Cert este că genele respective determină numai o *predispoziţie la boală;* pentru ca boala să apară este necesară intervenţia unor factori de mediu. „Genele de risc" au o distribuţie continuă, gaussiană, în populaţie şi atunci când se depăşeşte *o valoare prag* indivizii au un risc crescut de a face boala. *Atingerea şi depăşirea pragului* depind de numărul de gene de risc pe care o persoană le moşteneşte de la ambii părinţi. Aceasta explică o serie de particularităţi ale bolilor multifactoriale: (1) riscul diferă de la o familie la alta (nu este constant, ca în transmiterea monogenică); (2) părinţii bolnavului pot fi sănătoşi sau bolnavi; (3) un bolnav are un risc mai mare decât persoanele din populaţia generală de a avea descendenţi bolnavi; (4) boala este mai frecventă printre rudele de gradul I.

Estimarea riscului genetic de recurenţă în bolile multifactoriale se bazează pe *evaluări empirice,* obţinute prin calcularea proporţiei rudelor afectate ale bolnavilor în mai multe familii studiate. Riscul empiric al rudelor de gradul I al unei persoane afectate de o boală multifactorială este mic, 5% pentru malformaţiile congenitale şi 10% pentru bolile comune ale adultului. El variază însă de la o familie la alta şi depinde de doi factori: numărul rudelor afectate şi gravitatea bolii; ambii parametri măresc riscul de recurenţă. De exemplu, riscul de recurenţă a malformaţiei într-un cuplu care are un copil cu despicătură labială unilaterală este 2,5%; el creşte la 4% dacă despicătura unilaterală afectează şi palatul, la 6% dacă despicătura este bilaterală şi la 9% dacă sunt doi copii afectaţi.

În prezent, se fac eforturi deosebite pentru a identifica genele de risc pentru bolile comune ale adultului şi proteinele codificate de aceste gene. Se cunosc deja asocieri ale anumitor gene şi predispoziţia genetică la anumite boli: alelele HLA-DR3/DR4 şi diabetul zaharat tip I, alela D a genei enzimei de conversie a angiotensinei (ACE: angiotensin-converting enzyme) şi infarctul de miocard, alela M235T a genei angiotensinogenului şi HTA, mutaţiile genelor BRCA1 şi BRCA2 şi cancerul de sân/ovar, alela epsilon 4 a genei apolipoproteinei E (APOE) şi boala Alzheimer. Definirea mai exactă a susceptibilităţii genetice va permite o profilaxie eficace a acestor afecţiuni.

O ultimă remarcă despre bolile comune considerate până nu de mult ca fiind în totalitate multifactoriale: ele au în realitate o *heterogenitate etiologică.* De exemplu, boala coronariană are o etiologie complexă; dar la 5% din pacienţii cu debut precoce boala este produsă de mutaţii monogenice (hipercolesterolemie familială, anomalii ale apolipoproteinei E) al căror efect poate fi influenţat de gene minore, modificatoare. La ceilalţi, etiologia bolii implică interacţiuni între factori negenetici (fumat, dietă) şi variaţii ale unor gene multiple (apolipoproteina A, apolipoproteina B, receptori pentru lipoproteine, lipoprotein lipaza, ACE, gene ce afectează nivelul homocisteinei sau al factorilor de coagulare, gene ce codifică factori de adeziune epitelială etc.). Aceste date arată că nu există graniţe precise între bolile multifactoriale şi heterogenitatea genetică.

Anomalii congenitale

De la concepţie şi până la naştere se pot produce la embrion şi făt diferite defecte morfologice, funcţionale şi biochimice. Ele sunt reunite într-un grup patologic foarte larg denumit *defecte congenitale („birth defects").* Termenul *congenital* semni-

fică *„prezent la naştere"*, indiferent dacă defectul a fost depistat sau nu în această perioadă (OMS, 1972). Categoria defectelor congenitale cuprinde: bolile genetice (inclusiv erorile înnăscute de metabolism), anomaliile congenitale (ca defecte morfologice), displaziile şi tumorile congenitale, întârzierea de creştere intrauterină idiopatică, fetopatiile etc.

Anomaliile congenitale sunt modificări *morfologice* (structurale) ale unui organ, parte de organ sau regiune anatomică, produse de tulburări de *dezvoltare prenatală* (erori de morfogeneză), *prezente la naştere,* evidente sau nu în această perioadă.

Anomaliile congenitale sunt cauze comune de morbiditate şi mortalitate, în special în copilărie. Datorită frecvenţei ridicate (3-5% nou-născuţi), consecinţelor deseori grave şi posibilităţilor reale de profilaxie, *anomaliile congenitale sunt probleme de sănătate publică.*

Clasificarea anomaliilor congenitale:

1. *Clasificarea patogenică* (Spranger et al, 1982) împarte anomaliile congenitale după natura erorii de morfogeneză în patru tipuri: malformaţii, disrupţii, deformări şi displazii congenitale.

• *Malformaţiile congenitale*[1] sunt anomaliile congenitale produse printr-un proces *primar, intrinsec şi precoce* de dezvoltare (morfogeneză) anormală. Organul nu se dezvoltă normal (dar ţesuturile componente sunt normale), fie datorită unei *diferenţieri incomplete*[2] (procesul de morfogeneză nu se încheie; exemplu, DSV, sindactilie etc.), fie unei *diferenţieri anormale* (morfogeneza decurge anormal; exemplu, polidactilie). Malformaţiile congenitale se produc precoce în cursul dezvoltării embrionare (15-60 zile) *(„embriopatii")* şi pot fi izolate (unice sau complexe) sau multiple. Foarte rar se produc în perioada fetală (de exemplu, despicăturile palatine) sau perinatală (exemplu, canalul arterial)

• *Disrupţiile congenitale* sunt anomaliile congenitale produse prin alterarea sau *distrugerea secundară, extrinsecă şi tardivă* (fetopatii) a unui produs de dezvoltare format normal (exemplu, amputaţiile digitale, atreziile). Sunt determinate de agenţi exogeni/teratogeni (fizici, chimici sau biologici) care produc ischemie şi necroză sau bride amniotice. Postnatal este uneori dificil de deosebit dacă o anumită anomalie congenitală este o malformaţie „primară" sau o disrupţie („secundară") (de exemplu, cataracta congenitală poate fi o malformaţie produsă de mutaţii diferite sau o disrupţie, produsă de agenţi teratogeni). De obicei disrupţiile se exprimă prin anomalii congenitale multiple.

• *Deformaţiile congenitale* sunt anomalii de formă sau poziţie ale unei părţi a corpului produse prin compresia şi deformarea unei regiuni normal formate ca morfologie şi structură (fetopatie). Sunt determinate de cauze multiple care produc limitarea spaţiului uterin şi/sau inabilitate de mişcare (uter mic/malformat, făt mare sau sarcină gemelară, oligohidramnios). De obicei compresia este *extrinsecă* (de exemplu, picior strâmb prin oligohidramnios) dar, mai rar, cauzele pot fi *intrinseci* (imobilitate fetală prin anomalii ale SNC sau boli musculare; de exemplu, picior strâmb prin meningocel); în această situaţie se asociază frecvent dar neobligatoriu cu *artrogripoză.*

• *Displaziile congenitale* sunt anomaliile congenitale, localizate sau generalizate, determinate de organizarea (celulară) anormală a unui ţesut (dishistiogeneză); de exemplu, condrodisplaziile, osteogenesis imperfecta, polichistoza renală etc. Sunt determinate de obicei de mutaţii monogenice.

Clasificarea anomaliilor congenitale în una din cele patru categorii patogenice este importantă pentru evaluarea prognosticului (malformaţiile şi disrupţiile sunt ireversibile, se corectează numai chirurgical şi au o mortalitate ridicată; în schimb, majoritatea deformaţiilor se corectează spontan) şi a riscului genetic de recurenţă (malformaţiile unice au un risc mic, 3%; disrupţiile sau deformaţiile produse de agenţi externi au un risc practic nul, dacă se corectează cauza; displaziile fiind determinate monogenic, au un risc mare de recurenţă).

Din păcate nu este întotdeauna posibilă încadrarea unei anomalii congenitale în una din cele patru categorii specifice, care pot avea diferite grade de suprapunere:

• unele anomalii congenitale pot fi, în funcţie de natura agentului iniţiator, malformaţii sau deformaţii; de exemplu, secvenţa Pierre-Robin este mal-

[1] De remarcat că termenul de „malformaţii congenitale" este mai restrictiv, mai limitat decât cel de anomalii congenitale.

[2] Morfogeneza incompletă interesează procesele de: *închidere* (despicături), *separare* (sindactilia), *septare* (DSA, DSV), *migrare* (extrofia de cloacă), *rotaţie* (malrotaţia intestinală), *resorbţie* (atrezia choanală, diverticulul Meckel). În această categorie se includ şi agenezia (absenţa unui mugure embrionar), *aplazia sau hipoplazia* (dezvoltarea/diferenţierea incompletă a unui mugure embrionar).

formativă în trisomia 18 sau 11 şi deformativă prin compresie mecanică extrinsecă;

• un acelaşi mecanism (de exemplu, ruptura amniotică) poate da anomalii congenitale diferite: malformaţii (DP) sau disrupţii (amputaţii) prin bride amniotice şi picior strâmb prin oligohidramnios;

• malformaţia poate produce secundar deformaţii (exemplu, secvenţa meningomielocel).

Atunci când nu se poate face distincţia (exemplu, între malformaţii şi disrupţii) sau precizarea unui tip de anomalie se preferă termenul mai larg de anomalii congenitale.

2. *Clasificarea clinică* (după manifestare) a anomaliilor congenitale este foarte importantă pentru un diagnostic corect şi complet. În funcţie de numărul şi tipul erorilor ce se produc în morfogeneză se deosebesc anomalii congenitale izolate şi multiple.

• *Anomaliile congenitale izolate* (simple) se produc printr-o eroare unică şi localizată în morfogeneza unui *câmp (unitate) de dezvoltare embrionară.* Se împart în două categorii: *defecte de câmp de dezvoltare* (monotopic – când generează structuri adiacente, sau politopic – când produc structuri situate la distanţă) şi *secvenţe.*

– *Defectele de câmp monotopic* includ: (1) anomaliile congenitale *unice* (o singură manifestare), de exemplu, DSV; (2) anomaliile congenitale *complexe:* mai multe anomalii într-un organ; de exemplu, DSA + DSV sau tetralogia Fallot etc.

– *Defectele de câmp politopic* sunt anomalii congenitale multiple ce derivă totuşi dintr-un singur câmp de dezvoltare; exemple: defectele arcurilor branhiale 1 şi 2 produc sindromul facioauriculovertebral, iar ale arcurilor 3 şi 4 sindromul velocardiofacial (ce include şi varianta Di George); holoprozencefalia, neurocristopatiile etc.

– *Secvenţele* sunt aparent anomalii congenitale multiple, dar aici o anomalie *primară* determină în cascadă anomalii *secundare.* De exemplu, secvenţa malformativă Pierre-Robin, hipoplazia mandibulei (micrognaţie) produce ascensionarea poziţiei limbii şi secundar despicătură palatină, glosoptoză; secvenţele pot fi şi deformative (exemplu, prezentaţia pelviană produce deseori deformări ale capului, asimetrie facială, torticolis, dislocaţie de şold, picior valgus bilateral) sau disruptive (benzile amniotice determină amputaţii digitale, despicături faciale bizare, encefalocel asimetric etc.).

• *Anomaliile congenitale multiple* sunt produse prin erori multiple de morfogeneză. Se pot împărţi în trei categorii:

– *Sindroamele plurimalformative* grupează mai multe anomalii congenitale majore şi/sau minore corelate între ele printr-o etiopatogenie comună. Pot fi: *sindroame cromozomice (sindromul Down); sindroame monogenice (sindromul Marfan), sindroame teratogene (sindromul alcool fetal);* există şi sindroame care pot fi „recunoscute clinic" printr-o combinaţie specifică de semne şi simptome dar care, pentru moment, rămân neelucidate etiopatogenic (sindromul de Lange).

– *Asocierile malformative,* în care mai multe malformaţii se asociază „nealeatoriu", fără a putea fi (încă) corelate patogenic între ele; exemplu, asociaţiile VACTERL, CHARGE ş.a.; probabil studiile viitoare vor putea identifica o bază comună pentru asocierea malformativă. Delimitarea lor într-un grup distinct are şi raţiuni practice: identificarea unei (unor) malformaţii caracteristice asocierii implică căutarea prezenţei celorlalte componente malformative.

– *Anomaliile congenitale multiple* sunt rezultat al combinaţiei întâmplătoare a unor anomalii cu frecvenţă individuală mare. Dacă nu se poate face un diagnostic specific de sindrom sau asociere, în cazul unui pacient cu anomalii congenitale multiple este util a se folosi, simplu, această denumire (ACM± retard mental) decât termenul de „sindrom plurimalformativ", atât de des utilizat.

3. *Clasificarea anomaliilor congenitale după gravitate* permite evaluarea corectă a prognosticului şi nivelului îngrijirilor medicale. Se disting: anomalii congenitale *letale* (anencefalia, holoprozencefalia), *majore* (omfalocelul), *medii* (testicul necoborât) şi *minore* (urechi jos implantate).

Anomaliile minore izolate nu au consecinţe medicale sau cosmetice serioase pentru pacient şi pot fi considerate variante populaţionale (etnice), familiale sau individuale ale unui caracter normal. Sunt numeroase (peste 60) şi 2/3 interesează capul, faţa şi membrele; exemplu: fante palpebrale oblice, hipertelorism, urechi jos implantate, palat înalt şi arcuat, pliu simian, fosete sacrate, apendice sau fistule preauriculare, nevi pigmentari etc. Sunt frecvente la nou-născuţi (circa 15% au o anomalie minoră), mai ales la prematuri sau dismaturi (20-35%). Prezenţa mai multor anomalii minore poate fi un *indicator al perturbării nespecifice a morfogenezei* (inclusiv a SNC, în debilitatea mentală idiopatică) şi impun *căutarea atentă a unei malformaţii majore* viscerale. De altfel, multe sindroame plurimalformative sunt caracterizate prin combinaţii specifice de anomalii minore. Înaintea oricărei evaluări şi concluzii este util de verificat dacă anomaliile minore nu sunt *variante familiale.*

Cauzele anomaliilor congenitale. Identificarea etiologiei anomaliilor congenitale este un obiectiv important pentru profilaxie şi sfat genetic. Problema nu este deloc simplă, deoarece: determinarea cauzelor este dificilă, există o *heterogenitate etiologică* (o anumită malformaţie congenitală poate avea cauze diferite) şi, nu în ultimul rând, în circa 50-60% din anomaliile congenitale nu se cunoaşte, încă, determinismul cauzal.

Cauzele cunoscute sunt genetice (~35%) şi negenetice (~5%). Rezultă că, în mod contrar a ceea ce se crede public, *factorii mediului ambiant au la om o contribuţie mică* la producerea anomaliilor congenitale. Totuşi, cunoaşterea şi identificarea lor are consecinţe practice importante pentru profilaxie.

- Agenţi biologici: virusul rubeolic, citomegalic, herpetic; Toxoplasma gondii ş.a sunt cert teratogeni, dar efectul lor este variabil.
- Agenţi chimici: alcoolul, anticonvulsivantele, citostaticele, warfarina, androgenii şi progestinele sintetice, retinoizii, acidul valproic, litiul etc.
- Agenţi fizici: radiaţiile ionizante, hipertermia (?) şi conformaţia anormală a uterului.
- Starea mamei – fiziologică (vârsta peste 35 ani, starea de nutriţie, deficitul în folaţi, echilibrul hormonal) sau patologică (diabet zaharat, hipotiroidism).

Trebuie remarcat că efectul agenţilor teratogeni depinde de: natura agentului, timpul de expunere (perioada critică este 15-60 zile), doza, constituţia genetică a embrionului.

Cauzele genetice sunt mult mai numeroase şi progresele cunoaşterii mecanismelor de control genetic al embriogenezei vor duce cu certitudine la amplificarea cunoştinţelor în acest domeniu. Anomaliile cromozomice neechilibrate (trisomii sau monosomii complete sau parţiale), mutaţiile monogenice, precum şi ereditatea multifactorială sunt cunoscute a fi implicate în geneza a cel puţin 1/3 din malformaţii. Cert este că la orice pacient cu anomalii congenitale trebuie făcută o evaluare atentă şi cât mai completă a cauzelor genetice, deoarece numai pe această bază se poate determina riscul genetic de recurenţă.

Conduita practică în anomaliile congenitale şi bolile genetice

Naşterea unui copil cu dismorfii/anomalii congenitale este pentru părinţi un şoc, o dramă. De aceea, medicul practician trebuie să dovedească multă compasiune, înţelegere şi disponibilitate; el trebuie să rezolve patru probleme: (1) ce are copilul? (diagnostic clinic); (2) din ce cauză (diagnostic etiologic); (3) ce se poate face pentru pacient şi care este prognosticul lui; (4) ce risc există în familie ca la o altă sarcină evenimentul să se repete. Elucidarea lor presupune un ansamblu de competenţe pe care unii medici pediatri nu le au. Prin prioritatea abordării patologiei malformative şi genetice ei sunt însă obligaţi să fie informaţi cu modul general de abordare al celor patru probleme, să le rezolve progresiv în limitele lor de competenţă şi să dirijeze cazurile corect spre alţi specialişti. Fără a diminua importanţa şi sarcinile „medicilor din prima linie" este necesară formarea unor specialişti şi a unor centre specializate de diagnostic care pot rezolva mai competent problemele de diagnostic şi sfat genetic.

Conduita diagnostică se particularizează la fiecare tip de anomalie congenitală sau boală genetică, dar credem că se pot aplica câteva reguli generale.

1. *Anamneza* (maternofetală, neonatală şi postnatală, familială) şi *examenul clinic* trebuie realizate metodic, minuţios şi complet. Se vor examina cu atenţie toate segmentele, regiunile şi organele, înregistrând orice dismorfie şi încercând obiectivarea unor semne (prin măsurători, fotografiere). Sunt necesare cunoaşterea perfectă a normalului şi variantelor sale, descrierea precisă a tuturor anomaliilor, minore sau majore, folosind o terminologie adecvată (semeiologie malformativă).

2. *Consultarea* altor specialişti („de organ") va preceda *investigaţiile* paraclinice (imagistice, biochimice, hormonale etc.) şi genetice (cromozomice, moleculare). În final se vor *sintetiza şi ordona informaţiile* şi rezultatele obţinute din diferite surse şi se vor analiza pentru a ajunge la un diagnostic corect şi complet. Acest lucru este deseori dificil, mai ales în cazul anomaliilor congenitale multiple, deoarece: există un număr mare de boli, anomalii şi sindroame malformative; greu de recunoscut; în aceste cazuri se va recurge la cărţi şi atlase, algoritmi şi chei de diagnostic, sisteme informatizate de ajutor de diagnostic (LDDB, POSSUM); fenotipul pacientului poate evolua în timp.

3. *Evaluarea datelor* impune luarea în discuţie a unor probleme:

- Semnele/anomaliile pacientului (inclusiv cele care privesc talia şi greutatea) au debut *prenatal* sau *postnatal*?

• Pacientul are *una sau mai multe* anomalii congenitale, *majore şi/sau minore?* Există un semn *evocator* pentru încadrarea într-o categorie de anomalii congenitale sau într-un sindrom plurimalformativ?

• Anomalia/anomaliile pacientului se încadrează în: *malformaţii, disrupţii, deformaţii sau displazii?*

• În cazul unor anomalii multiple se poate identifica o corelaţie între ele (anomalii primare sau secundare, localizate sau sistemice) sau un element patogenic comun (de exemplu, momentul embriologic în care s-au produs)?

• Există concomitent o tulburare importantă de creştere (hipostatură, asimetrie), afectare a SNC, visceromegalie, afectare scheletică sau senzorială?

• Anomalia poate avea un determinism genetic? În principiu, orice afecţiune care nu este câştigată ar putea fi genetică.

• Care sunt lucrurile certe şi care sunt probabile? Ce diagnostice diferenţiale se impun?

4. *Diagnosticul:* un diagnostic corect şi complet cere timp, nu trebuie să ne grăbim, chiar dacă părinţii sunt nerăbdători. În fond, puţine cazuri sunt urgenţe, iar diagnosticul nostru este o „sentinţă" pentru o boală cronică, de lungă durată. De aceea medicul trebuie să aibă opinii rezervate după examenul clinic, să explice părinţilor elementele cert anormale şi semnificaţia lor şi să-i îndemne la răbdare, pentru analiza completă a cazului. Destul de des *nu se poate pune un diagnostic specific.* Desigur că în aceste situaţii contează experienţa clinică, capacitatea de investigare şi nivelul de informare al medicului; dar, în cazul bolilor genetice intervin şi alte motivaţii, în primul rând expresivitatea variabilă a bolii la un anumit moment precum şi în timp. Urmărirea ulterioară a pacientului şi cunoaşterea cât mai completă a statusului familial se impun cu necesitate în aceste condiţii. Evaluarea diagnostică trebuie să se completeze cu evaluarea prognosticului, a capacităţilor de recuperare, precum şi a riscului genetic de recurenţă.

Comunicarea datelor este o etapă importantă pentru pacient (dacă are capacitatea adecvată de înţelegere) şi familia sa. Medicul trebuie să explice simplu dar clar ce are pacientul, natura genetică a bolii, evoluţia ei (istoria naturală), posibilităţile de recuperare şi eventual tratament. Deseori este nevoie de mai multe „şedinţe" şi este foarte bine ca datele să fie comunicate şi în scris. Problema riscului genetic de recurenţă şi a modalităţilor de reducere se va pune de regulă mai târziu.

Profilaxia şi tratamentul bolilor genetice

Prevenţia afecţiunilor determinate sau condiţionate genetic se poate realiza practic prin: screening genetic, sfat genetic şi diagnostic prenatal.

Screening-ul genetic. Există două programe de screening genetic pentru anumite *boli autozomal recesive:*

• *Programe pentru depistarea bolnavilor homozigoţi.* Se aplică unor afecţiuni care pot fi tratate eficace dacă sunt depistate precoce (de exemplu, neonatal), înainte de apariţia unor alterări ireversibile (fenilcetonuria, hipotiroidia, galactozemia, sicklemia ş.a.); se bazează pe teste specifice, ieftine şi necesită educaţia familiilor evoluate pentru a înţelege semnificaţia rezultatelor obţinute. Beneficiile pentru starea de sănătate a copilului afectat sunt importante, iar părinţii, informaţi asupra riscului de recurenţă, au opţiunea unui diagnostic prenatal.

• *Programe pentru depistarea heterozigoţilor* – indivizi sănătoşi, purtători ai genei mutante (Na), cu risc de a avea descendenţi cu o anumită afecţiune. Se practică în anumite regiuni sau grupuri populaţionale în care frecvenţa heterozigoţilor pentru anumite boli recesive este mare.

Pentru unele boli dominante care se manifestă clinic mai tardiv, în a treia – a patra decadă de viaţă, se poate practica un screening familial al persoanelor cu risc şi un diagnostic presimptomatic, folosind diferite metode, inclusiv testarea genetică moleculară pentru afecţiunile la care s-a identificat gena mutantă.

Sfatul genetic. Sfatul genetic este un act medical specific prin care bolnavul sau rudele sale cu risc sunt sfătuiţi asupra consecinţelor bolii (evoluţie, prognostic, posibilităţi terapeutice), a riscului de recurenţă şi a căilor prin care riscul poate fi prevenit sau redus (P. Harper). Sfatul genetic poate fi solicitat de:

• un cuplu care are deja un copil sau o rudă apropiată afectată; la această situaţie se adaugă: vârsta maternă ≥ 35 ani sau un grad de înrudire între soţi;

• un pacient sănătos cu risc genetic, fie premarital (rudă apropiată afectată sau consanguinitate),

fie presimptomatic (în cazul bolilor care debutează tardiv);

• un pacient bolnav care doreşte să cunoască riscul transmiterii afecţiunii sale la descendenţi.

Determinarea riscului de a avea un copil afectat implică în primul rând un *diagnostic clinic şi genetic precis!* De aceea, sunt necesare o examinare critică a datelor medicale existente şi/sau o evaluare suplimentară a persoanei/persoanelor afectate, dublate de o anamneză familială corectă şi riguroasă. Corectitudinea diagnosticului poate fi influenţată de fenomenul de heterogenitate genetică (cauze multiple pentru aceeaşi afecţiune) şi disponibilitatea unor teste biochimice (în cazul în care defectul primar al bolii este cunoscut) sau genetice (markeri moleculari sau cromozomici) care să stabilească genotipul bolnavilor. În funcţie de precizia diagnosticului şi de tipul de boală (monogenică, multifactorială sau cromozomică) se poate stabili riscul de recurenţă cu un grad de certitudine ce variază de la o estimare relativă până la aproape certă.

Comunicarea riscului genetic este o operaţiune importantă şi complexă, deoarece trebuie să fie însoţită de date complementare privind prognosticul şi tratamentul bolii, precum şi posibilităţile de diagnostic prenatal. Informaţiile vor fi prezentate clar, la nivelul de înţelegere al consultanţilor, ţinând cont de impactul emoţional al datelor şi starea psihologică a persoanelor. Este util, adesea necesar, ca rezultatele şi concluziile să fie scrise, iar discuţia lor să fie reluată cu ocazia unei alte întâlniri de către medicul genetician şi evident de către medicul de familie, care trebuie informat complet asupra problemei analizate. Deşi sfatul genetic este un act medical specializat care este bine să fie realizat în primă instanţă de către un genetician, considerăm că toţi medicii, şi în special pediatrii, trebuie să fie familiarizaţi cu principiile geneticii medicale şi utilizării lor pentru sfatul pacienţilor sau familiilor cu risc.

Opţiuni după sfatul genetic. Cuplurile care au solicitat un sfat genetic au mai multe opţiuni ulterioare, care depind în special de mărimea riscului şi tipul de boală.

• Considerând riscul acceptabil, ei acţionează obişnuit, fără nici o monitorizare ulterioară.

• În situaţiile în care părinţii apreciază că riscul de recurenţă este prea mare, ei pot decide *să nu mai aibă un alt copil,* folosind mijloace *anticoncepţionale,* şi eventual *să adopte* un copil.

• Dacă riscul de recurenţă este mare, dar părinţii îşi doresc un copil, o soluţie posibilă este *donarea de gameţi.* În funcţie de sexul părintelui afectat se va recurge la inseminare artificială sau la donarea de ovule.

• Dacă boala poate fi detectată prenatal, cuplul poate decide să aibă o nouă sarcină şi să recurgă la *diagnostic prenatal.*

Diagnosticul prenatal. Este indicat atunci când riscul de a avea un copil afectat este mai mare decât riscul procedurii. Alegerea metodei depinde în principal de afecţiunea pusă în discuţie. Măsurarea *alfa-fetoproteinei (AFP) în sângele matern* se utilizează pentru identificarea defectelor de tub neural (creşterea AFP) sau aneuploidiile fetale (scăderea AFP). Triplul test efectuat pe sânge matern – AFP+ gonadotropina corionică umană + estrogeni liberi – permite detecţia a circa 70% din feţii cu sindrom Down. *Ultrasonografia* se foloseşte pentru determinarea vârstei fetale, estimarea creşterii fetale şi evidenţierea unor anomalii morfologice fetale precum şi pentru *recoltarea de celule fetale* prin biopsie de vilozităţi coriale (săptămânile 10-12), prin amniocenteză (săptămânile 14-16), sânge din cordon sau biopsie fetală (piele). Riscul de avort al manevrelor invazive variază între 0,5% şi 2-4%, în funcţie de procedură şi experienţă. *Analiza celulelor fetale* permite evidenţierea unor anomalii cromozomice sau unor defecte biochimice şi moleculare, caracteristice unor boli monogenice.

Diagnosticul prenatal cunoaşte o mare aplicabilitate şi noi metode sunt în curs de dezvoltare: recoltarea şi analiza de celule fetale din circulaţia maternă sau diagnosticul preimplantator (după fecundare in vitro).

Tratamentul bolilor genetice. Necesită: diagnostic precis, implicit la nivel molecular; înţelegerea biochimiei anormale sau fiziopatologiei metabolice a bolii; intervenţie precoce, înaintea producerii unei alterări tisulare ireversibile. În funcţie de nivelul patogenic la care acţionează un procedeu terapeutic, se deosebesc patru categorii de tratament al bolilor genetice.

Terapia simptomatică se adresează simptomelor/manifestărilor bolii la nivel de organ sau organism. În această categorie se includ: restricţia dietetică a unor substanţe nutritive ce nu pot fi metabolizate (fenilalanină în fenilcetonurie, galactoză în galactozemie etc.), administrarea unor medicamente (exem-

plu, antihipertensive la pacienţii cu HTA secundară; anticonvulsivante în bolile neurodegenerative; glucocorticoizi în hiperplazia congenitală de suprarenală etc.), intervenţii chirurgicale la pacienţii cu malformaţii congenitale, boli osoase, tumori sau transplante de ţesuturi sau organe.

Terapia de înlocuire se face prin administrarea *proteinelor* care nu pot fi produse de genele mutante: proteine sanguine, hormoni, enzime. Problema esenţială în aceste cazuri este evitarea inactivării sau imunogenităţii acestor proteine terapeutice.

Terapia patogenică vizează modificarea specifică (blocarea) expresiei genelor folosind inhibitori ai factorilor de transcripţie sau molecule antisens (anti-ADN, anti-ARNm); se poate utiliza mai ales în neoplazii sau viroze.

Terapia genică constă în introducerea în celulele somatice ale pacientului a unei gene funcţionale normale, pentru a înlocui sau suplimenta activitatea unei gene mutante. Se folosesc două metode: administrarea genei in vivo cu ajutorul unor vectori virali modificaţi, deci inofensivi, sau cu ajutorul lipozomilor; autografa de celule somatice modificate ex vivo (prin introducerea genei normale). Primele trialuri de validare a terapiei genice au început în 1990 şi se adresează atât unor boli monogenice, cât şi unor neoplazii sau infecţii cu genomuri exogene. Ele au demonstrat că terapia genică poate deveni, în viitorul apropiat, o metodă eficace de tratament.

Bibliografie

BEAUDET A.L.: Genetics and disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. a 14-a. McGraw-Hill Inc, New York, 1998, p. 365-408.

MUELLER R.F., YOUNG I.D.: Emery's Elements of Medical Genetics. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995.

RIMOIN D.L., CONNOR J.M., PYERITZ R.E.: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, ed. a 3-a. Churchill Livingstone, New York, 1996.

SAUDUBRAY J.-M.: Génétique et maladies héréditaires du métabolisme. In Godeau, Herson, Piette (eds.): Traité de Médecine, ed. a 3-a. Flammarion, Paris, 1996, p. 1496-1580.

SCHAPIRO L.J.: Human Genetics. In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 13-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1996, p. 299-320.

SCHROEDER H.W.: Principles de Génétique Humaine. In Bennet, Plum (eds.): Traité de Médecine Interne, ed. a 20-a. Flammarion, Paris, 1997, p. 134-163.

STRACHAN T., READ A.P.: Human Molecular Genetics. Bios, Oxford, 1996.

THOMPSON M., MCINNES R.R., WILLARD H.F.: Genetics in Medicine, ed. a 5-a. W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1991.

Partea a II-a. BOLI GENETICE DE METABOLISM

Paula Grigorescu-Sido

Bolile genetice de metabolism sunt boli monogenice de o extrem de mare diversitate. Descifrarea patogenezei lor este jalonată de o serie de momente de referinţă: conceptul „eroare înnăscută de metabolism" (Garrod, 1908); conceptul „o genă – o enzimă" (Beadle şi Tatum, 1945), modificat ulterior, pentru a include şi consecinţele asupra altor proteine (hormoni, receptori, proteine transportoare, imunoglobuline, factori de coagulare sau structurale), sub forma: „un cistron – un polipeptid"; conceptul de boală moleculară (Pauling şi Ingram, 1949) şi, în sfârşit, etapa actuală, în care a devenit posibilă localizarea a tot mai multe mutaţii, responsabile de aceste boli, cu întocmirea hărţii genomului uman.

Frecvenţa acestor boli este diferită: importantă pentru unele (1/500 pentru hipercolesterolemie), mică pentru altele (1/200 000 pentru boala Gaucher), împreună însă pot ajunge la ≤ 1% din bolile manifeste sub vârsta de 25 ani. Observaţia asupra cazuisticii din Ambulatoriul de Patologie Genetică al Clinicii Pediatrie I din Cluj arată o pondere de 43,4% a bolilor genetice de metabolism, ocupând locul al doilea după bolile multifactoriale, genetic condiţionate (54,8%) şi fiind urmate de bolile cromozomiale (4,8%).

BOLI GENETICE ALE METABOLISMULUI AMINOACIZILOR

Cele mai cunoscute sunt bolile genetice de metabolism ale următorilor aminoacizi: fenilalanina (fenilcetonuria, hiperfenilalaninemiile); tirozina (tirozinemiile, albinismul, alcaptonuria); aminoacizii cu lanţ ramificat (boala urinelor cu miros de sirop de arţar); aminoacizii din ciclul ureei (hiperamoniemiile genetice); metionina (hipermetioninemii, homocistinuria); cistina/cisteina (deficitul de sulfit oxidază); triptofanul (boala Hartnup); glicina (hiperglicinemia necetogenă, sarcosinemia, hiperoxaluria şi oxaloza); prolina (hiperprolinemia tip I şi II, deficitul de prolidază, hiperhidroxiprolinemia); acidul glutamic (deficitul de glutation sintetază, anomalii în metabolismul acidului γ-aminobutiric); histidina (histidinemia); lizina (hiperlizinemiile); acidul aspartic (boala Canavan).

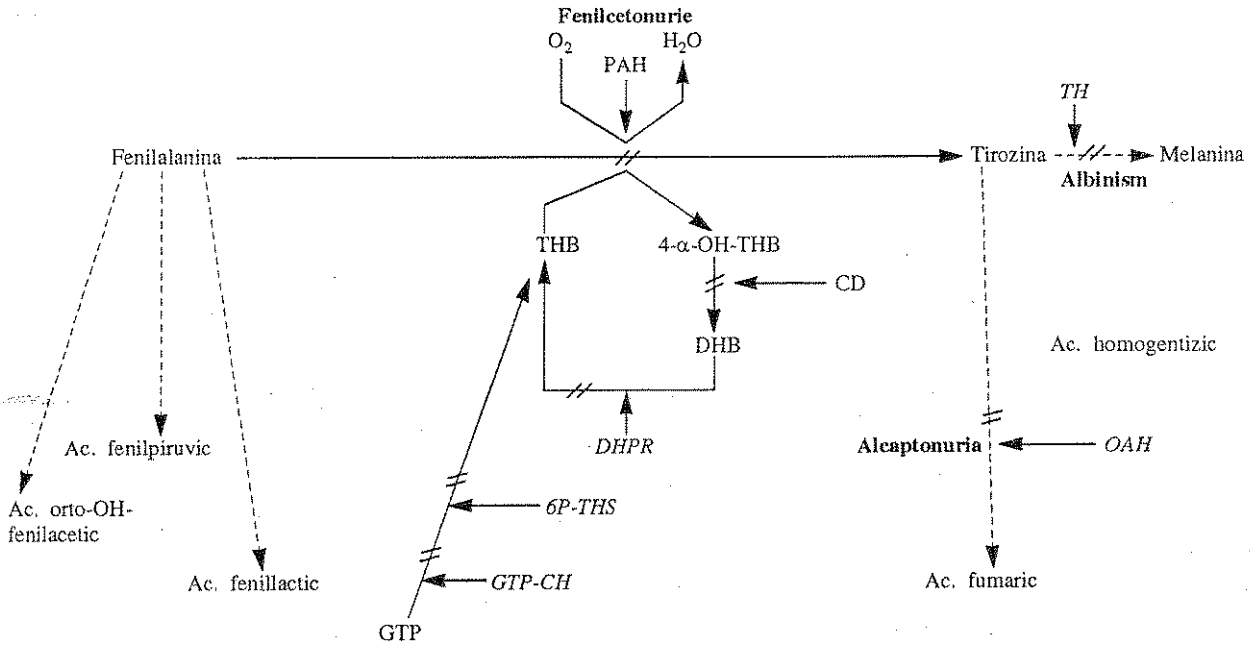
Fenilcetonuria

Fenilcetonuria (FC) se datorează deficitului de fenilalanin hidroxilază (FAH).

Incidenţa bolii este apreciată în Europa de Vest la 1/10 000 nou-născuţi, limitele extreme fiind de 1/2 600 (în Turcia) şi 1/143 000 (în Japonia). Studiile existente în ţara noastră indică o incidenţă ≤ 1/10 000.

Genetică: boală cu transmitere autozomal recesivă. Gena FAH este localizată pe cromozomul 12q22-q.24. Sunt descrise peste 100 mutaţii (în special în exonii 6-12), care determină fenilcetonuria, corelaţia genotip-fenotip explicând variabilitatea tabloului clinic la aceşti bolnavi. Cele mai frecvente mutaţii sunt: R261Q; R408W (mai ales în Europa de Est); M_1V; Y414C etc.

Patogeneză: blocul metabolic realizat prin deficitul de PAH determină acumularea fenilalaninei (FA) şi a unor metaboliţi ai acesteia, produşi pe o cale alternativă (acizii fenilpiruvic, fenillactic, ortohidroxifenilacetic) (fig. 21.10), a căror eliminare urinară sub formă de cetone a dat denumirea bolii. Această acumulare este responsabilă de suferinţa neurolo-



PAH = fenilalanin hidroxilaza
TH = tirozin hidroxilaza
CD = carbinolamin dehidrataza

DHPR = dihidropteridin reductaza
GTP-CH = GTP-ciclohidrolaza
6P-THS = 6-piruvat-tetrahidropteridin sintetaza
OAH = oxidaza acidului homogentizic

Fig. 21.10 – Metabolismul fenilalaninei.

gică, fără ca mecanismul intim să fie cunoscut. FA în exces inhibă tirozin hidroxilaza, explicând pigmentaţia redusă a bolnavilor.

Tabloul clinic constă în triada: suferinţă neuropsihică, retard somatic şi pigmentaţie redusă, triadă la care se mai pot adăuga: mirosul particular al urinei („de şoarece", „de hambar") şi o dermatită cronică descuamativă. Suferinţa neuropsihică se manifestă prin: retard mental (IQ:35-60, în medie 40); uneori autism; sindrom convulsiv; hipertonie, spasticitate; lipsa controlului sfincterian; iritabilitate, hiperactivitate, ROT vii, mişcări stereotipe; limbaj foarte redus, ecolalie. Retardul de dezvoltare somatică (staturoponderală) este marcat. Hipopigmentaţia (tegumente albe, păr blond, ochi albaştri), descrisă în forma clasică, este variabilă la diferiţi pacienţi. Nounăscutul este indemn din punct de vedere clinic, cu excepţia pigmentaţiei reduse. Tabloul clinic se constituie în timp, primele semne apărând, de obicei, după primul trimestru de viaţă.

Diagnosticul de certitudine se stabileşte pe baza următoarelor criterii: 1) FA plasmatică > 20 mg/dl; 2) eliminare urinară crescută de acid fenilpiruvic şi ortohidroxifenilacetic; 3) tirozină plasmatică normală; 4) valoare normală a tetrahidrobiopterinei. Este important ca diagnosticul să se precizeze la nou-născut, înaintea apariţiei semnelor clinice, deoarece dieta restrictivă în FA previne instalarea acestora şi asigură o dezvoltare somatică şi neuropsihică normală. În acest scop, în majoritatea ţărilor se efectuează screening-ul bolii, în maternităţi, după primele 3 zile de viaţă (interval în care copilul a primit FA, prin alimentaţia lactată), prin testul Güthrie (bazat pe inhibiţia creşterii coloniilor de bacil subtilis de către FA din sânge); testul pozitiv impune evaluarea completă a pacientului, pentru precizarea diagnosticului. În România, depistarea FC la nou-născuţi s-a efectuat sporadic şi numai în unele zone ale ţării, în prezent, încercându-se introducerea screening-ului generalizat.

Diagnosticul diferenţial trebuie să excludă alte cauze de hiperfenilalaninemie la nou-născut (vezi în continuare) sau – în cazul nedorit, al unui diagnostic tardiv stabilit: alte cauze de encefalopatie cu

spasticitate, sindrom convulsiv şi retard mental şi alte cauze de retard somatic.

Tratamentul este dietetic, având ca obiectiv reducerea aportului de FA la minimum necesar pentru asigurarea dezvoltării organismului (60-90 mg/kg pentru sugar şi 20 mg/kg după vârsta de 1 an). Având în vedere faptul că există o mare variabilitate a severităţii FC, dieta trebuie adaptată individual, în aşa fel, încât FA plasmatică să se menţină la valori între 2-10 mg/dl (preferabil < 6 mg/dl). Momentul iniţierii este cât mai precoce, în prima lună de viaţă, cel mai târziu în primul trimestru, iar durata este indefinită.

Dieta se bazează – la sugarul mic – pe preparate comerciale speciale (Lofenolac, Aponti PKU, Minafen), la care, în momentul reducerii FA plasmatice sub 10 mg/dl, se adaugă o cantitate mică de lapte, suficientă pentru aportul zilnic necesar. La copil, se utilizează alimente cu conţinut redus sau absent de FA (mere, lămâi, morcovi, roşii, amidon, orez, zahăr, ulei vegetal, cantităţi mici de lapte). Obţinerea complianţei pacientului şi a familiei la dieta vegetariană, hipoproteică, restrictivă, impune colaborarea între medic, nutriţionist şi psiholog.

Prognosticul în condiţii de dietă este bun. Femeile cu FC pot da naştere însă unor copii cu retard mental şi microcefalie (encefalopatia fenilpiruvică), dacă prezintă valori înalte ale FA plasmatice. Se recomandă, de aceea, ca înainte şi în cursul sarcinii, dieta să fie strict supravegheată, în aşa fel încât FA plasmatică să fie < 10 mg/dl (preferabil < 6 mg/dl).

Profilaxia primară se realizează prin sfat genetic în familiile cu risc (genitori heterozigoţi). Acesta poate fi formulat în baza riscului de recurenţă a bolii la descendenţi (1/4) sau – mai exact – în baza diagnosticului prenatal, în aceste familii.

Hiperfenilalaninemii

Hiperfenilalaninemiile – de care trebuie diferenţiată FC – pot fi: 1) secundare unor deficite enzimatice în metabolismul biopterinei; 2) tranzitorii; 3) benigne.

Hiperfenilalaninemii secundare

Hiperfenilalaninemiile secundare unor deficite în metabolismul biopterinei (2% dintre hiperalaninemii) sunt prezentate în tabelul 21.I. Tetrahidrobiopterina are rol de cofactor pentru PAH. Reducerea sintezei sale (prin deficitul celor două enzime implicate în acest proces: 6P-THS sau GTP-CH) sau reducerea ritmului de reciclare (prin deficit al DHPR) – fig. 21.10. – împiedică acţiunea PAH (enzimă cu structură şi funcţie – în acest caz – normală), ducând la acumularea FA. Tetrahidrobiopterina este un cofactor esenţial pentru încă două enzime: tirozin şi triptofan hidroxilaza. Reducerea activităţii acestora va duce la reducerea sintezei de neurotransmiţători (dopamină şi serotonină), fapt care determină suferinţă neurologică, retard mental (greu de diferenţiat de tabloul clinic al FC) şi deces. Caracteristic din punct de vedere clinic este că suferinţa acestor copii, diagnosticaţi iniţial ca având FC şi primind o dietă restrictivă în FA (cu normalizarea FA plasmatice), evoluează progresiv, cu constituirea suferinţei neurologice severe.

TABELUL 21.I

HIPERFENILALANINEMII SECUNDARE UNOR ANOMALII ÎN METABOLISMUL BIOPTERINEI

Anomalia metabolică	*Enzima deficitară*					*Detectare heterozigoţi*	*Diagnostic prenatal*
	Nume	*Localizarea genei*	*Mecanism de transmitere*	*Incidenţă printre anomaliile biopterinei*	*Dozare în*		
Deficit de sinteză a biopterinei	2-6 piruvoil-TH pteridin sintetaza	11q22-q23	AR	>50%	Hematii	Da	Da
	GTP-ciclohidrolaza	14q.22	AR	Foarte rară	Limfocite în cultură	Da	Da
Deficit de reciclare a tetrahidrobiopterinei	Carbinolamin dehidrataza			Foarte rară			
	Dihidropteridin reductaza (DHPR)	4p15.3	AR	< 50%	Leucocite Fibroblaşti	Da	Da

Diagnosticul anomaliilor în metabolismul biopterinei se precizează prin testul de încărcare cu tetrahidrobiopterină (2-10 mg/kg), care, în acest caz, normalizează FA plasmatică în decurs de 4-6 ore.

Diagnosticul diferenţial între diferitele deficite enzimatice se stabileşte pe baza determinării activităţii enzimatice (când este posibil) sau prin dozarea diferitelor tipuri de pterine urinare.

Tratamentul apelează la: dietă săracă în FA (cel puţin în primii 2 ani de viaţă), întrucât excesul de FA inhibă sinteza neurotransmiţătorilor; precursori ai substanţelor neurotransmiţătoare: L-Dopa (10-12 mg/kg/zi); 5-hidroxitriptofan (8-10 mg/kg/zi); carbidopa (1 mg/kg/zi); substituţie cu biopterină (doze până la 20-40 mg/kg/zi) şi acid folinic 12,5 mg/zi la cei cu deficit de DHPR (care prezintă un deficit secundar de acid folic, cu anemie macro-megaloblastică).

Prognosticul este bun în condiţiile terapiei instituite în primul trimestru de viaţă. Profilaxia este posibilă prin diagnostic prenatal.

Hiperfenilalaninemia tranzitorie

Se constată la nou-născut în: a) tirozinemia neonatală tranzitorie sau b) în cazul alimentaţiei artificiale cu un preparat de lapte cu conţinut crescut în proteine (în condiţiile unei posibile „imaturităţi" tranzitorii a PAH la această vârstă); alimentaţia cu un preparat de lapte praf „adaptat" normalizează valorile FA plasmatice; acidul fenilpiruvic nu are valori crescute.

Hiperfenilalaninemia benignă

Survine la pacienţii cu un deficit parţial de PAH (activitate de 1-35% din cea fiziologică). FA plasmatică are valori < 20 mg/dl (10-20) şi nu se produce acid fenilpiruvic. Unii copii se dezvoltă normal fără restricţie dietetică, alţii necesită dietă (mai puţin restrictivă ca în FC). Trebuie exclus un deficit de tetrahidrobiopterină.

Tirozinemii

Tirozina este un aminoacid esenţial pentru sinteza proteinelor, a hormonilor tiroidieni, melaninei, neurotransmiţătorilor; aproximativ 50% provine din FA. Tulburările de metabolism ale tirozinei care determină hipertirozinemie sunt prezentate în tabelul 21.II şi fig. 21.11.

Tirozinemia neonatală (tranzitorie)

Este prezentă la 30% dintre prematuri şi 10% din nou-născuţii la termen şi se explică prin: imaturitatea enzimatică (p-OH-fenilpiruvic-acid dioxigenaza); alimentaţia cu > 3 g proteine/kg/zi şi deficitul de acid ascorbic, necesar pentru stabilitatea enzimei. Nou-născuţii sunt asimptomatici. Este posibil totuşi ca valori ale tirozinemiei > 1 mM să determine un retard mental uşor. Tratamentul constă în: reducerea aportului proteic la 2 g/kg/zi şi aport de acid ascorbic 100 mg/zi.

Tirozinemia tip I (hepatorenală)

Este o boală foarte rară, cu excepţia populaţiei canadiene de origine franceză din Quebec, la care incidenţa ajunge la 1/1846.

Deficitul de fumarilacetoacetic-acid hidroxilază (vezi tabelul 21.II, fig. 21.11) determină blocarea metabolizării acidului fumarilacetoacetic cu creşterea

TABELUL 21.II

HIPERTIROZINEMIILE

Boli	*Enzima deficitară*			*Profilaxie*	
	Nume	*Localizarea genei*	*Transmitere*	*Depistare heterozigoţi*	*Diagnostic prenatal*
Tirozinemia tip I (hepatorenală)	Fumarilacetoacetic-acid hidroxilaza	15q23-q25	AR	Posibil	Posibil
Tirozinemia tip II (oculocutanată)	Tirozin aminotransferaza	16q22.1-q22.3	AR	Posibil	Posibil
Hawkinsinuria	p-OH-fenilpiruvic-acid dioxigenaza	?	AD	Posibil	?
Tirozinemia neonatală (tranzitorie)	p-OH-fenilpiruvic-acid dioxigenaza	Nongenetică	–	–	–

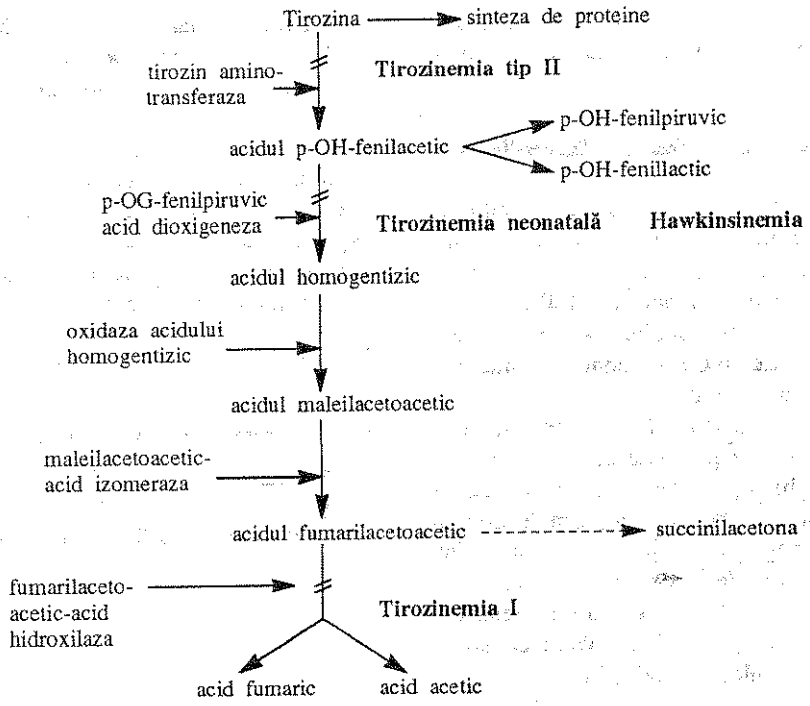


Fig. 21.11 – Metabolismul tirozinei.

succinilacetonei (produs toxic, considerat responsabil de suferinţa neurologică, hepatică şi renală) şi, de asemenea, a tirozinei.

Tabloul clinic în *forma acută (infantilă)* debutează în primele şase luni de viaţă. Copiii sunt iritabili, nu cresc în greutate, prezintă diaree, vărsături, febră şi un miros caracteristic de „varză fiartă". Tabloul clinic este dominat de insuficienţa hepatică (hepatomegalie, icter, sindrom hemoragipar), cu evoluţie severă şi prognostic, de cele mai multe ori, infaust, înainte de vârsta de 2 ani.

În *forma cronică,* se constată: hepatopatie cu evoluţie spre ciroză hepatică şi, posibil, hepatocarcinom; tubulopatie cu acidoză tubulară renală, pierderi urinare de aminoacizi şi fosfor – conducând la instalarea rahitismului hipofosfatemic; suferinţă neurologică, manifestă prin retard motor şi mental şi prin episoade paroxistice dureroase (declanşate, de obicei, de infecţii minore), constând în: iritabilitate, poziţie în hiperextensie, dureri, manifestări asemănate cu cele din atacul de porfirie. Unii pacienţi prezintă pareze sau paralizii, inclusiv ale muşchilor respiratori, necesitând suport ventilator.

Examinările de laborator arată: hiperbilirubinemie mixtă, valori crescute ale transaminazelor serice şi ale α-fetoproteinei; aminoacidurie generalizată; leziuni hepatice de hepatită cronică activă sau ciroză hepatică (PBH – puncţie biopsie hepatică). Examinările specifice includ: creştere moderată a concentraţiei plasmatice a tirozinei (a metioninei şi a altor aminoacizi); prezenţa succinilacetonei în ser şi urină („marca" diagnostică) şi deficit de fumarilacetoacetic-acid hidroxilază (în ţesutul hepatic sau fibroblaşti în cultură).

Tratamentul cel mai eficient rămâne transplantul hepatic, mai ales dacă este făcut în stadiile iniţiale ale bolii. Restricţia dietetică în fenilalanină şi tirozină (500 mg/zi la sugar; 700-900 mg la copil) ameliorează tabloul clinic, dar nu împiedică evoluţia bolii. În ultimii ani, s-a introdus NTBC – 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexandion (0,6-1,2 mg/kg corp/zi), preparat care inhibă p-OH-fenilpiruvic-acid dioxigenaza, blocând a doua treaptă în metabolismul tirozinei şi reducând astfel cantitatea de acid fumarilacetoacetic (substratul enzimei deficitare). Eficienţa terapiei este evidentă din punct de vedere clinic şi prin scăderea excreţiei urinare de succinilacetonă. Întrucât NTBC creşte tirozinemia, cu riscul apariţiei simptomelor oculare şi cutanate (ca în tirozinemia tip II), se asociază cu dietă restrictivă în

tirozină şi FA, pentru a menţine tirozinemia ≤ 400-500 μM. Rezultatele sunt apreciate ca încurajatoare.

Tirozinemia tip II (oculocutanată) (sindromul Richner-Hanhart)

Este o boală foarte rară, cauzată de deficitul de tirozin aminotransferază, enzimă necesară pentru prima treaptă în degradarea tirozinei (vezi tabelul 21.II, fig. 21.11). Hipertirozinemia (400-500 μM) determină: leziuni cutanate, oculare şi retard mental (la 40% pacienţi). Leziunile cutanate constau din: bule (localizate la vârfurile degetelor şi pe eminenţele tenare), care se transformă în plăci hiperkeratozice dureroase, extinse pe toată suprafaţa palmoplantară; examenul histopatologic arată: hiperkeratoză, parakeratoză şi acanthosis. Simptomele oculare (fotofobie, durere, congestie conjunctivală) sunt date de depunerea cristalelor de tirozină în cornee.

Tratamentul este dietetic şi constă în restricţia aportului de fenilalanină şi tirozină, având ca obiectiv menţinerea tirozinemiei < 500 μM.

Hawkinsinuria

Boala, numită astfel după prima familie în care a fost descrisă, este foarte rară. Deficitul de 4-OH-fenilpiruvic-acid dioxigenază (vezi tabelul 21.II, fig. 21.11) este simptomatic numai la vârsta de sugar, debutul corelându-se cu introducerea unei diete bogate în proteine, odată cu ablactarea. Se constată: acidoză metabolică, cetoză, moderată hepatomegalie, curbă ponderală staţionară şi un miros specific („de pisică").

Tratamentul (necesar numai în primul an de viaţă) constă în restricţie dietetică de FA şi tirozină şi aport de vitamină C în doze mari (1 000 mg/24 ore) – cu rol în „stabilizarea" enzimei.

Boala urinelor cu miros de sirop de arţar

Patogeneză. Primele două etape în metabolizarea aminoacizilor cu lanţ ramificat (leucina, izoleucina, valina) se realizează: a) în citoplasmă, unde se transformă în α-cetoacizi şi b) respectiv în mitocondrii, unde α-cetoacizii sunt supuşi decarboxilării oxidative, pentru ca apoi să urmeze metabolizarea ulterioară, în mai multe etape în produşii finali (fig. 21.12). Pentru decarboxilare este necesar un complex enzimatic – dehidrogenaza α-cetoacizilor cu lanţ ramificat, format din 4 subunităţi ($E_{1\alpha}$, $E_{1\beta}$; E_2 şi E_3), având ca şi coenzimă – tiamin pirofosfatul; deficitul acestui complex enzimatic blochează procesul de decarboxilare, cu acumularea în organism a α-cetoacizilor cu lanţ ramificat, responsabilă de instalarea acidozei metabolice şi a cetozei severe (acidemie organică).

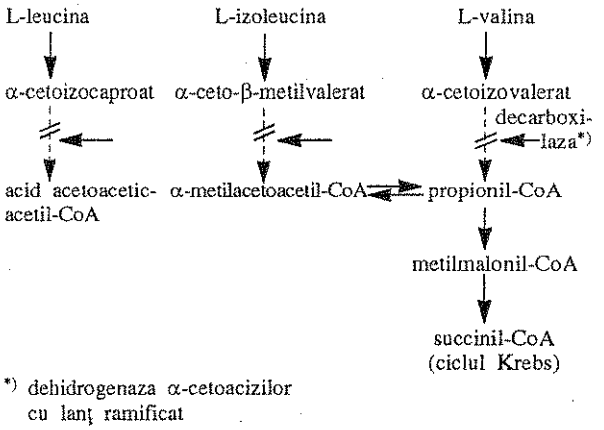


Fig. 21.12 – Metabolismul aminoacizilor cu lanţ ramificat.

Genetică. Cele 4 subunităţi ale enzimei se sintetizează sub controlul unor gene localizate pe cromozomi diferiţi: 19q13.2 (pentru $E_{1\alpha}$); 6p.21 (pentru $E_{1\beta}$); 1p31 (pentru E_2) şi 7q.31 (pentru E_3). Transmiterea bolii este autozomal recesivă.

Incidenţa. Este redusă (1/100 000 – 1/200 000).

Tablou clinic. Este variabil, permiţând descrierea mai multor forme clinice:

Forma clasică: debutează în prima săptămână de viaţă cu: inapetenţă, vărsături, evoluând în câteva zile spre letargie, comă, convulsii. Examenul fizic constată: hipertonie, rigiditate cu opistotonus, care alternează cu hipotonie, simptome adesea interpretate ca septicemie sau meningită. Urina, transpiraţia şi cerumenul au un miros particular „de sirop de arţar".

Examinări de laborator. Arată: acidoză metabolică severă, cetoză şi hipoglicemie. Leucina, izoleucina şi valina ca şi cetoacizii acestora au valori crescute în plasmă şi urină.

Tratament. În episoadele acute se adresează hipoglicemiei şi acidozei severe: aport caloric pa-

renteral suficient; alcalinizare, hidratare adecvată, dializă peritoneală. Tratamentul cronic este dietetic, utilizând preparate speciale, lipsite de aminoacizi cu lanţ ramificat (într-o primă etapă) şi cu o cantitate minimă, ulterior, aceştia fiind absolut necesari pentru nevoile în aminoacizi esenţiali ale organismelor.

Prognosticul este rezervat. În condiţii de stres (infecţii, intervenţii chirurgicale), pot surveni cetoacidoza gravă şi edemul cerebral, cu evoluţie infaustă. Pacienţii pot prezenta sechele neurologice sau retard mental, instalat după un episod acut.

Forme clinice. S-au mai descris: *forma intermitentă,* caracterizată prin episoade acute, care apar în condiţii de stres, şi *forma uşoară (intermediară),* cu acelaşi tablou clinic, la care se adaugă, ca şi simptome permanente: un retard mental uşor sau moderat şi mirosul caracteristic al urinei. Activitatea enzimei specifice este de 8-16% în forma intermitentă şi de 2-8% în cea intermediară. Unii pacienţi cu una din aceste două forme răspund la tratament cu tiamină în doze mici (10 mg/24 ore) sau foarte mari (200 mg/24 ore), răspunsul terapeutic fiind evident după cel puţin trei săptămâni de tratament (forma care răspunde la tiamină). O altă formă mai recent descrisă *asociază acidoza lactică;* este posibil ca aceşti bolnavi să prezinte un deficit de E_3, subunitate necesară pentru funcţia altor două dehidrogenaze: 2-cetoglutarat dehidrogenaza şi piruvat dehidrogenaza.

Prognostic. Este rezervat. Este posibil diagnosticul prenatal.

Boli genetice ale metabolismului aminoacizilor din ciclul ureei

Deficitele enzimatice (tabelul 21.III) în metabolismul acestor aminoacizi determină apariţia *hiperamoniemiei.* Acţiunea principală a amoniacului în exces pare a fi favorizarea afluxului de lichide în astrocite, cu instalarea edemului cerebral.

Formele severe de deficit enzimatic conduc la hiperamoniemie, instalată din perioada neonatală, pe plan clinic fiind prezente: greaţă, vărsături, inapetenţă, letargie, convulsii, comă şi exitus. În formele cu deficit parţial, simptomele apar mai târziu: retard mental, suferinţă neurologică cu episoade intermitente de hiperamoniemie simptomatică, provocate, de obicei, de infecţii (lipsa aportului caloric suficient declanşând gluconeogeneza şi hiperamoniemia).

Diagnosticul este confirmat prin dozarea amoniemiei, care este crescută, de obicei > 200 μM (valori normale: < 35 μM).

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu: infecţiile severe (septicemie, meningoencefalită) şi cu alte cauze metabolice de hiperamoniemie: acidemiile organice (care asociază însă acidoza): boli ale metabolismului lizinei (intoleranţa lizinurică la proteine; hiperlizinemia periodică cu hiperamoniemie); sindromul hiperornitinemie-hiperamoniemie-homocitrulinemie şi hiperamoniemia tranzitorie la nou-născut.

Tratament: *tratamentul episoadelor acute* include: a) reechilibrare hidroelectrolitică şi alimentaţie parenterală (glucoză 10%; lipide 1 g/kg/24 ore; aminoacizi esenţiali 0,25 g/kg/24 ore); b) administrarea de substanţe care leagă amoniacul favorizând eliminarea sa renală: benzoat de sodiu 250 mg/kg; fenilacetat de sodiu 250 mg/kg; arginină hidroclorid 200-800 mg/kg în soluţie 10% (administrate i.v., în soluţie de glucoză 10% – total 20 ml/kg, în decurs de 1-2 ore). Urmează perfuzie continuă, doza pe 24 ore fiind egală cu doza iniţială sau dublă (pentru primele două preparate). Arginina este eficientă pentru toate deficitele enzimatice, cu excepţia deficitului de arginază; în deficitul de ornitil-carbamil trans-

TABELUL 21.III

DEFICITE ENZIMATICE ÎN CICLUL UREEI

Denumirea bolii	*Enzima deficitată*			*Profilaxie*	
	Nume	*Localizarea genei pe cromozomul*	*Transmitere*	*Detectare heterozigoţi*	*Diagnostic prenatal*
Deficitul de acetilglutamat sintetază	Acetilglutamat sintetază	?	?	Nu	Nu
Deficitul de carbamil-fosfat sintetază	Carbamil-fosfat sintetază	7	AR	Nu	Da
Deficitul de ornitin transcarbamilază	Ornitin transcarbamilază	X	XR	Da	Da
Citrulinemia	Argininosuccinat sintetază	9	AR	Nu	Da
Arginin-succinic-aciduria	Argininosuccinat liază	12	AR	Da	Da
Hiperargininemia	Arginaza I	6	AR	Da	Da

ferază, este eficientă citrulina, 200 mg/kg/24 ore; în lipsa răspunsului favorabil, dializă peritoneală (care normalizează amoniemia în decurs de 48 ore) sau hemodializă; d) reducerea cantităţii de amoniac, formată în intestin, prin: aport proteic redus (0,5-1 g/kg/zi), pe sondă nazogastrică, dacă starea bolnavului s-a ameliorat; neomicină 50 mg/kg şi lactuloză pentru a inhiba flora intestinală amonio-formatoare.

Tratamentul cronic constă în: a) aport proteic redus (1-2 g/kg/24 ore); b) arginină 200-400 mg/kg/24 ore sau citrulină (200-400 mg/kg/24 ore) – în deficitul de ornitin-carbamil transferază; c) benzoat de sodiu: 250-500 mg/kg/24 ore; d) fenilacetat 250-500 mg/kg/24 ore (complianţă redusă la tratament, datorită mirosului neplăcut) şi e) carnitină, întrucât ultimele două substanţe induc un deficit de carnitină. Se evită stările catabolice care favorizează instalarea hiperamoniemiei.

BOLI GENETICE ALE METABOLISMULUI HIDRAŢILOR DE CARBON

Bolile genetice de metabolism ale hidraţilor de carbon includ: deficite dizaharidazice (deficitul de lactază; deficitul de sucrază – izomaltază); malabsorbţii specifice (malabsorbţia glucozei-galactozei); meliturii (fructozuria esenţială; pentosuria esenţială); boli ale metabolismului galactozei (deficitul de galactokinază; galactozemia; deficitul de uridin-difosfat galactozo-4-epimerază); boli ale metabolismului fructozei (intoleranţa ereditară la fructoză; deficitul de fructozo-1,6-difosfatază); glicogenoze; anomalii ale gluconeogenezei asociate cu acidoză lactică.

Deficitul de galactokinază

Deficitul de galactokinază (gena localizată pe cromozomul 17q24., transmitere autozomal recesivă) are o incidenţă diferită în diferite statistici: 1/40 000 – 1/250 000. Deficitul enzimatic blochează prima treaptă în metabolismul galactozei (vezi fig. 21.13), ducând la acumularea acesteia în organism şi metabolizarea pe o cale alternativă, din care rezultă acid galactonic şi galacticol şi a cărui depunere în cristalin generează cataractă precoce.

Diagnosticul este confirmat prin: valori crescute ale galactozemiei (în jur de 100 mg/dl); apariţia galactozuriei; c) valori crescute ale galacticolului şi acidului galactonic în sânge şi urină şi d) reducerea sau absenţa activităţii galactokinazei în hematii.

Tratamentul constă în excluderea din alimentaţie a lactozei (ca sursă de galactoză). Este posibilă profilaxia prin *diagnosticul prenatal,* gravidelor cu făt afectat recomandându-li-se aceleaşi restricţii dietetice.

Prognosticul este bun, dacă dieta se iniţiază cât mai curând postnatal. În acest scop, în multe ţări din lume, boala este cuprinsă în programele naţionale de sănătate pentru screening la nou-născuţi.

Galactozemia

Galactozemia se datorează deficitului de galactozo-1-fosfat-uridil transferază (G1PUT). Se transmite autozomal recesiv şi realizează o incidenţă de 1/60 000. Au fost identificate peste 30 mutaţii, cea mai frecventă fiind mutaţia nonsens Q 188 R, care determină absenţa activităţii enzimatice şi, ca atare, forma cea mai severă de boală.

Deficitul enzimatic duce la acumularea galactozo-1-fosfatului (fig. 21.13) (metabolit toxic pentru ficat, rinichi şi creier şi, în acelaşi timp, inhibitor al fosfoglucomutazei, împiedicând glicogenoliza şi determinând astfel hipoglicemie), ca şi a galacticolului (care se depune în cristalin). Se pare că agresiunea asupra organelor amintite începe prenatal, determinată de pasajul transplacentar al galactozei care nu a fost metabolizată de mama heterozigotă (cu activitate de aproximativ 50% a enzimei).

Tabloul clinic se instalează precoce, chiar în perioada neonatală, corelat fiind cu alimentaţia lactată. Sunt prezente simptome şi semne ale suferinţei: hepatice (vărsături, inapetenţă, icter, hepatomegalie); neurologice: convulsii (favorizate şi de hipoglicemie), iritabilitate, letargie; renale: aminoacidurie; cataractă. Curba ponderală este staţionară, lent ascendentă sau descendentă. Unii nou-născuţi prezintă septicemii cu E. coli.

În timp, se constituie: ciroza hepatică (macronodulară) şi un retard mental şi somatic important. S-a consemnat, de asemenea, la fetiţe pubertare şi postpubertare – amenoree (primară sau secundară), interpretată ca şi consecinţă a hipogonadismului primar, datorat acţiunii toxice a galactozei şi galactozo-1-fosfatului asupra ovarului.

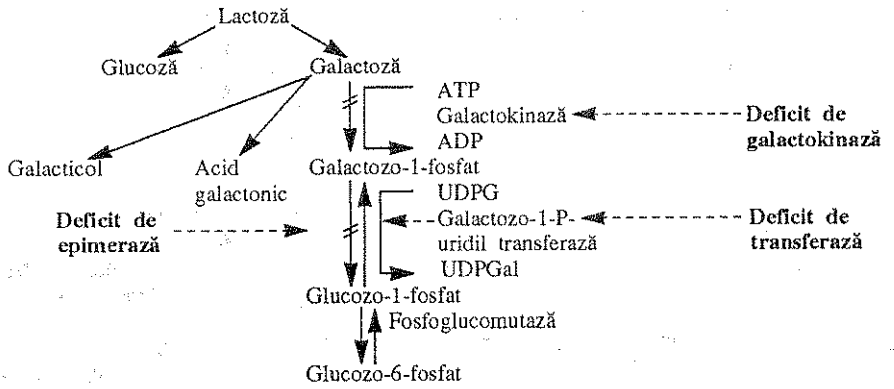


Fig. 21.13 – Metabolismul galactozei.

Examinările de laborator specifice arată: galactozurie (evidenţiată prin cromatografia hidraţilor de carbon); valori crescute ale concentraţiei serice a galactozei; galactozo-1-fosfatul crescut şi activitatea G1PUT redusă în hematii. Dată fiind toxicitatea galactozo-1-fosfatului pentru bolnavi, testele de încărcare (i.v., per oral) sunt contraindicate.

Tratamentul implică restricţia aportului de galactoză (lapte delactozat) şi tratament patogenetic şi simptomatic adecvat al episoadelor acute (tratamentul hipoglicemiei, al convulsiilor).

Prognosticul este variabil, unii pacienţi, chiar în condiţiile dietei corect aplicate, dezvoltând retard mental şi somatic sau/şi tulburări de vorbire.

Este posibil diagnosticul prenatal. În multe ţări, se practică screening-ul bolii la nou-născuţi prin dozarea galactozo-1-fosfatului în hematii.

Deficitul de uridin-difosfat galactozo-4-epimerază

Poate fi limitat la celulele sanguine (eritrocite, leucocite), situaţie în care rămâne asimptomatic, sau poate fi generalizat, cu creşterea galactozo-1-fosfatului şi tablou clinic identic cu cel al galactozemiei. Diferenţierea se face prin constatarea unei activităţi normale a G1PUT în hematii. Boala, foarte rară, se transmite autozomal recesiv.

Intoleranţa ereditară la fructoză

Survine cu o incidenţă de 1/20 000 şi este cauzată de deficitul de fructozo-1-fosfat-aldolază (aldolaza B). La nivelul genei enzimei, formată din 9 exoni şi localizată pe cromozomul 9q21.3-q22.2, s-au descris peste 10 mutaţii. Boala se transmite autozomal recesiv. Deficitul enzimatic, de obicei complet în ficat, determină acumularea de fructozo-1-fosfat (fig. 21.14) în hepatocite, cu două consecinţe: hepatopatie cronică, cu evoluţie spre ciroză hepatică, şi inhibiţia fosforilazei, cu reducerea sau blocarea glicogenolizei şi hipoglicemie severă.

Tabloul clinic debutează la vârste diferite, corelat cu momentul introducerii fructozei în alimentaţie (formule de lapte adaptat cu fructoză, diversificarea alimentaţiei), de cantitatea de fructoză primită şi de severitatea deficitului enzimatic. La sugar, ingestia de fructoză declanşează manifestări clinice asemănătoare celor din galactozemie: vărsături, icter, hepatomegalie (ca semne ale suferinţei hepatice); convulsii, obnubilare, apnee (determinate de hipoglicemie) şi aminoacidurie masivă, secundară acţiunii toxice a fructozo-1-fosfatului asupra celulelor tubilor renali proximali. La copil şi la adult, ingestia de fructoză este urmată de: vărsături, dureri abdominale şi hipoglicemie severă, cu paloare, transpiraţii sau chiar comă (simptome de gravitate maximă dacă fructoza este administrată i.v., în alimentaţia parenterală).

Examinările de laborator arată: fructozurie (confirmată cromatografic); hipoglicemie şi hipofosfatemie după testul de încărcare cu fructoză şi activitate enzimatică practic absentă în ţesutul hepatic sau în mucoasa intestinală. Acidul uric poate fi crescut, prin degradare accelerată a nucleotidelor purinice. Analiza ADN permite precizarea mutaţiei genice.

Tratamentul constă în excluderea fructozei din alimentaţie.

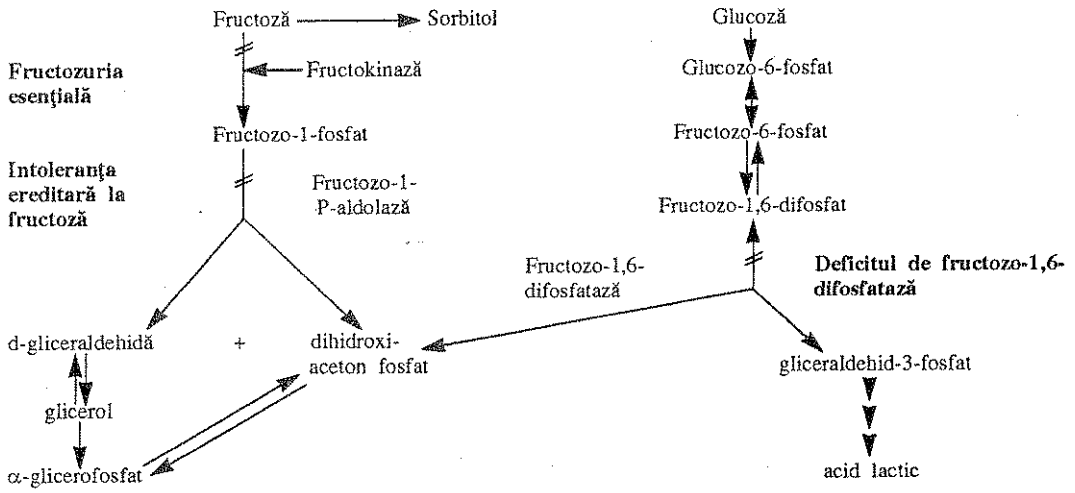


Fig. 21.14 – Metabolismul fructozei.

Prognosticul rămâne rezervat, deoarece la unii pacienţi există şi o metabolizare deficitară a fructozo-1,6-difosfatului (metabolit al glicolizei), cu efect toxic asupra hepatocitului, explicând evoluţia progresivă a hepatopatiei, deşi fructozo-1-fosfatul se menţine în limite normale, mulţumită dietei.

Profilaxia *primară* este posibilă prin diagnostic prenatal, în familiile „cu risc". Profilaxia *secundară* impune diagnosticul precoce al bolii (eventual prin screening neonatal) şi excluderea fructozei din alimentaţie.

Deficitul de fructozo-1,6-difosfatază

Fructozo-1,6-difosfataza (vezi fig. 21.14), una dintre cele patru enzime esenţiale pentru gluconeogeneză, prezintă activitate redusă sau practic absentă în celulele hepatice. Boala este foarte rar întâlnită; se transmite autozomal recesiv.

Tabloul clinic este declanşat de infecţii, de post prelungit (peste 10 ore), aport alimentar de fructoză (dar şi de glicerol sau alanină) – substanţe prohibite pentru teste de încărcare. Se constată: convulsii, obnubilare, comă, tahipnee, vărsături, şoc. Între episoadele acute, singurul semn al bolii este hepatomegalia. Evoluţia este severă, posibil fatală; la majoritatea pacienţilor, se constituie retardul psihomotor.

Examinări de laborator: în cursul episoadelor acute, se evidenţiază: hipoglicemie, cetoză (hipoglicemie cetogenă), acidoză metabolică decompensată (prin hiperlactacidemie), hiperalaninemie. În urină, se elimină în exces: lactat, piruvat, β-hidroxibutirat, α-cetoglutarat şi glicerol-3-fosfat. Ficatul prezintă steatoză şi depozite reduse de glicogen (1,5% faţă de valorile normale de 2-6% din greutatea sa). Administrarea de glucagon nu este urmată de creşterea glicemiei.

Tratamentul constă în excluderea din alimentaţie a fructozei.

Prognosticul este rezervat.

Glicogenoze

Sinteza glicogenului (principala formă de depozitare a hidraţilor de carbon) şi glicogenoliza sunt procese complexe, care depind de numeroase enzime şi factori de reglare (insulină, glucagon, epinefrină). Sediile principale pentru depozitarea glicogenului sunt ficatul (3-5 g/100 g) şi musculatura scheletică (1-1,5 g/100 g).

În absenţa aportului alimentar, homeostazia glicemică este menţinută graţie glicogenolizei. Deficitul diferitelor enzime necesare acestui proces (fig. 21.15) determină creşterea excesivă a cantităţii de glicogen depozitate în ficat şi/sau muşchi şi hipoglicemie (de regulă), realizând boli de stocaj (glicogenoze).

Testele de laborator esenţiale pentru diagnosticul acestora includ: teste de încărcare cu hidraţi de car-

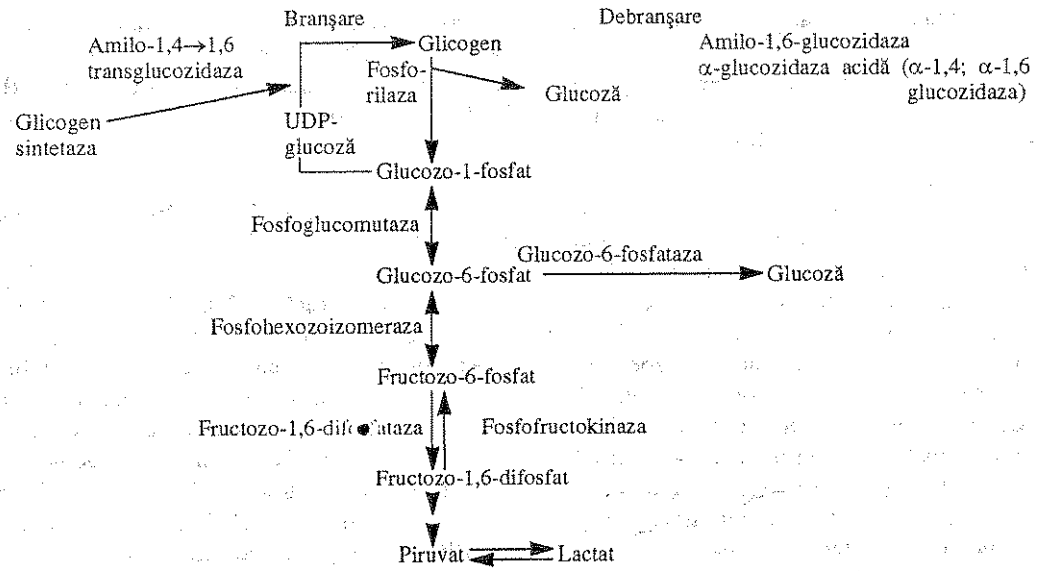


Fig. 21.15 – Metabolismul glicogenului.

bon; testul de toleranţă la glucagon; determinarea (calitativă sau cantitativă) a glicogenului în ficat şi/sau ţesut muscular; dozarea activităţii enzimelor deficitare şi analiza ADN, cu precizarea mutaţiilor existente.

Glicogenozele au fost clasificate iniţial numeric (de la I la XI), pentru ca, ulterior, pentru majoritatea lor să fie precizat deficitul enzimatic. Clasificarea, cea mai utilă pentru medicul clinician, este cea care grupează glicogenozele în funcţie de afectarea predominantă: hepatică; musculară; alte glicogenoze.

• *Glicogenoze hepatice*

Glicogenoze hepatice (sau primar hepatice) – cu hepatomegalie importantă – includ: tipul I (deficit de glucozo-6-fosfatază); tipul III (deficit de amilo-1,6-glucozidază); tipul IV (deficit de amilo-1,4 → 1,6-transglucozidază); tipul VI (deficit de fosforilază hepatică); tipul IX (deficit de fosforilaz-kinază hepatică) şi tipul X (deficit de kinază-3',5'-AMP-dependentă în ficat şi muşchi).

Glicogenoza tip I (deficitul de glucozo-6-fosfatază, boala von Gierke)

Este o boală rară (1/200 000) şi prima glicogenoză descrisă (1929). Gena enzimei deficitare este localizată pe cromozomul 17; se cunosc 16 mutaţii, mai frecvente la populaţia albă fiind mutaţiile R 83 C şi P 347 X. Se transmite autozomal recesiv. Glucozo-6-fosfataza aparţine unui complex enzimatic, format din: proteina enzimă; proteina stabilizatoare (IaSP) şi trei proteine transportoare (T_1, T_2 şi T_3), care transportă glucozo-6-fosfatul, fosfatul şi respectiv glucoza, prin membrana reticulului endoplasmatic din hepatocite şi celulele tubului renal proximal. În funcţie de substanţa deficitară, s-au descris patru subtipuri de boală: Ia; Ib; Ic şi IaSP, cu deficit al enzimei propriu-zise, al proteinei T_1, T_2 şi respectiv al celei stabilizatoare.

Patogeneză. Deficitul de glucozo-6-fosfatază (vezi fig. 21.15) determină: acumularea glicogenului în ficat şi rinichi, cu *hepatomegalie, nefromegalie* şi *hipoglicemie,* care inhibă secreţia de insulină şi o stimulează pe cea de glucagon şi, consecutiv, glicogenoliza; această stimulare nu creşte însă producţia de glucoză (dat fiind blocul metabolic), ci numai a unor metaboliţi, care determină în final exces de acid lactic şi piruvic, cu apariţia acidozei metabolice. Glucagonul stimulează, de asemenea, formarea de acid uric din ATP, cu apariţia litogenezei urice şi a gutei.

Tablou clinic. Debutul are loc în primul trimestru de viaţă, prin simptome (instalate dimineaţa sau după perioade scurte – 3-4 ore – de post) care tra-

duc hipoglicemia: iritabilitate, transpiraţii şi, mai rar, convulsii.

La examenul fizic, se constată: hepatomegalie (cu splenomegalie discretă sau absentă) şi nefromegalie; abdomenul este mărit de volum, musculatura hipotonă.

La copiii mai mari, este evident retardul somatic şi pubertar; se asociază nefrolitiaza (urică) sau nefrocalcinoza cu acidoză tubulară renală distală şi – la adult – glomeruloscleroză, asemănătoare celei din diabetul zaharat. Unii pacienţi prezintă: sindrom hemoragipar, xantoame cutanate, datorate hiperlipidemiei; fracturi pe fond de osteoporoză; suferinţă neurologică (secundară episoadelor repetate de hipoglicemie), tumori hepatice (adenoame, carcinoame) cu insuficienţă hepatică şi insuficienţă renală.

Examinări de laborator. Indică: hipoglicemie şi valori crescute ale acidului lactic (à jeun sau după perioade scurte de post); hiperlipoproteinemie (cu hipertrigliceridemie) şi hiperuricemie; testul cu glucagon i.v., cu epinefrină s.c. sau încărcarea (i.v. sau per oral) cu galactoză sau fructoză nu sunt urmate de creşterea glicemiei, ci de creşterea marcată a acidului lactic; steatoză, fibroză periportală şi depozite excesive de glicogen, situate, frecvent, intranuclear (PBH); activitate foarte redusă sau absentă a glucozo-6-fosfatazei (în ţesut hepatic biopsiat); mutaţia genică (analiza ADN).

Boala, diagnosticată pe baza criteriilor menţionate, trebuie diferenţiată de alte cauze de hepatomegalie, alte tipuri de glicogenoze şi de deficitul de fructozo-1,6-difosfatază.

Tratament. Are ca obiectiv menţinerea euglicemiei şi prevenirea dereglărilor homeostatice secundare hipoglicemiei. Se recomandă: dietă bogată în hidraţi de carbon (cu limitarea aportului de fructoză şi galactoză) şi hipolipidică; ritm frecvent al meselor, inclusiv în cursul nopţii – când se poate recurge la administrarea pe sondă nazogastrică de soluţii concentrate de glucoză sau preparate comerciale speciale cu conţinut crescut de hidraţi de carbon. Unii autori au obţinut rezultate bune prin suplimentarea dietei cu soluţie de amidon – nepreparat termic – 1,5-2 g/kg corp la 6 ore (la sugar, asociind, pentru facilitarea digestiei amidonului, enzime pancreatice). Hipertrigliceridemia beneficiază de suplimentarea dietei cu ulei de peşte, iar hiperuricemia – de alopurinol. Transplantul hepatic normalizează glicemia.

Prognostic. Este rezervat, mai ales la sugar şi copilul mic; ulterior, evoluţia este mai puţin severă. Dată fiind localizarea glucozo-6-fosfatazei (hepatică, renală), *diagnosticul prenatal* nu este posibil.

Glicogenoza tip III (deficitul de amilo-1,6-glucozidază, boala Cori)

Este o boală rară (1/200 000) – mai frecventă în Israel – cu transmitere autozomal recesivă.

Amilo-1,6-glucozidaza sau enzima „debranşantă" (gena localizată pe cromozomul 1p21) prezintă două activităţi: oligo-1,4-1,4-glucan transferaza şi amilo-1,6-glucozidaza. Deficitul enzimatic poate fi prezent: în ficat şi muşchi: tipul IIIA (75-85% din bolnavi); în ficat: tipul IIIB (15-20% pacienţi); în muşchi: tipul IIIC; în ficat şi muşchi lipsind numai transferaza: tipul IIID; ultimele două forme sunt foarte rare.

Deficitul de amilo-1,6-glucozidază blochează glicogenoliza în prima treaptă (vezi fig. 21.15), ducând la acumularea glicogenului în ficat şi alte ţesuturi (inclusiv în leucocite şi hematii). Gluconeogeneza şi un oarecare grad de glicogenoliză permit însă menţinerea euglicemiei în condiţiile lipsei de aport alimentar, neconstatându-se de obicei hipoglicemie.

Tablou clinic. Debutează la sugar, când apar hepatomegalia (şi eventual splenomegalia), distensia abdominală, hipotonia. Manifestările de hipoglicemie sunt rare şi modeste. În evoluţie, hepatomegalia se poate reduce, dar suferinţa hepatică poate evolua uneori spre ciroză. Este prezent, aproape totdeauna, un retard somatic moderat, iar la adolescent poate apărea suferinţa neurologică (prin acumulare de glicogen la nivelul axonilor şi celulelor Schwann); la cei cu deficit enzimatic muscular, există cardiomegalie, cu evoluţie spre insuficienţă cardiacă şi miopatie. Evoluţia bolii este lentă.

Examinări de laborator. Evidenţiază: creştere moderată a transaminazelor; creşterea activităţii fosfocreatin kinazei la cei cu deficit enzimatic la nivelul muşchilor scheletici sau miocardului; creşterea acidului uric seric după efort; absenţa creşterii glicemiei la testul cu glucagon (efectuat „à jeun") şi prezenţa acesteia (când testul este efectuat postalimentar); creşterea acidului lactic postalimentar sau după încărcare per orală cu glucoză, fructoză sau galactoză; conţinut hepatocitar crescut de glicogen

şi lipide, cu fibroză periportală moderată; absenţa activităţii amilo-1,6-glucozidazei în ficat şi/sau în muşchi sau în fibroblaştii în cultură.

Tratament. Tratamentul dietetic este cel prezentat pentru glicogenoza tip I, cu menţiunea că alimentaţia nocturnă trebuie să aibă şi un conţinut proteic important, pentru a preveni miopatia (secundară distrucţiei proteinelor musculare, cu mobilizare de aminoacizi în vederea gluconeogenezei).

Prognostic. Este apreciat ca favorabil. Diagnosticul prenatal este posibil prin determinarea enzimei atât în lichidul amniotic, cât şi în corionul vilozitar.

• *Glicogenoze musculare*

Glicogenozele musculare (sau primar musculare) sunt: tipul II (deficitul de α-glucozidază acidă); tipul V (deficitul fosforilazei musculare, boala Mc Ardle) şi tipul VII (deficitul de fosfofructokinază musculară, boala Tarui).

Glicogenoza tip II (deficitul de α-glucozidază acidă) – deficitul de maltază acidă

Enzima implicată este o enzimă lizozomală cu activitate de α-1,4- şi α-1,6-glucozidază care permite hidroliza glicogenului în glucoză („debranşant lizozomal al glicogenului"); gena se află pe cromozomul 17q21-q23 iar boala se transmite autozomal recesiv. Deficitul enzimatic duce la acumulare excesivă de glicogen în lizozomi.

Tablou clinic. Îmbracă două forme.

– **Glicogenoza tip IIa (forma generalizată, infantilă, boala Pompe)** debutează în primele luni de viaţă cu hipotonie şi retard psihomotor. Examenul fizic constată prezenţa cardiomegaliei. Uneori, musculatura scheletică poate avea o consistenţă mai fermă şi se poate asocia o uşoară hepatosplenomegalie. Pe prim plan se află suferinţa cardiacă (miocardiopatia), cu evoluţie spre insuficienţă cardiacă congestivă ireversibilă, decesul survenind la vârsta de 1-2 ani (vezi „Cardiomiopatia dilatativă").

– **Glicogenoza tip IIb (forma juvenilă tardivă sau adultă)** debutează în copilărie sau la adult prin slăbiciune musculară, hipotonie, oboseală la eforturi mici. Rareori se asociază hepatomegalia discretă.

Examinări de laborator. Evidenţiază: în tipul IIa: cardiomegalie, modificări ECG (hipertrofie ventriculară stângă, PR scurtat); depozite excesive de glicogen în toate organele examinate; prezenţa de vezicule intracelulare (aşa-zişii lizozomi „anormali" încărcaţi cu glicogen), asemănătoare celor din „I-cell disease" evidenţiate la examenul electronomicroscopic al ficatului, muşchilor, miocardului; activitate practic absentă a α-glucozidazei acide în toate organele (cu excepţia, uneori, a rinichiului).

În tipul IIb: transaminaze posibil uşor crescute, lizozomi, anomalii în biopsia cutanată (examinată electronooptic), absenţa sau reducerea activităţii α-glucozidazei acide în muşchi – dacă se testează la pH acid, valori apropiate de normal – dacă se testează la pH neutru.

Tratament. Tratamentul încercat până în prezent (α-glucozidază purificată, transplant medular) nu a fost eficient. Se recomandă dietă bogată în proteine, pentru a ameliora funcţia musculară.

Prognostic. Este fatal în tipul IIa, rezervat în tipul IIb (risc de insuficienţă respiratorie progresivă la adult).

Profilaxie. În familiile cu risc, profilaxia a devenit posibilă atât prin depistarea heterozigoţilor (dozarea enzimei în limfocite), cât şi prin diagnostic prenatal (prin examen electronomicroscopic care evidenţiază lizozomii „anormali" în celulele din corionul vilozitar biopsiat sau în cele amniotice).

• *Alte glicogenoze*

Glicogenoza tip VIII (hepatică şi cerebrală), cu suferinţă neurologică progresivă şi deficit enzimatic necunoscut.

Glicogenoza tip XI: glicogenoza hepatică cu sindrom Fanconi, rahitism hipofosfatemic şi retard somatic; deficitul enzimatic este, de asemenea, necunoscut.

Deficitul de glicogen sintetază (glicogenoza 0) nu este de fapt o tezaurizare a glicogenului. Deficitul enzimei (gena localizată 19q13.3) determină scăderea glicogenului hepatic şi hipoglicemie.

Tablou clinic. Este dat de hipoglicemia severă (iritabilitate, transpiraţii, convulsii), care se instalează după perioade de câteva ore de post şi de cetoză (dureri abdominale, vărsături). Convulsiile hipoglicemice recidivante determină retard mental.

Diagnostic diferenţial. Se face cu alte cauze de hipoglicemie cetogenă.

Tratament. Constă în administrarea frecventă de alimente, bogate în proteine.

Prognostic. La pacienţii diagnosticaţi precoce şi trataţi corespunzător este bun.

Anomalii ale gluconeogenezei asociate cu acidoză lactică

Menţinerea în limite fiziologice a glicemiei în absenţa aportului alimentar se realizează graţie glicogenolizei şi gluconeogenezei (surse: acidul lactic şi unii aminoacizi „gluconeogenici": alanina, acidul aspartic şi acidul glutamic). Enzimele implicate în gluconeogeneză sunt: glucozo-6-fosfataza; fructozo-1,6-difosfataza; piruvat kinaza; piruvat carboxilaza; complexul piruvat dehidrogenaza, fosfoenolpiruvat carboxikinaza, aminotransferaza. Deficitul fiecăreia dintre acestea conduce la instalarea hipoglicemiei şi a acidozei lactice, manifeste clinic prin: tulburări respiratorii (respiraţie Kussmaul), insuficienţă respiratorie, colaps, insuficienţă renală, comă. Pacienţii prezintă anorexie, hipotonie, hiporeflexie, retard psihomotor şi somatic. Primele două deficite enzimatice au fost prezentate (vezi subcapitolele: „Deficitul de fructozo-1,6-difosfatază" şi „Glicogenoza tip I").

Examinările de laborator arată: hipoglicemie, acidoză metabolică severă, prin hiperlactacidemie (valorile normale < 18 mg/dl), creşterea concentraţiei acidului piruvic (spre deosebire de acidoza lactică de altă etiologie – hipoxie, deficit de tiamină, în care acidul piruvic este normal).

Diagnosticul diferenţial se face pe baza dozării activităţii enzimei specifice. Deficitele enzimatice în gluconeogeneză trebuie diferenţiate de alte cauze de acidoză lactică: boala Leigh (encefalopatia necrozantă subacută), de etiologie neprecizată şi deficitul de carnitină (primar sau secundar), care răspunde prompt la tratamentul substitutiv cu carnitină 100-200 mg/kg corp/zi per oral, în 3-4 subdoze.

Tratamentul episoadelor acute vizează tratamentul hipoglicemiei şi al acidozei (cu THAM, care evită supraîncărcarea cu sodiu, secundară terapiei cu bicarbonat); vitamina B_6 şi biotina pentru deficitul de piruvat carboxilază; vitamina B_1 şi acid lipoic pentru deficitul de piruvat dehidrogenază.

Tratamentul cronic este specific diferitelor deficite enzimatice; unele dintre acestea, ca deficitul de piruvat dehidrogenază, impun o anumită dietă (săracă în hidraţi de carbon şi bogată în lipide).

TULBURĂRI DE METABOLISM ŞI TRANSPORT ALE LIPOPROTEINELOR (DISLIPOPROTEINEMII GENETICE)

Dislipoproteinemiile (DLP) genetice, definite prin concentraţie şi/sau compoziţie anormală, genetic condiţionată, a lipoproteinelor plasmatice (Lp), reprezintă unul dintre cei mai importanţi factori de risc pentru instalarea precoce a suferinţei cardiovasculare, în special a bolii coronariene.

Clasificarea clasică (Fredrickson), în baza tipului de Lp plasmatice cu valori modificate, se referă exclusiv la hiperlipoproteinemii (tabelul 21.IV).

TABELUL 21.IV

CLASIFICAREA HIPERLIPOPROTEINEMIILOR
(Fredrickson)

Tipuri de HLP	*Lipoproteine plasmatice cu valori crescute*			
	Chilomicroni	*LDL*	*VLDL*	*„resturi" de VLDL*
Tip I (a, b)	+			
Tip IIa		+		
Tip IIb		+	+	
Tip III	+			+
Tip IV			+	
Tip V	+		+	

Clasificarea actuală a DLP, bazată în mod esenţial pe tipul de defect metabolic, distinge:

Hiperlipoproteinemii:

a) Hipercolesterolemii genetice: hipercolesterolemia familială; hiperlipoproteinemia combinată familială; anomalia familială a apoproteinei B_{100}; hipercolesterolemia poligenică.

b) Sindroame cu chilomicronemie: deficitul de lipoprotein lipază; deficitul de apoproteină-C_{II}; hiperlipoproteinemia tip V.

c) Disbetalipoproteinemia tip III.

d) Xantomatoza cerebrotendinoasă.

e) Sitosterolemia.

f) Hiperlipoproteinemia (a).

Hipolipoproteinemii:

a) Deficitul de HDL: boala Tangier; anomalii ale genei apoproteinei A_I; deficitul familial de lecitin-colesterol aciltransferază (LCAT);

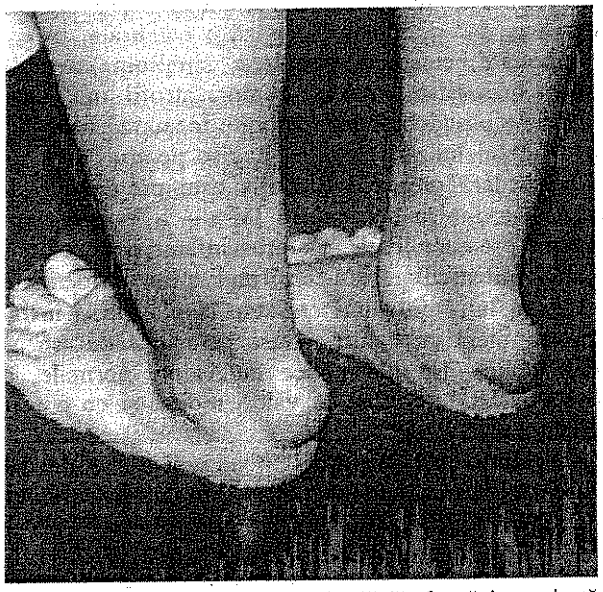
b) Deficitul de lipoproteine care conţin ApoB: A-β-lipoproteinemia; hipo-β-lipoproteinemia.

În cele ce urmează, sunt prezentate principalele dislipoproteinemii, cu debut clinic în copilărie.

ıercolesterolemia familială

Hipercolesterolemia familială (HF) (tip IIa – în ısificarea Fredrickson) se caracterizează prin ab-ıţa sau reducerea capacităţii de preluare din plas-i a LDL de către receptorii specifici, datorită unor leţii sau mutaţii punctiforme la nivelul genei aces-a, situată pe cromozomul 19q. Boala se trans-te autozomal dominant, pacienţii putând fi he-ozigoţi sau homozigoţi, fapt în funcţie de care rsta la debutul clinic, severitatea evoluţiei şi răs-nsul la tratament sunt diferite.

Forma homozigotă (1/1 000 000) se caracterizea-prin apariţia, în copilărie, de xantoame ale ten-anelor [tendonul lui Achile (fig. 21.16), la nivelul tului, gleznei, pe faţa dorsală a mâinii], ca şi de ntoame plane, gălbui, localizate interdigital sau la velul sediilor asupra cărora se exercită o presiune escută (genunchi, coate, fese). Leziunile de atero-leroză debutează precoce cu infarct miocardic şi oluţia probabil fatală sub vârsta de 30 ani. Dia-osticul este confirmat pe baza concentraţiei plasma-e foarte mari a colesterolului total (600-1 200 mg/), reprezentat predominant de LDL-colesterol.



g. 21.16 – Hipercolesterolemie familială, formă homozigotă (pacientă în vârstă de 9 ani).

Forma heterozigotă (1/500 în populaţia generală) ı este de obicei manifestă clinic la copil, sim-omele anterior menţionate (dar mai puţin severe şi inconstante) instalându-se la adult, cu boală coro-nariană la 30-40 ani şi posibil infarct miocardic înaintea vârstei de 60 ani.

Diagnosticul este confirmat pe baza valorilor crescute ale colesterolului total – CT – (> 250 mg/dl) şi ale LDL-colesterolului (> 200 mg/dl), pre-zente din a doua decadă de viaţă. Hipercolestero-lemia familială trebuie diferenţiată de: a) anomalia funcţională a apoproteinei B_{100} (gena localizată pe 2p, incidenţă 1/500), care determină reducerea le-gării LDL de receptorii specifici, cu consecinţe cli-nice şi bioumorale identice cu hipercolesterolemia familială, şi de b) hipercolesterolemia poligenică, entitate recent consemnată, mai puţin bine conturată şi cu defect genetic necunoscut.

Tratamentul vizează reducerea LDL-C sub 110 mg/dl sau cel puţin la 130 mg/dl. Prin dietă se poate obţine scăderea colesterolului cu 15%. Sunt contraindicate: lapte integral, smântână, frişcă, unt, brânzeturi grase, carne de porc, raci, raţă, gâscă, vită, peşte gras, conserve, mezeluri, viscere, moluşte; găl-benuş de ou; fasole uscată, mazăre, linte; smochine, curmale, alune, nuci, arahide, migdale; ciocolată, creme, îngheţată, foietaje. După vârsta de 10 ani şi numai dacă LDL-colesterolul, în condiţii de dietă strict respectată, se menţine la valori > 160 mg/dl, se indică cholestiramina (4 g/zi), cu creştere pro-gresivă până la maximum 16-24 g/zi la adolescent, în două subdoze. Reducerea absorbţiei vitaminelor liposolubile sub acest tratament impune monito-rizarea timpului de protrombină şi tratament sub-stitutiv.

În forma homozigotă, tratamentul menţionat nu este eficient. Se recurge la: by-pass ileal, shunt porto-cav sau transplant hepatic; în ultimul timp, se eva-luează cu rezultate promiţătoare terapia genică (in-tegrarea în hepatocit a genei normale pentru recep-torul LDL).

Prognosticul este rezervat. Riscul cardiovascular important motivează efectuarea screening-ului hiper-colesterolemiei la copil (după vârsta de 2 ani), cu următoarele indicaţii: copii cu antecedente familiale pozitive (bunici sau părinţi) pentru boli cardiovas-culare instalate precoce (< 55 ani): ateroscleroză co-ronariană, angină pectorală, infarct miocardic, stop cardiac, boli cerebrovasculare sau boli vasculare pe-riferice; copii ai căror părinţi prezintă hipercoleste-rolemie cunoscută (CT > 240 mg/dl); copii cu ante-cedente familiale pozitive pentru alţi factori de risc

cardiovascular (HTA, diabet zaharat, obezitate) şi copii din zone geografice cu incidenţă crescută a bolii coronariene, probabil amorsată de consumul crescut de grăsimi animale.

Deficitul de lipoprotein lipază

Boala (transmisă autozomal recesiv) are o incidenţă sub 1/100 000. Consecutiv deficitului enzimatic de lipoprotein lipază (LPL), la nivelul suprafeţei endoteliale a capilarelor este redusă lipoliza chilomicronilor şi a VLDL, produse în ficat cu acumulare plasmatică a acestor Lp.

Tabloul clinic este variabil, în funcţie de concentraţia trigliceridelor plasmatice (TG), cu debut prepubertar. Elementele clinice caracteristice sunt reprezentate de lipemia retinalis şi xantoamele eruptive; plasma are aspect cremos (lipemic). Xantoamele se prezintă ca papule cu diametrul de 5-7 mm, centrul galben şi – la debut – cu halou roşu, de tip inflamator, care se reduce în timp; pot apărea brusc, în episoadele cu creşterea bruscă a trigliceridelor plasmatice şi pot dispărea treptat, dacă valoarea acestora se reduce. Lipemia retinalis este prezentă la valori plasmatice ale TG de 3-4 000 mg/dl; se evidenţiază prin examenul fundului de ochi, care relevă o culoare roz-pal a arteriolelor şi venulelor retiniene. Acuitatea vizuală nu este modificată. Alte elemente clinice sunt hepatosplenomegalia, durerea în etajul superior abdominal, pancreatita acută cu caracter recidivant şi o serie de simptome neuropsihice (somnolenţă postprandială, parestezii, scăderea memoriei, depresie, tulburări de personalitate, demenţă), senzaţia de uscăciune oculară şi a gurii. Pacienţii nu prezintă risc pentru ateroscleroză precoce.

Diagnosticul este confirmat pe baza hipertrigliceridemiei (> 1 000 - > 10 000 mg/dl), evidentă curând după naştere, a chilomicronemiei, a reducerii sau absenţei activităţii LPL în plasmă după administrare de heparină (activitatea lipolitică postheparinică).

Tratamentul este exclusiv dietetic: reducerea drastică a aportului alimentar de acizi graşi cu lanţ lung şi înlocuirea lor cu acizi graşi cu lanţ mediu, care se absorb în vena portă şi sunt transportaţi ca atare la ficat, fără a fi necesară formarea şi transportul prin circulaţia sistemică a chilomicronilor. Tratamentul medicamentos este complet ineficient.

Deficitul de apoproteină C_{II}, cofactor al LpL, identic – clinic şi bioumoral – cu forma precedentă, se diagnostichează prin dozarea ApoC_{II} (absentă sau cu valori reduse).

Hiperlipoproteinemia tip V

Este un deficit genetic necunoscut, cu transmitere autozomal recesivă, având o incidenţă 1/5 000. Poate debuta în copilărie, prin pancreatită recurentă. La adult, apar xantoame eruptive şi lipemia retinalis.

Diagnosticul este confirmat prin prezenţa hiperchilomicronemiei şi a valorilor crescute ale VLDL.

Tratamentul la copil este dietetic (restrictiv în lipide).

Xantomatoza cerebrotendinoasă

Este o boală genetică de stocare lipidică, transmisă autozomal recesiv, care constă în acumularea de colestanol (5,6-dehidrocolesterol) în Lp plasmatice şi în ţesuturi. Debutul este insidios, la adolescenţă. Bolnavii prezintă: xantoame, în special tendinoase, dar şi cu alte localizări: cerebrale, osoase, pulmonare; cataractă zonulară; simptome neurologice: spasticitate, ataxie, tremor, atrofii musculare, paralizie pseudobulbară (datorate tezaurizării de lipide şi demielinizării); demenţă; risc pentru boală cardiovasculară precoce. Evoluţia este progresivă; decesul survine în decadele a IV-a – a V-a, prin paralizie pseudobulbară sau prin infarct miocardic.

Diagnosticul este confirmat prin evidenţierea colestanolului cu valori crescute în plasmă şi în bilă (concomitent cu valori reduse pentru acidul chenodeoxicolic); Lp plasmatice au valori normale, cu excepţia HDL, posibil cu valori reduse şi cu o compoziţie modificată.

Tratamentul, constând în administrarea de acid chenodeoxicolic, asociat sau nu cu statine, inhibitori de HMG-CoA-R (beta-hidroximetilglutaril-CoA-reductază), ameliorează evoluţia.

Boala Tangier

Boala Tangier, cu defect molecular necunoscut, se transmite autozomal dominant.

Tabloul clinic (prezent la pacienţii homozigoţi) debutează insidios, unele simptome fiind evidente din copilărie. Pacienţii prezintă: aspect particular al amigdalelor (aspect lobulat, culoare gălbui-oranj strălucitor), opacităţi corneene (asimptomatice); adenohepatosplenomegalie moderată şi neuropatie periferică, cu apariţie intermitentă (reflexe osteotendinoase de amplitudine redusă, parestezii, deficite motorii şi senzoriale). Riscul pentru boală coronariană precoce este prezent atât la homo-, cât şi la heterozigoţi.

Diagnosticul se stabileşte de obicei la adult pe baza: criteriilor clinice, a biopsiei de mucoasă rectală (aspect asemănător cu al amigdalelor; acumulare de esteri de colesterol) şi a valorii reduse a HDL colesterolului (< 10 mg/dl).

Deficitul familial de lecitin-colesterol aciltransferază (LCAT)

Deficitul LCAT – cantitativ sau calitativ – determină reducerea capacităţii de a esterifica colesterolul liber şi de a transfera esterii de colesterol în centrul hidrofob al Lp (HDL, LDL, VLDL, IDL), determinând modificări cantitative şi calitative ale acestora.

Boala este foarte rară (< 1/1 000 000.) Se cunosc două forme clinice: a) *forma clasică* (cu deficit enzimatic complet), care debutează precoce, în copilărie, cu opacităţi corneene, în următoarele două decenii instalându-se anemia, proteinuria şi insuficienţa renală cu evoluţie progresivă; b) *„boala ochilor de peşte"* (deficit enzimatic parţial) exclusiv cu opacităţi corneene. În măduva osoasă şi în splină, se consemnează prezenţa de histiocite „sea-blue". Diagnosticul de certitudine îl dă dozarea activităţii plasmatice a LCAT. Singurul tratament cunoscut este cel dietetic: restricţie severă de lipide.

Abetalipoproteinemia

Boala este transmisă autozomal recesiv, se caracterizează prin absenţa Lp care conţin $ApoB_{48}$ şi $ApoB_{100}$ (chilomicroni, VLDL, IDL şi LDL).

Sinteza ApoB este normală, defectul molecular constând în deficitul MPT (microsomal tryglicerid transfer protein), care face imposibilă asamblarea Lp cu conţinut de ApoB în chilomicroni şi secreţia acestora de către intestin. Rezultă malabsorbţia lipidelor cu steatoree şi carenţe severe ale vitaminelor liposolubile (A, D, E, K); alterarea conţinutului în colesterol şi fosfolipide al membranei eritrocitare duce la apariţia acantocitelor, cu durată de viaţă redusă şi risc de anemie hemolitică.

Tabloul clinic debutează în primii ani de viaţă, prin diaree cronică cu steatoree şi multiple carenţe, conturând un sindrom de malabsorbţie. Sindromul carenţial este dominat de deficitul vitaminelor liposolubile, mai ales al vitaminei A (cu cecitate nocturnă) şi al vitaminei E, cu disfuncţie neurologică progresivă (pierderea funcţiilor motorii şi senzoriale: tulburări de mers, pierderea reflexelor osteotendinoase, ataxie severă, disartrie). Coexistă: retinită pigmentară, nistagmus, scăderea acuităţii vizuale, anemie hemolitică, aritmii cardiace.

Diagnosticul este susţinut de următoarele constatări: LDL şi VLDL plasmatice nedetectabile, singura Lp decelată în plasmă fiind HDL, şi aceasta cu o compoziţie modificată; valori foarte reduse ale TG şi CT (< 30 mg/dl); prezenţa pe frotiul sanguin a acantocitelor; aspectul caracteristic al mucoasei intestinale biopsiate: albă „ca zăpada", cu vilozităţi de formă şi dimensiuni normale (permiţând astfel excluderea enteropatiei gluten-sensibile), cu celule încărcate cu lipide.

Tratamentul constă în dietă hipolipidică, cu aport de TG cu lanţ mediu şi în tratament substitutiv cu vitamine liposolubile.

Hipobetalipoproteinemia

Este dată de deficitul real de ApoB, transmisă autozomal dominant. Consecinţele fiziopatologice, clinice (mai puţin severe) şi bioumorale sunt aceleaşi cu ale a-β-lipoproteinemiei.

BOLI GENETICE ALE METABOLISMULUI ACIZILOR ORGANICI (ACIDOZE METABOLICE GENETICE, ACIDEMII ORGANICE)

Acidemiile organice sunt boli genetice rare, caracterizate prin acumularea în organism a unor acizi organici care provin cel mai adesea din aminoacizi sau din acizi graşi.

Diagnosticul de acidemie organică trebuie luat în considerare în următoarele situaţii: a) manifestări clinice de: hipoglicemie cetogenă sau fără cetoză; acidoză metabolică acută sau cronică cu sau fără „gap" anionic; hiperamoniemie; manifestările clinice

corespunzătoare acestor dezechilibre metabolice pot să evolueze în episoade acute (declanşate de infecţii sau aport crescut de proteine) sau cvasicronic şi constau în: tahipnee, refuzul alimentaţiei, vărsături, transpiraţii, hipotonie, obnubilare, convulsii, letargie, comă; este prezent un retard de dezvoltare marcat; b) miros particular; c) sindrom Reye: recurent, familial sau la vârsta de sugar; d) boală extrapiramidală progresivă la copil; suferinţă neurologică; e) alopecie, rash; f) encefalopatie fără o cauză evidentă.

Debutul clinic este, de obicei, la vârsta de sugar, uneori la nou-născut.

Modificările bioumorale comune sunt, aşadar: acidoza metabolică; hiperamoniemia; hipoglicemia +/- cetoza.

Diagnosticul de certitudine îl dă determinarea acizilor organici în urină sau ser (metoda cromatografică) şi demonstrarea activităţii reduse a enzimei implicate.

Tratamentul episoadelor *acute* vizează: a) corectarea dezechilibrelor majore (acidoză, hipoglicemie, hiperamoniemie) prin: aport parenteral (bicarbonat sau THAM); glucoză, dializă peritoneală şi b) administrarea unor vitamine (B_2, B_{12}, biotină), care acţionează ca şi cofactori ai enzimelor deficitare.

Tratamentul cronic implică: restricţie de proteine (globală 1-1,5 g/24 ore sau selectivă, completată cu proteine sintetice, lipsite de aminoacizii „netoleraţi", pentru a putea creşte aportul proteic la 2 g/kg corp/zi); alcalinizare cronică (bicarbonat de sodiu 0,5-2 mEq/kg corp/24 ore), necesară la unii pacienţi; vitamina-cofactor al enzimei deficitare (biotina, vitaminele B_2, B_{12}); eventual L-carnitina (adesea deficitară prin pierderi urinare crescute): 50-100 mg/kg corp/zi, per oral/3-4 subdoze.

Transmiterea este autozomal recesivă, cu foarte puţine excepţii. În majoritatea acidemiilor organice, este posibil *diagnosticul prenatal.*

Prognosticul este rezervat, evoluţia posibil fatală într-unul din episoadele acute.

Principalele acidemii organice sunt descrise în continuare.

Boala urinelor cu miros de sirop de arţar

(vezi „Boli genetice ale metabolismului aminoacizilor")

Acidemia izovalerică

Descrisă în anul 1966, este consecinţa deficitului de izovaleril-CoA-dehidrogenază, necesară în metabolismul L-leucinei; deficitul enzimatic determină acumularea de acizi organici, în principal acidul izovaleric. Gena enzimei este localizată pe 15q.

Elementele particulare sunt: a) *clinice:* mirosul specific de „picior transpirat" al urinei; b) *de laborator:* neutropenie, trombocitopenie sau pancitopenie; valorile crescute în plasmă şi în urină ale izovalerilglicinei (constant) şi ale acidului 3-hidroxiizovaleric şi izovaleric (după ingestia de proteine sau în cursul infecţiilor); deficitul de izovaleril-CoA-dehidrogenază în ţesuturi; c) *terapeutice:* restricţie proteică selectivă (în leucină), suplimentată cu glicină, aminoacid care creşte capacitatea ficatului de a forma izovalerilglicina (mai puţin toxică decât acidul izovaleric).

Acidemia propionică

Cunoscută din anul 1968, este consecinţa deficitului de propionil-CoA-carboxilază, necesară metabolizării acidului propionic (provenit din aminoacizii: izoleucina, valina, threonina, metionina, din acizi graşi sau din colesterol) în acid malonic. Enzima este compusă din două subunităţi: α (gena localizată pe cromozomul 13) şi β (gena localizată pe cromozomul 3) şi necesită, ca şi cofactor, biotina (legată de subunitatea α).

Elementele particulare sunt: a) *de laborator:* hiperglicinemie, neutropenie, trombocitopenie; valori crescute ale acidului propionic, 3-hidroxipropionic şi metilcitric în urină şi plasmă; activitatea redusă a propionil-CoA-carboxilazei; b) *histopatologice:* infiltraţie grasă a ficatului; c) *terapeutice:* biotină (10 mg/kg corp/zi), în episoadele acute; L-carnitină (50-100 mg/kg), în tratamentul cronic.

Acidemia metilmalonică

Descrisă în 1967, este secundară deficitului de metilmalonil-CoA-mutază, necesară pentru transformarea acidului malonic în acid succinic. Enzima necesită ca şi coenzimă adenozilcobalamina, un metabolit al vitaminei B_{12}. Gena enzimei se află pe cromozomul 6p; deficitul enzimatic (cauzat de 20 mutaţii cunoscute) poate fi complet (mut^0) sau parţial (mut^-). Boala este cauzată de deficitul mutazei specifice la aproximativ 50% din pacienţi şi de deficitul coenzimei (carenţă sau tulburări de metabolizare a vitaminei B_{12}) la restul de 50%, răspunsul tera-

peutic la vitamina B_{12} fiind absent şi respectiv prezent la cele două categorii de bolnavi.

Elementele particulare sunt: a) *clinice:* dismorfism (gură triunghiulară, frunte înaltă); b) *de laborator:* anemie, leucopenie, trombocitopenie; valori crescute ale acidului malonic (şi ale acidului propionic, 3-hidroxipropionic, metilcitric) în urină şi plasmă; c) *histopatologice:* infiltraţie grasă a ficatului; d) *terapeutice:* vitamina B_{12} (1-2 mg/kg corp/zi) în episoadele acute şi 1 mg/zi în tratamentul cronic la cei cu răspuns terapeutic pozitiv.

Acidemia glutarică tip I

Este consecinţa deficitului de glutaril-CoA-dehidrogenază, enzimă necesară pentru degradarea glutaril-CoA (provenit din L-lizină, hidoxilizină şi triptofan). Necesită ca şi coenzimă riboflavina.

Elementele particulare sunt: a) *clinice:* semne de suferinţă neurologică severă: rigiditate generalizată, opistotonus, coreoatetoză, distonie şi comă, în puseul acut; simptome extrapiramidale (distonie, atetoză, coree) cu evoluţie cronică; b) *de laborator:* creşterea transaminazelor; valori crescute în plasmă şi urină ale acidului glutaric şi 3-hidroxiglutaric; c) *terapeutice:* riboflavină (200-300 mg/24 ore); carnitină (50-100 mg/kg corp/24 ore); analogi GABA (baclofen, lioresal) şi acid valproic.

Deficitul multiplu (combinat) de carboxilaze

Este secundar unor anomalii în utilizarea biotinei – vitamină cu rol de cofactor pentru toate carboxilazele (piruvat; acetil-CoA-; propionil- şi 3-metilcrotonil-CoA-carboxilază). Utilizarea biotinei depinde de două enzime (holocarboxilaza, care catalizează legarea sa de carboxilaze, şi biotinaza, care permite reciclarea biotinei, eliberând-o din complexul cu carboxilazele), deficitul acestora reducând net activitatea carboxilazelor şi ducând la apariţia acidemiei organice.

Deficitul de holocarboxilază (forma infantilă a deficitului combinat de carboxilaze) are ca *elemente particulare:* a) *clinice:* debut la nou-născut; eritem generalizat, alopecie totală, miros particular al urinei (de pisică), infecţii recidivante; b) *de laborator:* deficit de imunitate celulară; prezenţa în plasmă şi urină a numeroşi acizi organici (lactic, propionic, 3-metilcrotonic, 3-hidroxiizovaleric); c) *terapeutice:* biotină (10 mg/24 ore).

Deficitul de biotinază (forma juvenilă, tardivă a bolii) se diferenţiază de forma precedentă prin: vârsta de debut (sugar sau copil); leziunile cutanate de dermatită seboreică; activitatea scăzută a biotinazei în ser.

Anomaliile în beta-oxidarea mitocondrială a acizilor graşi (acidemia dicarboxilică)

Sunt secundare deficitului unor dehidrogenaze care, în funcţie de lungimea lanţului de atomi de carbon al acizilor graşi pe care îl metabolizează, sunt: VL (very long); L (long); M (medium) şi S (short) – CAD (chain-acyl-CoA-dehydrogenase). Deficitul dehidrogenazelor determină: a) reducerea formării de corpi cetonici din acizi graşi (principala sursă de energie pentru ţesutul muscular în absenţa aportului alimentar), cu miopatie şi cardiomiopatie consecutive şi b) reducerea cantităţii de acetil-CoA, care determină scăderea activităţii piruvat carboxilazei şi a N-acetilglutamat sintetazei, scădere responsabilă de hipoglicemie şi hiperamoniemie moderată, cu rol în instalarea encefalopatiei.

Elementele particulare sunt: a) *episoade de sindrom Reye-like* (encefalopatie, hepatomegalie, hipoglicemie hipocetogenă, acidoză), la care se asociază: miopatie, cardiomiopatie şi, posibil, mioglobinurie; b) *de laborator:* hipoglicemie hipocetogenă; acidoză metabolică; absenţa cetonemiei în condiţii de post prelungit; prezenţa acizilor dicarboxilici în episoadele acute; scăderea carnitinei (liberă şi esterificată) în sânge şi urină; prezenţa în urină a octanoilcarnitinei în deficitul MCAD; diagnosticul molecular este posibil în deficitul MCAD, în care mutaţia K329E este prezentă la 99% dintre pacienţii de rasă caucaziană; c) *terapeutice:* alimente bogate în hidraţi de carbon înainte de culcare; trigliceride cu lanţ mediu – ca sursă de energie utilă – în deficitul de LCAD sau VLCAD; carnitină: 50-100 mg/kg/24 ore.

Acidemia glutarică tip II

Este consecinţa deficitului uneia din următoarele două enzime (care acţionează secvenţial pentru a

transfera electronii de pe o serie de flavoenzime ale oxidării acizilor aminaţi sau a acizilor graşi în lanţul respirator); EFT (flavoproteina care asigură transferul electronilor) sau EFT:QO (EFT: ubiquinon oxidoreductaza). Deficitul în β-oxidarea acizilor graşi determină hipoglicemie hipocetogenă şi deficit de carnitină, prin exces de eliminare urinară.

Elementele particulare faţă de forma precedentă sunt: a) *clinice:* miros de „picior transpirat"; b) *de laborator:* acidemie organică complexă (acid glutaric, 2-hidroxiglutaric, etilmalonic, 3-hidroxiizovaleric şi acizi dicarboxilici C_6, C_8 şi C_{10}); c) *terapeutice:* tratament cu riboflavină şi carnitină.

BOLI LIZOZOMALE

Bolile lizozomale sunt cauzate de deficitul unor proteine lizozomale: enzime (hidrolaze) sau proteine funcţionale (protectoare ale enzimelor lizozomale, sistemul receptorului pentru manozo-6-fosfat etc.), care determină acumularea substratului nemetabolizat la nivelul sistemului nervos central, viscerelor sau miocardului, cu suferinţă consecutivă neurologică, retard mental, organomegalie şi alte simptome. Incidenţa, pentru fiecare boală în parte, este mică (1/40 000 – 1/200 000), variabilă la diferite grupuri etnice, dar, considerate împreună, bolile lizozomale ating o frecvenţă de 1/5 000-1/10 000, plasându-se pe primul loc în cadrul bolilor monogenice grave (vezi „Boli neurodegenerative").

Cele peste 40 boli lizozomale, descrise până în prezent, se grupează, în funcţie de substratul metabolic acumulat, în cinci categorii: sfingolipidoze; mucopolizaharidoze; glicoproteinoze; glicogenoze; mucolipidoze. Diagnosticul complet al unei boli lizozomale este: clinic, enzimatic, molecular.

În ţara noastră, incidenţa acestor boli nu este cunoscută, iar diagnosticul se stabileşte pe baza tabloului clinic şi a unor explorări paraclinice nespecifice. Primul Centru de Diagnostic al Bolilor Lizozomale din ţară, înfiinţat în anul 1997 la Cluj, a introdus diagnosticul enzimatic şi pentru boala Gaucher – inclusiv diagnosticul molecular. Analiza cazuisticii arată predominanţa netă a bolii Gaucher (43%), urmată de boala Hunter (14%), boala Pompe (9,5%) şi, cu incidenţă egală (5,6%): leucodistrofia metacromatică, boala Landing, boala Sandhoff, boala Sanfilippo, boala Sly şi mucolipidoza tipurile II, III.

Sfingolipidoze

Constau în acumularea sfingolipidelor (sfingolipide neutre şi gangliozide) sau a unor produşi de metabolism ai acestora. Degradarea sfingolipidelor, enzimele implicate şi bolile cauzate de deficitul acestora sunt prezentate în fig. 21.17 şi tabelul 21.V.

Din punct de vedere clinic, majoritatea sfingolipidozelor determină suferinţă neurologică, secundară acumulării substratului nemetabolizat, predominant la nivelul substanţei albe (leucodistrofiile) sau al substanţei cenuşii (gangliozidozele). Leucodistrofiile debutează în perioada de sugar sau copil mic, prin retardul sau regresia dezvoltării motorii, pe când principalele simptome ale gangliozidozelor sunt convulsiile, deficitul intelectual şi tulburările de vedere, diferenţiere care se pierde în fazele avansate ale bolii. Principalele caractere ale sfingolipidozelor sunt prezentate în tabelul 21.V.

Boala Gaucher

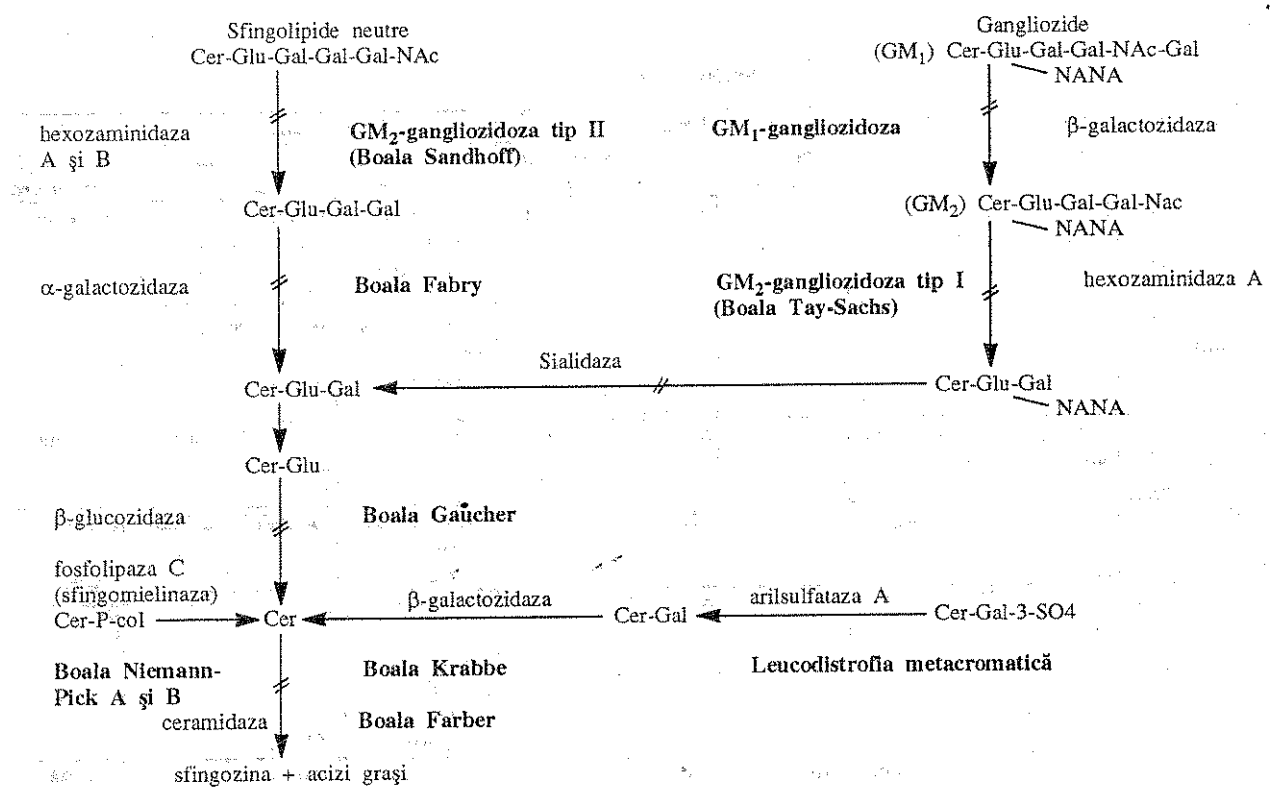
Tabloul clinic al bolii a fost descris în 1882 de către Ph.Ch-E.Gaucher.

Genetică. Deficitul de β-glucozidază (cauza bolii) este determinat de o serie de mutaţii la nivelul genei localizate pe cromozomul 1q (tabelul 21.VI). Boala se exprimă în stare de homozigot sau heterozigot compus, incidenţa diferitelor genotipuri întâlnite fiind, conform Registrului Internaţional Gaucher, următoarea: N 370 S/N 370 S (24,7%); N 370 S/L 444 P (15,8%); N 370 S/84 GG (11,8%); N 370 S/IVS (2-2,6%); N 370 S/ ? (25%); L 444 P/L 444 P (10%); L 444 P/ ? (1,3%); alte genotipuri (8,7%).

Genotipurile identificate la pacienţii cu boala Gaucher în ţara noastră sunt: N 370 S/N 370S; L 444 P/L 444 P; N 370/rec N cil; N 370S/ ? şi L 444 P/ ? (Centrul de Diagnostic al Bolilor Lizozomale, Cluj).

Boala (cu cele trei tipuri) este cea mai frecventă boală lizozomală şi recunoaşte o predominanţă etnică (la evreii Ashkenazi – vezi tabelul 21.VII).

Fiziopatologie. Deficitul enzimatic determină acumularea de glicozilceramidă la nivelul lizozomilor din macrofagele tisulare: celulele Kupffer din ficat şi macrofagele splenice (cu splenohepatomegalie); osteoclaste (conducând la osteoporoză, osteoliză şi necroză avasculară); macrofagele din măduva hemato-



Cer = ceramină; Glu = glucoză; Gal = galactoză; Gal-Nac = N-acetilglucozamină; NANA = acid N-acetilneuraminic; P-col = fosforilcolină.

Fig. 21.17 – Metabolismul sfingolipidelor şi sfingolipidozele.

poietică (cu pancitopenie consecutivă) sau macrofagele alveolare (determinând suferinţa pulmonară). În tipurile II şi III, depozitarea glicozilceramidei se face şi la nivelul sistemului nervos central, cu apariţia suferinţei neurologice.

Tablou clinic. În funcţie de severitatea deficitului enzimatic, vârsta de debut, prezenţa sau absenţa suferinţei neurologice şi evoluţie, se descriu trei tipuri de boală Gaucher. Tipul I (forma cronică, adultă sau nonneuronopatică) (fig. 21.18), tipul II (infantil, neuronopatic acut) şi tipul III (juvenil, neuronopatic subacut). Caracteristicile esenţiale ale celor trei tipuri de boală sunt prezentate în tabelul 21.VII. Câteva aspecte se impun a fi detailate: splenomegalia este impresionantă, putând depăşi de 5-15 ori dimensiunile normale şi cântări peste 1 kg (la copil) şi câteva kilograme (la adult); hepatomegalia atinge de 2-7 ori dimensiunile normale (până la 2,5-3 kg); suferinţa pulmonară se manifestă prin tuse, dispnee, oboseală la efort; osteopatia, tradusă pe plan clinic prin dureri (crizele osoase) şi fracturi, se localizează mai ales la nivelul oaselor membrelor, al corpilor vertebrelor toracice şi al pelvisului; se asociază simptome secundare pancitopeniei: sindromul anemic şi sindromul hemoragipar (epistaxis, gingivoragii, peteşii cutanate); suferinţa neurologică (în tipurile II şi III) se manifestă prin: convulsii, opistotonus, strabism, stridor laringian, tulburări de deglutiţie.

Examinări de laborator. Testele nespecifice arată: anemie, trombocitopenie şi leucopenie; modificări radiologice (eventual MRI) ale scheletului (osteoporoză, osteoliză, deformări osoase „în balon Erlenmeyer" – ale oaselor lungi – sau fracturi, permiţând descrierea a cinci stadii de severitate; celule Gaucher (mari, cu citoplasma abundentă cu aspect spumos) în medulogramă sau în puncţia biopsie hepatică.

Testele specifice sunt: activitatea redusă a β-glucozidazei în leucocite şi prezenţa mutaţiei genice (analiza ADN).

TABELUL 21.V

SFINGOLIPIDOZELE

Clasificare	*Enzima deficitară*	*Substrat acumulat*	*Localizarea genei/ cromozom*	*Trans-mitere*	*Tablou clinic*			
					Vârsta la debut	*Simptome sistemice*	*Simptome neurologice*	*Pată roşie maculară*
GM_1-gangliozidozele a) forma infantilă b) forma cu debut tardiv	β-galactozidaza	GM_1-gangliozide	3	AR	Sugar → adult	– hepatosplenomegalie – osteoarticulare – facies dismorf, infiltrat – disostoză multiplă	a) prezente, variabile în funcţie de vârsta de debut: retard mental; convulsii; disfagie; surditate; cecitate b) tablou clinic mai puţin sever	prezentă
GM_2-gangliozidozele tip I (b. Tay-Sachs)	β-hexozaminidaza A	GM_2-gangliozide	15	AR	Sugar → adult	– absente	variabile în funcţie de vârsta de debut	prezentă
Tip II (b. Sandhoff)	β-hexozaminidazele A şi B	GM_2-gangliozide	5	AR	Sugar → adult	– hepatosplenomegalie	variabile în funcţie de vârsta de debut	prezentă
Boala Niemann-Pick Tip A	sfingomielinaza	Sfingomielină	11p	AR	Sugar → adult	– hepatosplenomegalie – handicapul creşterii – suferinţă pulmonară	prezente	prezentă
Tip B	sfingomielinaza	Sfingomielină	11p	AR	Sugar → adult	idem tip A	absente	absentă
Tip C	?	Colesterol	?	AR	Sugar → adult	– hepatosplenomegalie	prezente, severe	
Boala Gaucher Tip I	β-glucozidaza	Glicozilceramidă	1q	AR	Sugar → adult	– hepatosplenomegalie – osteoarticulare	absente	absentă
Tip II	β-glucozidaza	Glicozilceramidă	1q	AR	Sugar → adult	idem tip I	prezente	absentă
Tip III	β-glucozidaza	Glicozidceramidă	1q	AR	Sugar → adult	idem tip I	prezente	absentă
Boala Farber	ceramidaza acidă	Ceramidă	?	AR	Sugar	– cutanate – osoase – pulmonare	prezente	prezentă
Boala Fabry	α-galactozidaza	Trihexozilceramidă	Xq22.1	XR	Adolescent → adult	– renale – cutanate – vasculare	neuropatie periferică	absentă
Leucodistrofia metacromatică	arilsulfataza A	Sulfatide	22q	AR	Sugar → adult	– hepatobiliare – renale	prezente	rareori prezentă
Boala Krabbe	β-galactozidaza	Galactozilceramidă	14q	AR	Sugar → adult	absente	prezente	rareori prezentă
Boala Wolman	lipaza acidă	Trigliceride Esteri de colesterol	10q	AR	Sugar	– hepatosplenomegalie – handicapul creşterii – calcifieri ale glandei cortico-suprarenale	de obicei absente	

TABELUL 21.VI

MUTAŢIILE ÎN BOALA GAUCHER

Mutaţia genică	*Modificarea enzimei*	*Incidenţa în cadrul bolii Gaucher*	
		La evrei	*La restul populaţiei*
1226 G	N 370 S (asparagină în loc de serină în codonul 370)	70%	23%
1448 C	L 444 P (leucină în loc de prolină)	4%	31%
84 GG (inserţie G în codonul 48)	→ Proteină nefuncţională	Prezentă	Absentă
IVS 2	Deleţia exonului 2	Prezentă	Prezentă
Rec TL	Mutaţii punctiforme multiple	Prezentă	Prezentă
Rec N cil	Mutaţii punctiforme multiple	Prezentă	Prezentă

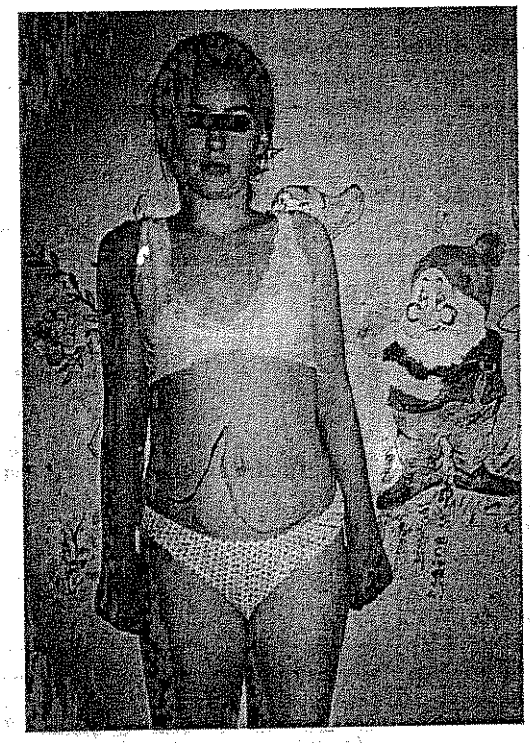


Fig. 21.18 – Boală Gaucher tip I. Splenohepatomegalie (pacientă în vârstă de 17 ani).

Diagnostic. Se precizează în baza criteriilor clinice şi a explorărilor diagnostice menţionate.

Diagnosticul tipului de boală Gaucher se stabileşte pe baza tabloului clinic şi a evoluţiei. Corelarea genotip-fenotip arată predominanţa mutaţiei N 370 S (cu deficit enzimatic parţial) în tipul I şi a celei L 444 P (cu deficit enzimatic aproape complet) în tipurile II şi III, dar această constatare nu este valabilă pentru toate cazurile.

TABELUL 21.VII

BOALA GAUCHER – CARACTERISTICI PRINCIPALE ALE CELOR TREI TIPURI

Caracteristici	*Tipul I*	*Tipul II*	*Tipul III*
a) Frecvenţa – populaţia generală	1/60 000-1/200 000	< 1/100 000	< 1/50 000
– evreii Ashkenazi	1/500 – 1/1 000		
– alţi evrei	1/60 000		
– etnicitate	Panetnic/evrei Ashkenazi	Panetnic	Panetnic/ norrbottnian[1]
b) În cadrul bolii Gaucher	80%	15%	5%
Vârsta la debut	Copil → Adult	Sugar	Copil
Tabloul clinic – splenomegalie	+ → +++	++	+ → +++
– hepatomegalie	+ → +++	++	+ → +++
– osteopatie (crizele osoase)	– → +++	–	++ → +++
– suferinţă neurologică	Absentă	+++	+ → +++ (în prima → a cincea decadă)
– dezvoltare somatică	Posibil afectată	Compromisă	Compromisă
– speranţă de viaţă	6 → 80 ani	2 ani	2-60 ani

[1] Majoritatea cazurilor provin din Suedia.

Evoluţie şi prognostic. Depind de tipul de boală (vezi tabelul 21.VII). Suferinţa osoasă determină la unii pacienţi invaliditate.

Tratament. S-a apelat, în timp, la diferite metode: a) splenectomie (totală sau – preferabil – parţială), indicată în prezenţa complicaţiilor mecanice sau a hipersplenismului hematologic grav; b) transplant medular, cu rezultate variabile şi c) tratament substitutiv enzimatic cronic. Acesta din urmă este rezervat tipului I de boală Gaucher şi se efectuează cu enzima, izolată din placentă (algluceraza) sau obţinută prin tehnologie ADN–recombinant (imingluceraza). Doza este de aproximativ 60 U./kg, administrată în perfuzie i.v., la 2 săptămâni interval, toată viaţa. Costul prohibitiv al acestui tratament a împiedicat aplicarea în ţara noastră. Un prim caz, fetiţă de 2 ani, cu tipul I de boală, forma severă (fig. 21.19), tratată cu alglucerază (Ceredase) în Cli-

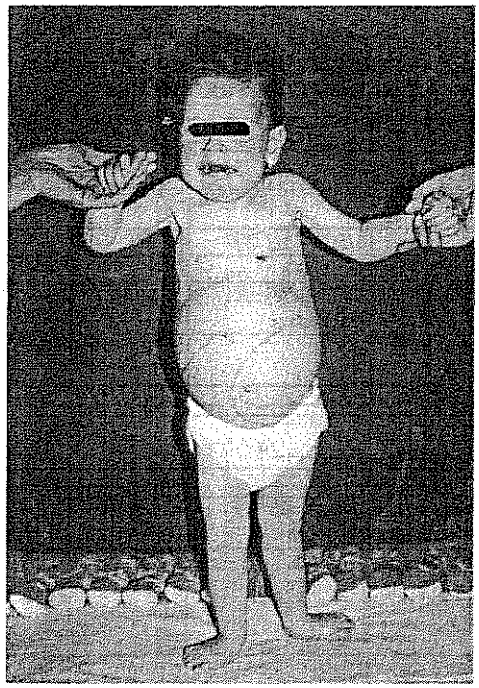


Fig. 21.19 – Boala Gaucher tip I – cu debut precoce – sub tratament enzimatic substitutiv (pacientă în vârstă de 2 ani).

nica Pediatrie I din Cluj, arată eficienţa remarcabilă a terapiei şi o toleranţă foarte bună la tratament; d) terapia genică reprezintă deocamdată un deziderat.

Profilaxie. Riscul de recurenţă al bolii este de 25%. Diagnosticul prenatal este posibil prin precizarea deficitului de β-glucozidază în celulele amniotice sau în corionul vilozitar, cu întreruperea cursului sarcinii în eventualitatea unui făt afectat.

GM_2-gangliozidoze (boala Tay-Sachs, boala Sandhoff)

• **Boala Tay-Sachs** (deficitul de hexozaminidază A – vezi tabelul 21.V) deţine o incidenţă de 1/350 000 în populaţia generală, cu o predominanţă netă la evreii Ashkenazi (1/2 500 – 1/3 600). Incidenţa heterozigoţilor la aceştia şi la canadienii francezi din Quebecul de Est ajunge la 3%. Este cea mai comună sfingolipidoză cu afectare neurologică. S-au descris patru forme de boală (tabelul 21.VIII).

Încercarea de corelare genotip-fenotip arată: inserţia a patru baze în exonul 11 şi inversarea G → A în intronul 12 în forma infantilă; Gly 269 → Ser în forma adultă şi diferite mutaţii punctiforme în forma juvenilă (la nivelul genei, situată pe cromozomul 15).

Diagnosticul de certitudine este cel enzimatic.

Profilaxia se realizează prin screening-ul heterozigoţilor – la grupurile etnice predominant afectate şi prin diagnostic prenatal.

• **Boala Sandhoff** se diferenţiază de boala Tay-Sachs prin: a) absenţa predilecţiei etnice; b) prezenţa hepatosplenomegaliei; c) deficitul ambelor hexozaminidaze (A şi B); d) prezenţa deleţiei genei de pe cromozomul 5, ca cea mai frecventă mutaţie.

Boala Niemann-Pick

Tipurile A şi B se întâlnesc mai ales la evreii Ashkenazi (vezi tabelul 21.V) cele mai frecvente mutaţii descrise la aceştia fiind: a) R 496 L la 1/3

TABELUL 21.VIII

BOALA TAY-SACHS: FORME CLINICE

Caracteristici	*Forme clinice*			
	Infantilă	*Juvenilă* [2]	*Cronică* [2]	*Adultă* [2]
Vârsta la debut	*luna a 5-a – a 6-a*	*> 1 an*	*2-5 ani*	*Decada a 2-a – a 3-a*
Simptome	– apatie – hipotonie – retard de dezvoltare psihomotorie – cecitate – pată roşie maculară[1] – convulsii – postură de decerebrare – macrocefalie – viaţă vegetativă	simptomatologie asemănătoare dar cu evoluţie mai lentă	– deteriorarea funcţiilor psihomotorii – deteriorarea limbajului	– sindrom cerebelos – suferinţa neuronului central şi periferic – parkinsonism – demenţa – psihoza
Etnicitate	evrei Ashkenazi	panetnie	?	evrei Ashkenazi

[1] Poate dispărea, în timp.

[2] Examen oftalmologic: atrofia optică sau retinita pigmentară, prezente mai frecvent decât pata roşie maculară.

din pacienţii cu tipul A şi b) o deleţie a trei perechi de baze (DR 608), în formă homozigotă sau heterozigot compus cu R 496 L – în tipul B.

Mucopolizaharidoze

Mucopolizaharidozele (MPZ) (vezi tabelul 21.IX) sunt boli lizozomale, cu evoluţie progresivă, cauzate de acumularea intralizozomală în exces a mucopolizaharidelor acide, consecutiv deficitului unor enzime lizozomale. Mucopolizaharidele acide (glucozaminoglicanii), hidraţi de carbon complecşi, cu lanţ lung, se leagă, de obicei, de proteine, cu care formează proteoglicanii, constituenţi majori ai substanţei de bază a ţesutului conjunctiv. Glucozaminoglicanii principali sunt: condroitin-6-sulfatul; heparan sulfatul; dermatan sulfatul; keratan sulfatul şi acidul hialuronic.

Din punct de vedere patogenetic, simptomele şi semnele întâlnite în MPZ pot fi grupate în trei categorii: a) cauzate direct de acumularea tisulară de glucozaminoglicani: trăsăturile infiltrate ale feţei (fig. 21.20), tegumentele îngroşate, opacifierea corneei şi organomegalia (hepatosplenocardiomegalie); b) cauzate de deficitul funcţiilor celulare – retardul mental, deficitul somatic (până la nanism), displazia osoasă şi c) secundare interferenţei dintre glucozaminoglicanii acumulaţi şi alte substanţe (colagen, fibronectină): osteoartropatia cu anchiloză în flexie, herniile (fig. 21.21). Clasificarea şi principalele caractere ale MPZ sunt prezentate în tabelul 21.IX.

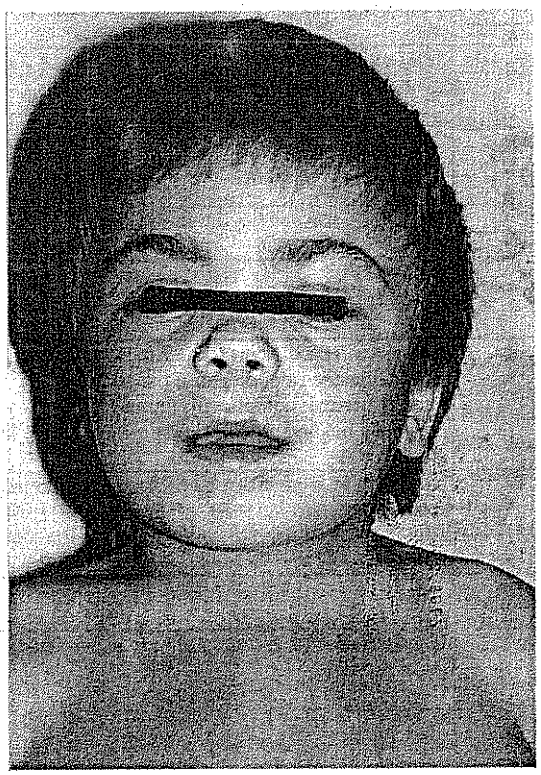


Fig. 21.20 – Mucopolizaharidoză tip VII (Sly) (pacient în vârstă de 8 ani).

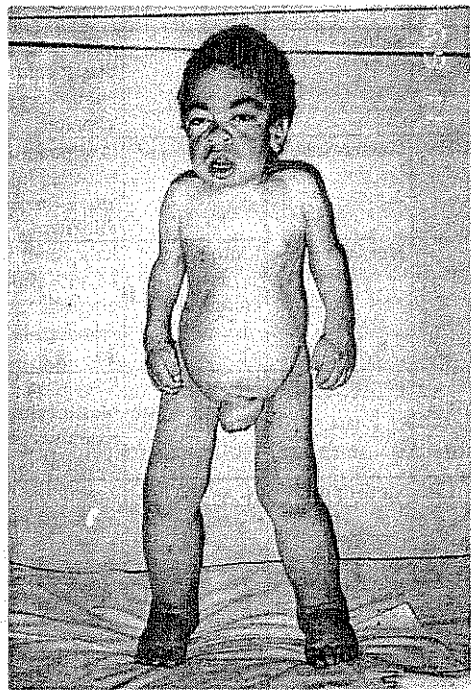


Fig. 21.21 – Mucopolizaharidoză tip I (sindrom Pfaundler-Hurler). Facies gargoilic, talie 110 cm, retard mental sever, hernie ombilicală, edeme la nivelul membrelor inferioare (pacient în vârstă de 16 ani). (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu Bucureşti.)

Glicoproteinoze

Glicoproteinozele (tabelul 21.X) asociază, în grad variabil, simptome şi semne: a) sistemice (infecţii respiratorii superioare recidivante; limitarea mobilităţii articulare; hepatosplenomegalie moderată (care dispare la adolescenţă la pacienţii cu α-manozidoză); cataractă; cifoză moderată; facies dismorf, infiltrat şi b) de suferinţă neurologică (hipotonie; retard psihomotor cu limbaj însuşit tardiv şi la nivel elementar; surditate). Diagnosticul este precizat de dozarea enzimatică.

TABELUL 21.IX

MUCOPOLIZAHARIDOZELE (principalele caracteristici)

Clasificare	*Nume*	*Enzima deficitară*		*Localizarea genei*	*Transmitere*	*Tablou clinic*
		Denumire	*Testată în:*			
Tip I MPZ - I H	Pfaundler-Hurler	α-L-iduronidaza	Leucocite; fibroblaşti; celule amniotice; corion vilozitar	4p16.3	AR	– macrocefalie; facies dismorf, infiltrat, macroglosie; opacifierea corneei; rinoadenoidită cronică; retard somatic; retard mental; contractura articulaţiilor în flexie; hepatosplenomegalie; miocardopatie; deces < 14 ani
MPZ - I S	Scheie	α-L-iduronidaza	Leucocite; fibroblaşti; celule amniotice; corion vilozitar	4p16.3	AR	– tablou clinic asemănător, dar mai puţin sever, cu: dezvoltare somatică în limite normale; dezvoltare mentală normală; – valvulopatie aortică
MPZ - I HS	Hurler-Scheie	α-L-iduronidaza	Leucocite; fibroblaşti; celule amniotice; corion vilozitar	4p16.3	AR	– intermediar între I H şi I S
Tip II MPZ – II	Hunter	Iduronat-sulfat sulfataza	Leucocite; fibroblaşti; celule amniotice; corion vilozitar; lichid amniotic	Xq28.	XR	a) sever: asemănător cu MPZ I H, dar de obicei fără opacifierea corneei; b) moderat: tablou clinic mai puţin sever – supravieţuire la vârsta de adult; dezvoltare mentală normală sau uşor retardată; surditate
Tip III MPZ - III A	Sanfilippo A	Heparan-S-sulfaminidaza	Leucocite; fibroblaşti; celule amniotice; corion vilozitar	17q25.3	AR	tulburări de comportament: agresiune; demenţă progresivă; convulsii; dismorfism moderat; dezvoltare somatică de obicei normală; durată de viaţă ≤ 20-30 ani
MPZ - III B	Sanfilippo B	N-Ac-α-D-glucozaminidaza	Leucocite; fibroblaşti; celule amniotice; corion vilozitar	17q21	AR	
MPZ - III C	Sanfilippo C	Ac-CoA-glucozaminid-N-acetil transferaza	Fibroblaşti; celule amniotice	14	AR	
MPZ - III D	Sanfilippo D	N-Ac-glucozaminin-6-sulfat sulfataza	Fibroblaşti; celule amniotice	12q 14	AR	
Tip IV MPZ - IV A	Morquio A	Galactozamin-6-sulfat sulfataza	Leucocite; fibroblaşti; celule amniotice	16q 24.3	AR	nanism cu trunchi scurt (talia finală < 125 cm); opacităţi corneene fine; displazie osoasă caracteristică; intelect normal; complicaţii: tetraplegie prin compresiunea măduvei cervicale datorită instabilităţii atlantoaxiale
MPZ – IV B	Morquio B	β-Galactozidaza	Leucocite; fibroblaşti; celule amniotice; corion vilozitar	3	AR	tablou clinic asemănător cu Morquio A, mai puţin sever
Tip V MPZ - V	Nu se mai utilizează, corespunde cu MPZ I-S					
Tip VI MPZ – VI	Maroteaux-Lamy	N-acetilgalactozamin-α-4-sulfat sulfataza (arilsulfataza β)	Leucocite; fibroblaşti: celule amniotice	5q13.3	AR	fenotip Hurler (sever, moderat sau uşor), dar cu intelect normal
Tip VII MPZ – VII	Sly	β-Glucuronidaza	Ser; fibroblaşti; celule amniotice	7q21-q22	AR	foarte variabil

TABELUL 21.X

GLICOPROTEINOZELE

Clasificare	*Enzima deficitară*	*Localizarea genei*	*Transmitere*
α-Manozidoza	α-D-manozidaza	19q13.2 – q12	AR
β-Manozidoza	β-manozidaza	Cromozomul 4	AR
Fucozidoza	α-fucozidaza	1p34.1 – 36.1	AR
Aspartil glucozaminuria	aspartil β-glucozaminidaza	4q32 – 33	AR

Glicogenoza tip IIa (boala Pompe)

(vezi Glicogenoze musculare)

Mucolipidoze

Cele patru tipuri de mucolipidoze (tabelul 21.XI) prezintă mai multe forme clinice.

TABELUL 21.XI

MUCOLIPIDOZELE

Clasificare	*Enzima deficitară*	*Localizarea genei*	*Transmitere*
Tip I. Sialidoza	Glicoprotein sialidaza	6p21.3	AR
Tip II – I-cell-disease	N-acetil-glucozamin fosfotransferaza	4q21-q23	AR
Tip III – Pseudopolidistrofia Hurler	Idem	4q4-q23	AR
Tip IV – Galactosialidoza	Proteina protectoare	20q13.1	AR

Sialidoza

Evoluează sub patru forme clinice, corelate cu severitatea deficitului enzimatic: a) *Sialidoza neonatală (hidropică)* cu deficit enzimatic sever, debutează la nou-născut prin retenţie hidrosalină cu ascită şi hepatosplenomegalie. b) *Sialidoza infantilă (nefrosialidoza),* forma severă, caracterizată prin prezenţa unei nefropatii glomerulare, cu debut la sugar şi prognostic infaust. c) *Sialidoza dismorfică a copilului* sau boala Spranger, prototipul sialidozei: debut în mica copilărie, tablou clinic constituit în timp cu: dismorfism facial (trăsături infiltrate, rădăcina nasului turtită, maxilar mare, hipertrofie gingivală, dinţi distanţaţi); hepatosplenomegalie inconstantă; deformări osoase (cifoză toracolombară, pectus excavatum); hernie abdominală; retard în dezvoltarea somatică; retard psihomotor important; surditate de percepţie; ataxie progresivă; nistagmus, strabism, cataractă şi opacităţi corneene (uneori); tremor, mioclonii; invaliditate (imobilizare) la adolescenţă. *Sialidoza neurosomatică juvenilă (sau de tip adult* – sindromul mioclonic cu „pată roşie" maculară): debut tardiv (înainte de 10 ani), cu: pierderea progresivă a vederii, mioclonii, nistagmus şi deficit psihomotor şi mental sever tardiv, în faza terminală a bolii.

Mucolipidoza tip II (I-cell-disease)

Unele componente ale tabloului clinic sunt evidente de la naştere: greutate mică, facies infiltrat – mai ales pleoapele superioare, hernii congenitale şi anomalii ortopedice (picior ecvin, luxaţie coxofemurală, deformări toracice sau cifoză).

Tabloul clinic complet constituit este cel al MPZ I-H (Hurler) sever (fig. 21.22), cu următoarele deosebiri: trăsăturile feţei (orbite mici, ochi proeminenţi, prognatism maxilar cu gene proeminente); cornee clară şi retard somatic extrem de sever

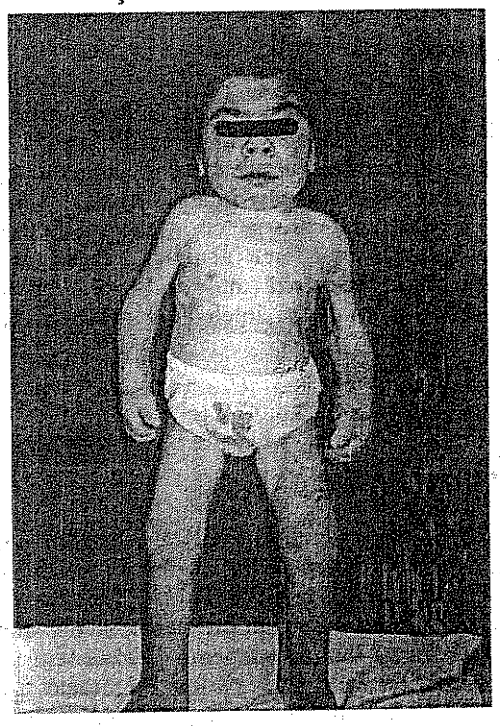


Fig. 21.22 – Mucolipidoză tip II (I-cell disease) (pacientă în vârstă de 12 ani).

(≤ 80 cm), creşterea fiind încetinită de la naştere şi – practic – sistată după vârsta de 18 luni. Apar frecvent infecţii respiratorii. Decesul se produce prin bronhopneumonie sau insuficienţă cardiacă.

Diagnosticul se precizează prin dozarea enzimelor lizozomale, care au valori: a) mult crescute în ser, b) reduse în fibroblaşti în cultură şi excesive în mediul de cultură. Aceste constatări se explică prin faptul că fosfotransferaza (enzima deficitară în această boală este necesară pentru sinteza manozo-6-fosfatului, marker de recunoaştere de către lizozomi a enzimelor lizozomale; în absenţa sa, enzimele nou sintetizate nu ajung la lizozomi şi sunt excretate din celulă. În fibroblaştii în cultură, se observă, la examenul microscopic cu contrast de fază, numeroase incluzii (lizozomi măriţi de volum, cu conţinut pleomorf), care au dat numele bolii „I-cell-disease" (boala celulei cu incluzii).

Mucolipidoza tip III (pseudo-Hurler)

Este o formă mai puţin severă a aceluiaşi deficit enzimatic.

Galactosialidoza

Se prezintă sub patru forme clinice: neonatală (hidropică); infantilă precoce; infantilă tardivă şi juvenilă (adultă). Boala este extrem de rară. Cele mai multe cazuri raportate provin din Japonia şi aparţin formei juvenile, în care se constată: ataxie cerebeloasă progresivă, scăderea acuităţii vizuale şi pată roşie maculară; disostoză multiplă, uşor dismorfism facial; retard somatic şi intelectual moderat; angiokeratoză.

BOLI PEROXIZOMALE

Clasificarea – actual acceptată, a bolilor peroxizomale (cauzate de deficitul enzimelor peroxizomale) distinge trei categorii:

Grupul I: Boli de deficit peroxizomal (deficit general al funcţiilor peroxizomale şi reducere severă a numărului de peroxizomi intacţi în toate tipurile celulare): sindromul cerebrohepatorenal Zellweger; boala Refsum de tip infantil; adrenoleucodistrofia neonatală; acidemia hiperpipecolică.

Grupul II: Deficienţe multiple de enzime peroxizomale cu număr şi dimensiuni variabile ale peroxizomilor în ficat şi peroxizomi normali în fibroblaşti în cultură: condrodisplazia rizomelică; sindromul Zellweger-like.

Grupul III: Deficitul unei singure enzime peroxizomale şi structură normală a peroxizomilor: adrenoleucodistrofia X-linkată; deficitul de acil-CoA-oxidază; deficitul de proteină bi (multi) funcţională; deficitul de tiolază peroxizomală (sindrom pseudo-Zellweger); deficitul de dihidroxiaceton-fosfat aciltransferază (pseudocondrodisplazia rizomelică); deficitul de alchildihidroxiaceton-fosfat sintetază; boala Refsum de tip adult; hiperoxaluria tip I; deficitul de glutaril-CoA-oxidază; acatalasemia.

Sindromul Zellweger

Este o boală letală, transmisă autozomal recesiv care se manifestă sub două forme:

Forma clasică asociază: dismorfism craniofacial (fontanele cu suturi larg deschise, occiput plat, hipertelorism, epicantus, anomalii ale pavilioanelor auriculare); disfuncţie neurologică gravă (hipotonie, retard psihomotor, deficite neurosenzoriale – surditate de percepţie, corioretinopatie, convulsii – cu EEG anormală); hepatosplenomegalie; icter colestatic (inconstant); chisturi renale şi retard somatic. Evoluţia este severă, cu deces în primul an de viaţă.

Diagnosticul se stabileşte, în mod esenţial, prin demonstrarea absenţei peroxizomilor în ficat (puncţie biopsie hepatică).

Tratament: nu există un tratament eficient. Se utilizează: clofibrat (pentru inducţie peroxizomală); restricţie dietetică de acid fitanic; suplimentarea dietei cu: precursori ai plasmalogenului; acid colic şi chenodeoxicolic; mixtură de glicerol trioleat şi glicerol trierucat în proporţie de 4/1 (uleiul lui Lorenzo) sau esteri ai acidului docosahexaenoic.

Profilaxia impune stabilirea diagnosticului prenatal în familiile „cu risc" (prin măsurarea activităţii dihidroxiaceton-fosfat aciltransferazei în corionul vilozitar) sau în celulele amniotice.

Condrodisplazia punctată rizomelică

Este o boală transmisă autozomal recesiv, caracterizată prin: membre scurte (pe seama segmentului proximal), calcifieri epifizare şi periarticulare,

eritrodermie ihtioziformă, contracturi, nanism, retard psihomotor sever, dismorfism (facies plat) şi cataractă. Durata de viaţă este de obicei sub 1 an, dar este posibilă şi supravieţuirea în a doua decadă.

Diagnosticul este confirmat prin valorile reduse ale dihidroxiaceton-fosfat aciltransferazei în trombocite sau fibroblaşti. Nu se cunoaşte nici o măsură terapeutică. *Diagnosticul prenatal* se stabileşte prin dozarea plasmalogenului (valori reduse) în corionul vilozitar biopsiat sau în celule amniotice.

Adrenoleucodistrofia

Boala este cauzată de mutaţia (deleţie ?) la nivelul genei localizate pe cromozomul X (Xq28), care determină sinteza unei proteine – ALDP – proteina adrenoleucodistrofiei; această proteină prezintă o analogie structurală semnificativă cu PMP 70 – proteina din membrana peroxizomală, membră a superfamiliei de transportori legaţi de ATP. Este posibil astfel ca mutaţia genică să împiedice transportul peroxizomal, determinând un deficit de CoA-sintetază, specifică acizilor graşi saturaţi cu lanţ foarte lung. Boala se transmite gonozomal recesiv, femeile fiind heterozigote, de regulă asimptomatice, iar fiii lor – bolnavi.

Suferinţa neurologică severă, caracteristică bolii este expresia unui proces progresiv de demielinizare cerebrală, derulat în două etape: realizată, iniţial, prin efectul citotoxic al acizilor graşi saturaţi, cu lanţ foarte lung şi apoi, într-o etapă următoare, mediată inflamator.

Forme clinice: boala prezintă mai multe forme clinice: *adrenoleucodistrofia copilului* (debut sub vârsta de 10 ani, prin tulburări de comportament, pierdere progresivă a vederii, vorbirii, demenţă, adesea: convulsii şi insuficienţă corticosuprarenală); deces sau limitarea la o viaţă vegetativă la aproximativ 3 ani de la debut; *adrenoleucodistrofia adolescentului* (acelaşi tablou clinic, debut tardiv: 10-21 ani); *adrenomieloneuropatia* (debut în a treia decadă cu tulburări senzoriale, sfincteriene, impotenţă sau sterilitate şi insuficienţă corticosuprarenală, evoluţie lent progresivă); *insuficienţa corticosuprarenală izolată; adrenoleucodistrofia cerebrală, de tip adult* (tulburări psihice – schizofrenie, tulburări de comportament); *adrenoleucodistrofia presimptomatică* (prezent defectul biochimic) şi *adrenoleucodistrofia atipică* (hemipareză lent progresivă, tulburări senzoriale etc).

Diagnosticul este confirmat prin demonstrarea valorilor crescute ale acizilor graşi cu lanţ foarte lung în plasmă sau fibroblaşti.

Tratamentul apelează la următoarele măsuri: a) transplant medular, care, efectuat în primul stadiu al bolii, are cele mai bune efecte terapeutice; b) tratament dietetic, care vizează reducerea acizilor graşi saturaţi cu lanţ foarte lung, atât de sursă endogenă (prin restricţie dietetică), cât şi endogenă (prin suplimentarea dietei cu o mixtură de acid oleic – C_{18} – şi erucic – C_{22}; tratamentul, util în încetinirea evoluţiei, mai ales la pacienţii în faza presimptomatică, prezintă o serie de efecte secundare, ca: trombocitopenie, trombocite gigante, limfocitopenie. Imunosupresia cu ciclofosfamidă s-a dovedit ineficientă. Se află în curs de evaluare tratamentul cu β-interferon.

Profilaxia este posibilă prin diagnostic prenatal (demonstrarea valorilor crescute ale acizilor graşi saturaţi cu lanţ foarte lung în corionul vilozitar sau în amniocite).

BOLI GENETICE ALE METABOLISMULUI PURINELOR ŞI PIRIMIDINELOR

Purinele (adenina, guanina) şi pirimidinele (timina, citozina, uracilul) sunt compuşi heterociclici care conţin azot şi din a căror combinaţie cu fosfatul şi riboza sau dezoxiriboza rezultă ribonucleotidele sau dezoxiribonucleotidele, determinând astfel sinteza ARN sau ADN.

Boli genetice ale metabolismului purinelor

Metabolismul purinelor cu enzimele care intervin şi bolile secundare deficitului acestora este prezentat în fig. 21.23.

Guta

Guta este o formă specială de artrită, produsă secundar depozitării intra- şi periarticulare de cristale aciculare de urat monosodic monohidrat, ca şi consecinţă a hiperuricemiei (risc de gută la valori ale acidului uric seric > 9 mg/dl).

Hiperuricemia este rezultatul acţiunii unor factori heterogeni genetici sau dobândiţi. Factorii genetici

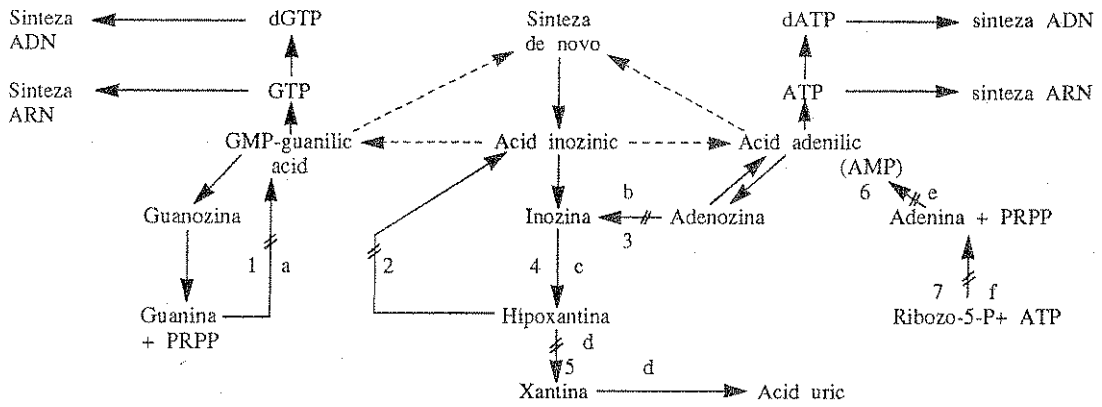


Fig. 21.23 – Metabolismul purinelor. ---►inhibiţie feed-back; PRPP, fosforibozil-1-pirofosfat; a, hipoxantin-guanin-fosforibozil transferază; b, adenozin deaminază; c, purin-nucleozid fosforilază; d, xantin oxidază; e, adenozin-fosforibozil transferază; f, fosforibozil-pirofosfat sintetază; 1, guta (un tip); 2, sindromul Lesch-Nyhan; 3, deficitul de adenozin deaminază; 4, deficitul de purin-nucleozid fosforilază; 5, xantinuria; 6, deficitul de adenozin-fosforibozil transferaza; 7, activitate crescută a fosforibozil-pirofosfat sintetazei.

constau în deficitul unor enzime (aldolaza B - intoleranţa ereditară la fructoză cu hiperuricemie indusă de fructoză; glucozo-6-fosfataza hepatică - glicogenoza tip I, şi hipoxantin-guanin-fosforibozil transferaza – HPRT) sau în activitatea crescută a fosforibozil-pirofosfat sintetazei. Transmiterea bolii este autozomal recesivă.

Tabloul clinic debutează la adult, cu totul excepţional la copil (guta juvenilă). Manifestările clinice ale gutei acute sunt cele de artrită acută, febrilă, la nivelul articulaţiilor mici ale membrelor, în special la nivelul primei articulaţii metatarsofalangiene. Artrita – care cedează spontan, în 1-2 săptămâni – are caracter recidivant şi se însoţeşte de depunerea de agregate de cristale (tofi gutoşi) periarticular. Majoritatea pacienţilor prezintă calculi renali, formaţi din uraţi.

Diagnosticul este confirmat de: prezenţa cristalelor aciculare de urat monosodic în lichidul articular; valori ale acidului uric seric > 7 mg/dl şi test terapeutic cu colchicină pozitiv (fig. 21.24, 21.25, 21.26).

Tratament: pentru *atacul acut* de gută, se apelează la: a) analgezice; b) antiinflamatorii nonsteroide (indometacin, ibuprofen, naproxen, tolmetin, cu excluderea aspirinei care favorizează reducerea eliminării urinare a acidului uric); c) glucocorticoizi intraarticular şi d) colchicină.

Pentru *tratamentul cronic,* se utilizează allopurinol sau probenecid, în funcţie de eliminarea urinară de acid uric (> 600 mg şi respectiv < 600 mg/24 ore) cu scopul de a reduce valorile acestuia < 7 mg/dl.

Profilaxia nu este posibilă.

Sindromul Lesch-Nyhan

Gena enzimei deficitare – HPRT (vezi fig. 21.23) fiind localizată pe cromozomul X, boala se transmite gonozomal recesiv; este prezentă, de aceea, exclusiv la sexul masculin, la care realizează forme clinice de severitate variabilă.

În *forma severă,* debutul are loc la 4-6 luni, prin retard psihomotor; în timp, se constată: spasticitate; coreoatetoză; retard mental moderat; retard somatic. Caracteristic pentru boală este comportamentul agresiv, atât faţă de alţii, cât mai ales faţă de sine, cu tendinţă la automutilare (prin muşcarea buzelor, limbii, degetelor); accesele de acest fel sunt declanşate de stări emoţionale şi se pot însoţi de opistotonus, spasm şi stridor laringian, cu cianoză. Retardul motor este exprimat, unii pacienţi nereuşind să meargă. Vorbirea este disartrică.

În *forma moderată,* suferinţa neurologică este uşoară sau absentă; guta debutează la vârstă tânără şi majoritatea pacienţilor prezintă litiază urică. Deficitul de dopamină, constatat la nivelul nucleilor bazali, permite ipoteza că suferinţa neurologică este secundară unui defect al funcţiei de neurotransmitere. Prezenţa, uneori, a disfagiei şi vărsăturilor îngreunează alimentaţia.

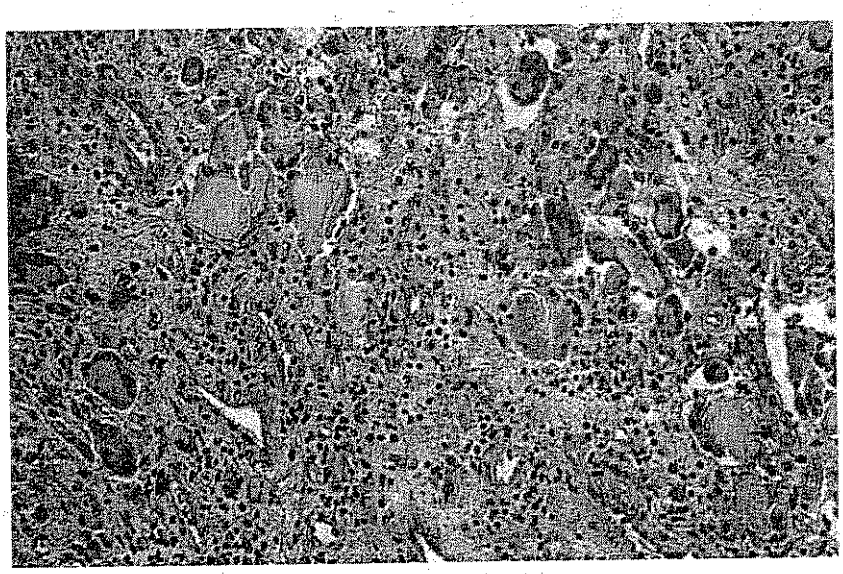


Fig. 21.24 – Guta. Secţiune histologică. Coloraţie HE, ob. 10 × 3,3. Depozite amorfe de uraţi cu infiltrat inflamator cronic rotundocelular în jur şi celule gigante de tip reactiv. Pacientă în vârstă de 9 ani. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti, Dr. Rafira Câtu.)

Fig. 21.25 – Guta. Secţiune histologică. Coloraţie HE, ob. 10 × 3,3 (acelaşi caz). Zonă cu depozite de uraţi şi calcifieri (ora 1-3); în jur infiltrat inflamator cronic, reacţie fibroasă şi alte depozite mai mici de urat (în dreapta figurii). (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti, Dr. Rafira Câtu.)

Testele de laborator arată valori crescute ale acidului uric seric şi urinar, cu raport acid uric/creatinină în urina matinală net crescut (2-5,3 faţă de 0,2-0,6).

Tratament: pentru suferinţa neurologică nu se cunoaşte nici un tratament eficient. Se apelează la: valium (reduce spasticitatea), hidroxitriptofan (reduce tendinţa la automutilare); allopurinol (≤ 20 mg/kg corp/zi) pentru hiperuricemie; aport hidric ≥ 50 ml/kg/zi pentru prevenirea litogenezei urice; portajul de cotiere petru evitarea automutilării.

Profilaxia apariţiei altor cazuri în familiile „cu risc" este posibilă prin diagnostic prenatal.

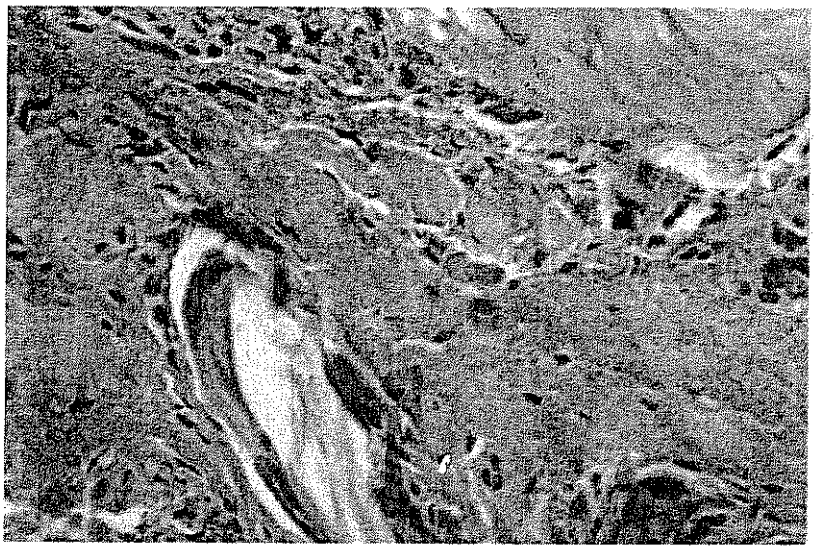


Fig. 21.26 – Guta. Secţiune histologică. Coloraţie Van Gieson ob. 25 × 2 (acelaşi caz). Imaginea unui microcristal de urat cu reacţie granulomatoasă în jur şi celule gigante. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti, Dr. Rafira Câtu.)

Deficitul de adenozin deaminază (ADA)

Reprezintă cauza imunodeficienţei combinate severe, transmisă autozomal recesiv, la aproape 50% dintre aceşti bolnavi. Deficitul imunologic se explică prin acumularea dezoxiadenozinei şi secundar a deoxi-ATP în limfoblaşti, cu efect inhibitor asupra creşterii acestora, în special a precursorilor limfocitelor T (vezi fig. 21.23).

Tabloul clinic asociază: infecţii recidivante, din primul an de viaţă, aplazia timusului, amigdalelor şi a ganglionilor limfatici.

Diagnosticul se precizează prin absenţa aproape completă a adenozin deaminazei în fibroblaşti şi limfocite.

Tratamentul de elecţie constă în transplant medular. Se mai utilizează: transfuzii cu eritrocite iradiate, la 4-6 săptămâni interval (risc de hemosideroză) sau perfuzii cu adenozin deaminază bovină purificată. Terapia genică reprezintă, pentru această boală, un deziderat apropiat (vezi capitolul „Sistemul imunitar şi sindroame imunodeficitare").

Deficitul de purin-nucleozid fosforilază

Determină un deficit izolat de imunitate celulară prin acumularea de dezoxiguanozină şi secundar de dezoxi-GTP în celulele sistemului imun (vezi fig. 21.23).

Xantinuria

Se caracterizează prin scăderea cantităţii de acid uric, cu creşterea precursorilor săi (xantina, hipoxantina), secundar deficitului de xantin oxidază (vezi fig. 21.23). Boala se transmite autozomal recesiv.

Tabloul clinic constă în prezenţa litiazei urinare (calculi de xantină). Depunerea musculară a xantinei sau a hipoxantinei poate determina mialgii, mai ales după efort fizic.

Testele de laborator indică: scăderea eliminării urinare de acid uric (< 100 mg/24 ore) şi creşterea eliminării de hipoxantină (10-40%) şi xantină (50-90%), la câteva sute de mg (valori normale: 0,2 mg/24 ore).

Tratamentul apelează la: aport hidric crescut; reducerea aportului alimentar de purine şi alcalinizarea urinei.

Deficitul de adenin-fosforibozil transferază

Determină acumularea în organism a adeninei (vezi fig. 21.23), care, metabolizată în 2,8-dihidroxiadenină, formează calculi renali, tabloul clinic fiind cel al litiazei urinare. Boala se transmite autozomal dominant. În 40% din cazuri, boala debutează în copilărie.

Diagnosticul se stabileşte pe baza cantităţii crescute de adenină în urină şi a absenţei enzimei în hematii.

Tratamentul se face cu allopurinol, care reduce sinteza purinelor.

Activitatea crescută a fosforibozil-pirofosfat sintetazei

Gena este situată pe cromozomul Xq. Determină producerea în exces de acid uric (eliminare urinară de 1-2,4 g/24 ore), responsabilă de instalarea gutei şi a litiazei urice.

Boli genetice ale metabolismului pirimidinelor

Aciduria orotică ereditară

Este consecinţa deficitului a două enzime, implicate în metabolismul pirimidinelor: orotic-acid pirofosforilaza şi orotic-acid decarboxilaza (fig. 21.27). Rezultă: creşterea eliminării urinare de acid orotic şi reducerea sintezei de pirimidine şi implicit de ADN şi ARN, cu anemie megaloblastică, rezistentă la terapia uzuală, retard somatic şi mental. Boala poate fi tratată eficient prin suplimentarea dietei cu uridină (1,5 g/zi).

Deficitul de pirimidin-5'-nucleotidază

Este transmis autozomal recesiv, limitat la hematii şi conduce la instalarea unei anemii hemolitice nesferocitare.

Creşterea activităţii 5'-nucleotidazei

Determină o degradare accelerată a nucleotidelor pirimidinice (şi purinice) şi hipouricemie.

Tabloul clinic asociază: infecţii recidivante, convulsii, tulburări de vorbire şi tulburări de comportament. Suplimentarea dietei cu nucleotide ameliorează net suferinţa.

Xeroderma pigmentosum

Defectul fundamental constă într-o anomalie metabolică în refacerea dimerilor de timidină din ADN la nivelul tegumentelor, după expunerea la raze ultraviolete. Pacienţii prezintă în zonele cutanate expuse la soare anomalii de pigmentare şi numeroase malignităţi. Nu există tratament specific.

PORFIRII

Porfiriile sunt boli genetice de metabolism datorate unor anomalii în sinteza hemului, component major al hemoglobinei, mioglobinei, catalazelor, peroxidazelor şi citocromilor.

Biosinteza hemului şi formele de porfirie generate de deficitul diferitelor enzime implicate în această biosinteză sunt prezentate în tabelul 21.XII.

Tabloul clinic include simptome de suferinţă neuropsihică, hepatică şi cutanată.

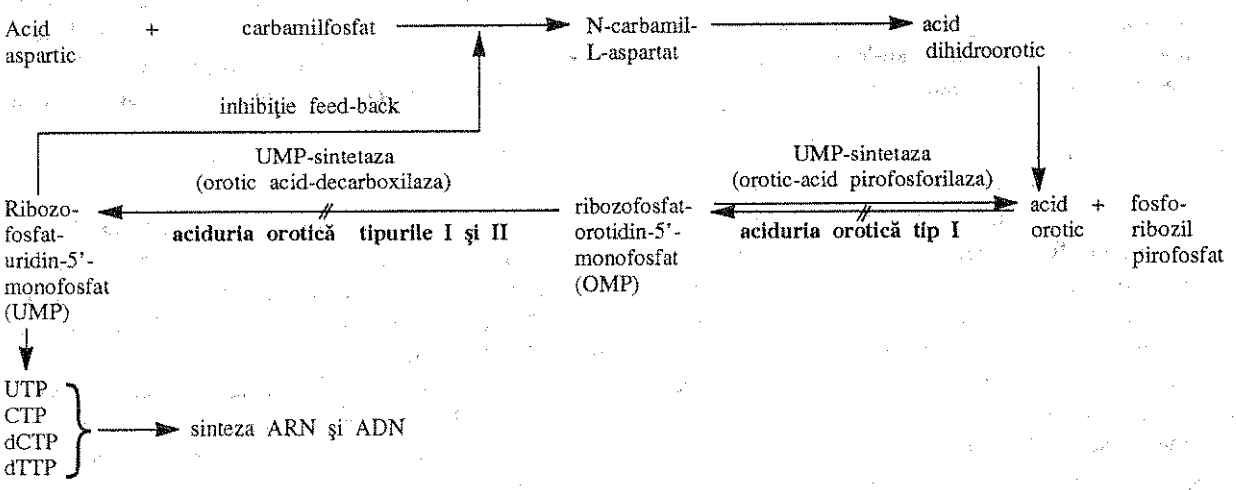


Fig. 21.27 – Biosinteza pirimidinelor

TABELUL 21.XII

BIOSINTEZA HEMULUI ŞI TIPURILE DE PORFIRIE

Etape	*Enzima*	*Localizare a genei*	*Transmitere*	*Tipul de porfirie*
Glicina + succinil-CoA → Ac.-Δ aminolevulinic (ALA)	ALA-sintetaza (ALAS)	3p21.1[1] Xp11.21[2]		
	ALA-dehidraza	9q.34	AR	Deficit de ALA-dehidrază
→ Porfobilinogen → Hidroximetilbilan	Porfobilinogen diaminaza	11q24.1→q24.2	AD	Porfiria acută intermitentă
	Uroporfirinogen III sintetaza	10q25.2→q26.3	AR	Porfiria eritropoietică congenitală
Neenzimatic Uroporfirinogen I → Coproporfirinogen I; Uroporfirinogen III → Coproporfirinogen III	Uroporfirinogen decarboxilaza	1p34	AD	Porfiria cutanea tarda
→ Protoporfirinogen IX	Coproporfirinogen oxidaza	9	AD	Coproporfiria ereditară
	Protoporfirinogen oxidaza	14	AD	Porfiria variegata
→ Protoporfirina IX → Fe, Hem	Ferrochetalaza	18q21.3	AD	Protoporfiria

[1] $ALAS_1$ - neeritroidă.
[2] $ALAS_2$ - eritroidă.

Simptomele neuropsihice oglindesc suferinţa sistemului nervos central şi periferic. Acestea apar în cadrul „atacului acut" în următoarele patru tipuri de porfirii: deficitul de ALA-dehidrază; porfiria acută intermitentă; coproporfiria ereditară şi porfiria variegata (porfirii acute). Simptomele pot include: durere abdominală (simptome sugestive); greaţă; vărsături, constipaţie, dureri în extremităţi sau lombare, polakiurie, disurie, confuzie mentală, comă şi convulsii.

Semnele constatate la examenul fizic sunt: tahicardia, hipertensiunea, neuropatia motorie, deficite senzoriale sau ale nervilor cranieni. Eliberarea crescută de catecolamine a fost implicată în producerea aritmiilor cardiace severe cu moarte subită.

Patogeneza suferinţei neurologice în porfirii nu este pe deplin cunoscută. Dintre ipotezele existente, se impune atenţiei cea care susţine efectul neurotoxic al ALA şi PBG. Argumentele esenţiale sunt două: valorile mult crescute ale ALA în atacul acut şi analogia sa structurală cu acidul γ-aminobutiric (GABA), fapt care permite a susţine interacţiunea sa cu receptorii GABA.

Episoadele acute sunt precipitate, de obicei, de o serie de factori: consumul excesiv de alcool, aport alimentar mult redus; o serie de medicamente ca: a) barbiturice, diazepam, b) estrogeni, progesteron; c) sulfamide, cloramfenicol, rifampicin, griseofulvin; d) fenitoină, imipramin, nifedipin, spironolactonă, teofilină, tolbutamid.

Simptomele cutanate au ca şi caracter comun fotosensibilitatea. Pe tegumentele expuse apar leziuni buloase care lasă cicatrice, cu îngroşarea tegumentelor, zone de hipo- şi hiperpigmentare; pielea este fragilă şi leziunile apar adesea şi după traumatisme minore.

Patogeneza leziunilor cutanate este mai probabil multifactorială, cu contribuţia enzimelor proteolitice şi a complementului activat.

Hepatopatia cronică (în porfiria cutanea tarda şi în protoporfirie) se constituie secundar depozitării de porfirină în ficat şi evoluează spre ciroză hepatică.

Sindromul hemolitic, prezent în porfiria eritropoietică congenitală gravă cu debut precoce, se datorează acumulării în eritrocite de izomeri de uroporfirină şi coproporfirină I. Se poate manifesta in utero prin anemie hemolitică severă şi anasarcă sau la sugari, prin anemie hemolitică de intensitate variabilă, splenomegalie.

Diagnosticul se stabileşte pe baza criteriilor clinice, a vârstei de debut şi a dozării porfirinelor în urină, scaun şi hematii (tabelul 21.XIII). Diagnosticul de certitudine constă în dozarea enzimei deficitare în eritrocite, limfocite sau limfoblaşti şi fibroblaşti în cultură, teste cu disponibilitate foarte redusă în prezent.

Tratament: atacurile acute de porfirie se previn prin evitarea factorilor precipitanţi, menţionaţi. Tratamentul atacului acut include: analgezice (acetaminofen, aspirină, methadonă, sulfat de morfină); antiemetice, fenotiazinice; aport crescut de hidraţi de carbon, care reduc cantitatea de precursori porfirinici: i.v. sau per oral (300 g/zi); hem 3-4 mg/kg corp/zi, i.v., pentru efectul de feed-back negativ asupra sintezei şi activităţii ALA-sintetazei (monitorizând pacienţii pentru posibilele efecte secundare ale acestei terapii: tromboflebite, hemoliză, coagulopatii).

Simptomele cutanate trebuie prevenite prin evitarea expunerii la soare (îmbrăcăminte adecvată) şi la traumatisme; o serie de tratamente propuse pentru reducerea fotosensibilităţii cutanate în protoporfirie (β-caroten, cholestiramină, care cresc eliminarea fecală de protoporfirină) nu au dat rezultate încurajatoare.

Boala hepatică cronică, cu evoluţie spre ciroză hepatică, din porfiria cutanea tarda şi protoporfirie, poate beneficia de transplant hepatic.

Unele măsuri terapeutice sunt specifice pentru un anumit tip de porfirie: transfuzie de sânge şi splenectomie în formele severe de porfirie eritropoietică congenitală sau protoporfirie eritropoietică (care evoluează cu hemoliză severă); transplant medular, posibil curativ în porfiria eritropoietică congenitală; flebotomii repetate în porfiria cutanea tarda (reduce excesul de fier, care agravează boala).

TABELUL 21.XIII

PORFIRIILE (incidenţă, diagnostic)

Tipuri de porfirii	*Incidenţă*	*Criterii clinice*		*Criterii de laborator: valori crescute ale porfirinelor în:*		
		Vârsta de debut	*Manifestări clinice*	*Urină*	*Scaun*	*Eritrocite*
Deficit de ALA-dehidrază	Foarte rară	Sugar → adult	– neuropsihice	ALA Copro III	–	Proto IX (Zn complex)
Porfiria acută intermitentă	1/10 000-1/20 000[1]	Adolescent, adult	– neuropsihice	ALA PBG	–	–
Coproporfiria ereditară	Rară	Adolescent, adult	– neuropsihice – cutanate	ALA PBG Copro III	Copro III	–
Porfiria variegata	3/1 000 Africa de Sud	Adolescent, adult	– neuropsihice – cutanate	ALA PBG Copro III	Copro III Proto IX	–
Porfiria cutanea tarda (tip II)[2]	Rară	Adult	– cutanate – hepatice	Uro 1,7-carboxilat	Izocopro	–
Porfiria eritropoietică congenitală	Rară	In utero → adult	– cutanate – sindrom hemolitic	Uro I	Copro I	Uro I
Protoporfiria eritropoietică	1/5 000-1/10 000	Copil	– cutanate – hepatice – sindrom hemolitic	–	Proto IX	Proto IX (liber)

[1] În Suedia 7,7/100 000 şi incidenţa heterozigoţilor: 1/2 000.

[2] Tipul I, sporadic, se asociază în special cu alcoolismul sau hemosideroza.

BOLI GENETICE ALE METABOLISMULUI FIERULUI

Atransferinemia

Este o boală extrem de rară, caracterizată prin absenţa sau deficitul sever al transferinei, care asigură transportul fierului în sânge. Gena transferinei (ca şi cea pentru receptorul său specific), este localizată pe cromozomul 3 şi boala se transmite autozomal recesiv. A-/hipotransferinemia determină anemie hipocromă severă cu retard de dezvoltare somatică, consecutiv şi depozitare excesivă a fierului în ficat, miocard, sistemul reticuloendotelial.

Diagnosticul este stabilit prin dozarea transferinei, cu valori mult reduse: < 10 mg/dl (valori normale: 200-400 mg/dl). Hipotransferinemia genetică trebuie diferenţiată de cea dobândită din hepatopatii, nefropatii, enteropatii, boli inflamatorii şi maligne.

Tratamentul substitutiv, cu transferină umană purificată, fără fier, administrată în perfuzie endovenoasă este eficient, dar prohibitiv în ceea ce priveşte disponibilitatea şi costul. Una din schemele existente recomandă: 2 g, în trei doze, în decurs de 16 zile, apoi 1 g, la 3 luni sau 2 g la 6 luni. În lipsa acestui preparat, aportul de transferină se poate asigura prin transfuzii cu plasmă proaspăt congelată. Se asociază chelatori de fier.

Hemocromatoza neonatală

Este o hepatopatie gravă (cu insuficienţă hepatică) cu debut prenatal, asociată cu depunere extrahepatică de fier. Majoritatea cazurilor raportate sunt sporadice, dar există şi mai multe cazuri în aceeaşi familie. Cauza bolii nu este cunoscută. Se crede că sunt implicaţi factori genetici (ereditate mitocondrială ?) şi posibil şi factori de mediu. Mecanismul de transmitere pare a fi autozomal recesiv.

Tabloul clinic al bolii este prezent de la naştere sau se constituie în primele ore de viaţă: icter, anemie, sindrom hemoragipar, edeme, ascită, oligurie.

Examinările paraclinice arată: hipoalbuminemie; hiperbilirubinemie; trombocitopenie; timp de coagulare prelungit, feritina posibil crescută, deşi transferina este redusă; depozite excesive de fier în mucoasa bucală biopsiată.

Diagnosticul diferenţial se face cu: hepatita neonatală, boli metabolice cu insuficienţă hepatică; anemii hemolitice cu hemosideroză secundară; sindromul lupusului neonatal şi infarctul hepatic.

Tratamentul vizează iniţial manifestările insuficienţiei hepatice: sindromul hemoragipar, hipoglicemia, hipotensiunea, hiperamoniemia. După stabilirea diagnosticului de hemosideroză neonatală, se pot indica: transplant hepatic sau tratament medical, cu rol antioxidant (care vizează reducerea agresiunii hepatice, secundară acţiunii radicalilor liberi): prostaglandină E_1, N-acetilcisteină, α-tocoferol, polietilenglicol succinat, seleniu, chelatori de fier.

Prognosticul este grav.

Hemocromatoza primară (genetică, juvenilă, familială, idiopatică)

Hemocromatoza primară (incidenţă 2-5/1 000 la populaţia caucaziană, gena localizată probabil pe cromozomul 6p, transmitere autozomal recesivă) se caracterizează printr-o creştere excesivă a absorbţiei intestinale a fierului (de 2-4 ori), cu acumulare progresivă a acestuia în diferite organe şi ţesuturi: ficat, pancreas, piele, sistem osos, miocard; se asociază cu antigen HLA-A3.

Tabloul clinic debutează de obicei la adult şi excepţional la adolescent (caz în care evoluţia este mai rapidă şi mai severă). Simptomele şi semnele principale sunt adinamie şi letargie, dureri abdominale, artralgii, hepatosplenomegalie, pigmentaţie cutanată, reducerea pilozităţii corporale; artropatie la nivelul articulaţiilor mici şi mijlocii; se asociază diabetul zaharat („diabetul bronzat").

Explorările diagnostice specifice sunt: a) sideremia > 170 μg/dl; b) saturaţia transferinei peste 62%; c) feritina serică crescută (valori normale 20-100 mg/l, variabile în funcţie de vârstă şi sex) şi d) concentraţia hepatică crescută a fierului (determinată pe ţesut hepatic biopsiat) > 150 mmol/g (valori normale: 5-40, în medie 15 μmol/g).

Diagnosticul precoce al bolii (în faza presimptomatică) este posibil prin screening (sideremie, feritină serică, capacitate totală de legare a fierului, tipizare HLA).

Indicaţiile pentru screening includ: rudele de gradul I, în vârstă ≥ 4 ani ale unui pacient nou diagnosticat; pacienţii (indiferent de vârstă), cu cardiomiopatie, hipogonadism, amenoree, diabet zaharat sau cu evoluţie trenantă a unei hepatite acute.

Diagnosticul diferenţial include cauzele de hemocromatoză secundară (anemii hemolitice, ciroza alcoolică, porfiria cutanea tarda etc.).

Tratamentul constă în flebotomii repetate, având ca obiectiv reducerea saturaţiei transferinei sub 15% şi a feritinei serice sub 20 µg/l. La copil, se recomandă iniţial emisia a 5-7 ml sânge/kg, la interval de 7-10 zile, pentru ca, după atingerea obiectivelor stabilite, flebotomia să se practice la interval de 1-3 luni. Chelatorii de fier (Desferal) asociaţi cu acid ascorbic se recomandă îndeosebi la bolnavii anemici, la care flebotomia este contraindicată. Există speranţa unei terapii per orale cu chelatori de fier şi, în perspectivă, a terapiei genice. Dieta săracă în fier nu previne hemocromatoza la pacienţii, diagnosticaţi prin screening, în faza presimptomatică.

Evoluţia este cronică, cu posibilitatea apariţiei cancerului hepatic.

Prognosticul – rezervat sau grav – al bolii netratate este dependent de complicaţiile cirozei hepatice şi de cardiomiopatie.

Profilaxia este posibilă numai prin acordarea sfatului genetic, în baza riscului de recurenţă a bolii (25%).

BOLI GENETICE ALE METABOLISMULUI CUPRULUI

Boala Wilson

(vezi capitolul „Boli neurodegenerative)

Boala Menkes

Este o boală genetică rară (1/200000), prezentă la băieţi (gena mutantă localizată Xq12-q13, cu transmitere gonozomal recesivă), atribuită unui deficit în absorbţia şi în transportul intestinal al cuprului.

Tabloul clinic oglindeşte suferinţa diferitelor organe şi sisteme, secundară reducerii activităţilor enzimatice dependente de prezenţa cuprului şi este prezent din primele două luni de viaţă: instabilitate termică (hipotermie); simptome neurologice: convulsii, parapareză spastică, opistotonus, decerebrare; simptome digestive: vărsături, diaree, hepatomegalie şi un dismorfism caracteristic: obrajii plini, părul rar, decolorat, cu aspect sârmos.

Cupremia şi ceruloplasmina au valori reduse. Există o cantitate de cupru crescută în mucoasa intestinală şi scăzută în ficat şi în creier.

Evoluţia este severă, cu deces în al doilea sau al treilea an de viaţă (prognostic infaust).

Tratamentul cu cupru histidinat (în injecţii i.m.), început imediat după naştere, ameliorează evoluţia bolii (supravieţuire în a doua decadă, cu un retard de dezvoltare uşor sau moderat), dar este ineficient asupra suferinţei neurologice deja constituite.

Sindromul cornului occipital

Este o displazie scheletică, secundară unor mutaţii diferite la nivelul aceleiaşi gene, implicată în boala Menkes, denumită astfel datorită existenţei unor structuri osificate la nivelul inserţiilor occipitale ale muşchilor trapezi (evidente la examenul radiologic şi, uneori, palpabile). Se mai menţionează modificări ale metafizelor oaselor lungi, claviculei; hernii; laxitate cutanată şi articulară.

Ceruloplasmina şi cuprul seric sunt reduse uşor sub limita inferioară a normalului.

Bibliografie

ACOSTA P.B., YANNICELLI S. şi colab.: Nutrient intake and growth of infants with phenylketonuria undergoing therapy. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1998; 27(3): 287-291.

BEHRMAN R.E., KLIEGMAN R.M., ARVIN A.M.: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 25-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1996, p. 328-430.

BREWER H.B., SANTAMARINA-FOJO S., HOEY J.M.: Disorders of lipoprotein metabolism. Vol. III. In De Groot L.J.: Endocrinology, ed. a 3-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1995, p. 2731-2750.

CHAVANY C., JENDOUBI M.: Biology and potential strategies for the treatment of GM_2 gangliosidoses. Molecular Med. Today 1994; 4(4): 158-165.

COX T.M., SINCLAIR J.: Molecular Biology in Medicine. Blackwell Sci. 1997; 95-127: 134-139: 299-310.

DEMESI M., PENATTI C.A. et al: The prooxidant effect of 5-aminolevulinic acid in the brain tissue of rats: implications in neuropsyhiatric manifestations in porfirias. Free Rad. Biol. Med. 1996; 20(3): 291-299.

FEOLI-FONSECA J.C., LEVY E. şi colab.: Familial lipoprotein-lipase defficiency in infancy: clinical, biochemical and molecular study. J. Pediatr. 1998; 133(3): 417-428.

FREESEMANN A.G., GROSS U. şi colab.: Immunological, enzymatic and biochemical studies of uroporphyrinogen III

- synthetase defficiency in 20 patients with congenital erythropoietic porphyria. Eur. J. Biochem. 1998; 257(1): 149-153.
GELEHRTER Th.D., COLLINS F.S.: Principles of Medical Genetics. Williams and Wilkins, Baltimore, 1990, p. 225-286.
KOLODNY E.H.: Mucolipidosis: aspectos clinicos y geneticos. Rev. Neurol. 1998; 27(156): 337-341.
KUSICK Mc V.A.: Mendelian inheritance in man, ed. a 9-a. Johns Hopkins University Press., Baltimore, 1990.
LAGARDE C., HAMEL-TEILLAC D. et al: Allogreffe de moelle osseuse dans la porphyrie erythropoiétique congénitale. Ann Dermatol. Venerol. 1998; 125(2): 114-117.
MUELLER R.F., YOUNG J.D.: Emery's Elements of Medical Genetics, ed. a 9-a. Churchill Livingstone, 1997, p. 127-141.
NICOLAIDES P., LEONARD J. şi colab.: Neurological outcome of methylmalonic acidemia. Arch. Dis. Child. 1998; 78(6): 508-512.
OVALI F., SAMANCI N. şi colab.: Congenital sialidosis. Turkish J. Pediatr. 1998; 40(3): 447-451.
RHODE H., ELEI E. şi colab.: Newborn screening for galactosemia: ultramicro assay for galactose-1-phosphate-uridyltransferase activity. Clin. Chim. Acta 1998; 274(1):71-82.
RIMOIN D.L., CONNOR J.M., PYERITZ R.E.: Emery and Rimoin's Principles and practice of medical genetics, ed. a 3-a. Vol. II. Churchill Livingstone, 1996, p. 1867-2140.
SCARLETT Y.V., BRENNER D.A.: Porphyrias. J. Clin. Gastroenterol. 1998; 27(3):192-198.
SCHOOS R., VERLOES A., et al: Les programmes de dépistage systématique en néonatologie: aspects pharmacoéconomiques. Rev. Med. Liège 1998; 53(5): 311-315.
WAISBREN S.E., CHANG P. şi colab.: Neonatal neurological assessment of offspring in maternal phenylketonuria. J. Inherit. Metab. Dis. 1998; 21(1): 39-48.
***: American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Indications for cholesterol testing in children. Pediatrics 1989; 83:141.

MUCOVISCIDOZA (FIBROZA CHISTICĂ)*

Ioan Popa, Liviu Pop

Definiţie. Mucoviscidoza (MV) este cea mai frecventă afecţiune monogenică a rasei caucaziene, cu transmitere autozomal recesivă, cu evoluţie cronică progresivă, potenţial letală, traducându-se din punct de vedere fiziopatologic prin alterarea transportului clorurilor la nivelul glandelor mucoase şi seroase, anomalia primară fiind reprezentată de gena MV, iar clinic fiind caracterizată de un polimorfism ce asociază în principal pneumopatie cronică obstructivă, diaree cronică cu steatoree, malnutriţie şi falimentul creşterii.

Epidemiologie. În mod clasic se recunoaşte în cazul MV o incidenţă de 1:2 000-2 500 nou-născuţi, dar raportările la scară naţională sunt foarte largi, în general datorită posibilităţilor de depistare diferite, dar şi a heterogenităţii fenotipice şi genotipice. Obţinerea unor date cât mai apropiate de realitate necesită delimitarea atentă a populaţiei studiate, la care se adaugă datele oferite de screening-ul neonatal.

În România, un studiu pilot, singurul până în acest moment, efectuat pe parcursul anilor '80, în cadrul Clinicii II Pediatrie din Timişoara, ce a vizat screening-ul neonatal în 4 judeţe din vestul ţării, prin utilizarea unui test meconial de concepţie proprie, a stabilit o incidenţă a bolii de 1:2 054 nou-născuţi, apropiată de media europeană.

Etiopatogenie (genetica mucoviscidozei). *Identificarea genei mucoviscidozei:* a parcurs două etape. Iniţial, prin studii de screening genetic în familii cu doi sau mai mulţi bolnavi de MV, utilizând markeri ADN definiţi prin polimorfismul lungimii fragmentului de restricţie (RFLP – Restriction Fragment Length Polymorphism), mai multe grupuri de studiu pe parcursul anului 1985 au demonstrat linkajul între gena MV şi o serie de markeri. Doi dintre aceştia, MET oncogena şi D7S8 flancau gena MV, distanţa dintre ei fiind estimată la 1 500 kilobaze (kb). Aceste rezultate au stabilit fără echivoc că locusul genei este la nivelul braţului lung al cromozomului 7, între benzile 22 şi 31. Ulterior, reunindu-şi eforturile, două colective de cercetare conduse de Lap-Che Tsui şi John Riordan, respectiv, Francis Collins dezvoltă o nouă tehnică de clonare, mult mai rapidă, denumită „chromosome walking and jumping" (tehnica cromozomului păşitor şi săritor). Aceasta a permis ca, la finele anului 1989, să fie identificat locusul propriu-zis al genei defective, a cărei mărime este de 280 kb, conţinând cel puţin 27 exoni (zone codante) despărţiţi de introni (zone necodante) şi cu un ARN mesager cu o lungime de aproximativ 6,5 kb. Proteina codată era formată din 1 480 aminoacizi, iar identificarea în structură a primului codon, corespunzător metioninei, indica faptul că aceasta făcea parte din familia proteinelor transmembranare. Această proteină a fost denumită „regulator al conductanţei transmembranare" (Cystic

* Fibroza chistică este denumirea bolii în literatura anglo-saxonă, iar mucoviscidoza este denumirea păstrată în literatura franceză şi germană.

Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator – CFTR).

CFTR – structură, funcţie, reglare: expresia CFTR in vitro prin tehnici de imunoprecipitare şi recombinare a proteinei, cât şi identificarea unui reziduu hidrofob în cadrul secvenţei proteice au sugerat topografia membranară a CFTR, a cărei funcţie este AMPc dependentă. Practic, CFTR este situată într-o poziţie unde poate media direct transportul clorurilor, servind ca mijloc de traversare şi reglare în acelaşi timp a mişcării clorurilor spre şi dinspre lumenul epitelial. CFTR conţine două jumătăţi simetrice, respectiv 5 domenii (fig. 21.28).

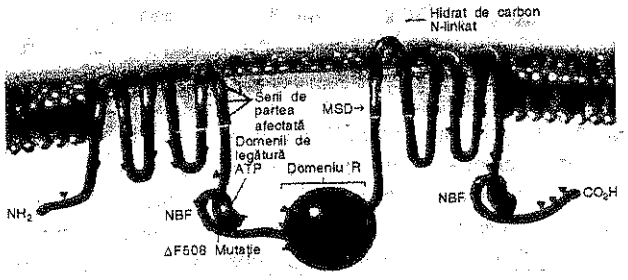


Fig. 21.28 – Modelul Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) (după Colins, 1996).

• *Domeniul membranar* (Membrane Spanning Domein – MSD): reprezentat de două zone pereche, formate din câte 6 regiuni transmembranare, hidrofobe, capabile să lege structurile lipidice. MSD reprezintă porul membranei celulare, cu o înaltă selectivitate pentru anioni în comparaţie cu cationii. Ordinea selectivităţii este $Br^- < Cl^- < I^-$, o trăsătură distinctivă a CFTR. Modalităţile prin care transportul clorurilor este afectat sunt: scăderea voltajului canalelor potasiu–dependente, alterarea funcţiei receptorilor nicotin-acetilcolinici, alterarea voltajului mitocondrial, inversarea selectivităţii anionice de la secvenţa normală la $I^- < Br^- < Cl^-$.

• *Domeniul de legătură* (Nucleotide Binding Domain sau Fold-NBD sau NBF): reprezentat de două zone pereche, hidrofile şi care interacţionează cu moleculele de ATP. Deleţia fenilalaninei (ΔF508), cea mai comună mutaţie, este situată la nivelul uneia din cele două zone. NBF intervine în reglarea canalului de clor prin intracţiunea directă cu moleculele de ATP

• *Domeniul de reglare* (R - domain): este unic, situat intracitoplasmatic şi leagă cele două jumătăţi simetrice ale proteinei. Conţine situsurile de fosforilare ale protein kinazelor A (PKA) şi C (PKC) şi imprimă prin structura sa caracterul de specificitate al CFTR între celelalte proteine de transport. Intervine în procesul de reglare prin mecanismele de fosforilare şi defosforilare

În ce priveşte reglarea, datele actuale sugerează că domeniul de reglare intervine prin păstrarea închisă a canalului de clor prin defosforilarea mediată de fosfataze. Fosforilarea acestui domeniu conduce la deschiderea canalului. Procesul de fosforilare este un mecanism cAMP dependent şi este mediat de PKA şi PKC. În acelaşi timp intervine în reglare şi domeniul de legătură, prin interacţiunea directă a nucleotidelor intracelulare cu moleculele de ATP. Studii recente au evidenţiat, complementar, rolul permisiv al PKC în activarea cAMP, posibilitatea activării independente de către alte protein kinaze, cum ar fi tirozin kinaza (TK) şi activarea fosforilării la nivel bazal de către flavonoide, ceea ce subliniază în fapt complexitatea funcţiilor CFTR.

Mecanisme moleculare patogenice: la ora actuală sunt clar descrise 5 clase de mecanisme moleculare patogenice generale:

• *Clasa I* – defect în producerea proteinei: mutaţiile sunt determinate de întreruperea prematură a transcripţiei, cu producerea unei proteine aberante şi instabile

• *Clasa a II-a* – defect în prelucrarea (procesarea) proteinei: asociază mutaţiile prin care este împiedicat „traficul" normal al proteinei în locusul celular corect, prin „capturarea" acesteia la nivelul reticulului endoplasmic; proteina finală va avea o conformaţie anormală.

• *Clasa a III-a* – defect de reglare: mutaţiile vizează în principal nucleotidele de legătură, consecinţa fiind scăderea permeabilităţii peretelui celular.

• *Clasa a IV-a* – defect de conducere: interesează domeniul membranar şi constă în reducerea ratei fluxului de ioni, sau a reducerii timpului în care acest canal este deschis la 1/3.

• *Clasa a V-a* – sinteză redusă: luată în considerare ca mecanism patogenic posibil odată cu descoperirea mutaţiilor care aveau o expresie fenotipică extrem de blândă sau chiar un singur simptom, cum sunt cazurile reprezentate prin absenţa congenitală la sexul masculin a vaselor deferente (mutaţia R 117 H).

Mutaţiile genetice în mucoviscidoză: clonarea genei şi identificarea proteinei patologice au demon-

strat iniţial, la nivelul exonului 10, în poziţia 508, deleţia a trei perechi de baze, tradusă prin absenţa fenilalaninei. Denumită ΔF508, această mutaţie s-a dovedit ulterior cea mai frecventă, cu o medie în populaţia caucaziană de aproximativ 70%, dar cu largi variaţii între nordul şi sudul Europei.

În ce priveşte mutaţiile non ΔF508, în ultimii ani, studii extensive au pus în evidenţă mai mult de 1000 noi mutaţii. Frecvenţa relativă a mutaţiilor diferite de ΔF508 este foarte variabilă în diferitele populaţii, multe dintre ele constituind raritäţi – „hotspot mutations". În acelaşi timp, distribuţia lor pare să nu fie întâmplătoare, anumite mutaţii fiind specifice pentru anumite areale geografice şi grupuri populaţionale.

În România, primele studii genetice, cu analizarea extensivă a rezultatelor, s-au efectuat în cadrul Clinicii II Pediatrie şi al Centrului de Mucoviscidoză din Timişoara, prin colaborarea cu Unitatea Genetică a Royal Manchester Children's Hospital, Anglia. Rezultatele preliminare au stabilit o incidenţă a mutaţiei ΔF508 de 28,5%. Între mutaţiile non ΔF508 o menţiune aparte o reprezintă mutaţia 1717-2A-G identificată la nivelul intronului 10 şi neanunţată deocamdată de nici un alt grup de studiu, ceea ce subliniază caracterul de specificitate al unor mutaţii, aspect susţinut şi de existenţa unor genotipuri heterozigot compus ΔF508, la care alela non ΔF508 nu a fost deocamdată identificată, în ciuda numărului mare de mutaţii cunoscute până în acest moment pe plan mondial. De asemenea, a fost evidenţiat caracterul de heterogenitate al structurii genetice, multe dintre mutaţii fiind specifice pentru zone geografice şi grupuri populaţionale depărtate de România (nordul Italiei, zona franceză a Canadei, populaţia Ashkenazi), evoluţia ancestrală a populaţiei de pe teritoriul României putând explica acest fapt.

Corelaţia genotip - fenotip: polimorfismul clinic, de la forme complete de boală, cu evoluţie severă şi până la forme fruste, sau traduse exclusiv printr-un simptom (exemplu, absenţa canalelor deferente la bolnavii de sex masculin sau sindromul de deshidratare hipotonă izolată), cât şi existenţa multiplelor alele au determinat introducerea termenilor de mutaţii „severe" şi „uşoare" şi studierea acestora din punct de vedere al corelaţiei genotip – fenotip. Raportările din literatură variază, corelaţii semnificative fiind identificate în ce priveşte insuficienţa pancreatică şi tablourile clinice traduse printr-un singur simptom. Importanţa acestor studii este legată de posibilitatea aprecierii mai exacte a prognosticului, a acordării unui sfat genetic clar persoanelor purtătoare ale genei patologice şi, nu în ultimul rând, pentru aprecierea oportunităţii unor terapii neconvenţionale (exemplu, terapia transportului ionic – vezi capitolul de terapie).

Fiziopatologie. Prin intermediul mecanismelor moleculare descrise anterior, mutaţiile genetice specifice MV şi, implicit, proteina patologică au ca rezultat final alterarea transportului transepitelial al clorurilor la nivelul diverselor organe şi sisteme.

Glandele seroase, în speţă cele sudoripare, sunt compuse din două regiuni diferite: segmentul secretor şi ductul reabsorbtiv. Secreţia primară de la nivelul segmentului secretor este izotonică. Ulterior, prin pasajul spre ductul reabsorbtiv, sodiul este reabsorbit printr-un proces activ, cu consum de energie. Clorul este reabsorbit în mod secundar în urma sodiului. Deoarece celulele ductale sunt impermeabile pentru apă, la suprafaţa pielii va rezulta o soluţie hipotonă. În MV, volumul şi rata producţiei sudorii sunt normale, porţiunea secretorie a glandelor sudoripare nefiind afectată. Deci, defectul interesează mecanismele de reabsorbţie, cu precădere ale clorului şi secundar ale sodiului. În consecinţă, la suprafaţa pielii, cantitatea de sare din sudoare va fi excesivă.

La nivelul glandelor mucoase, sodiul este absorbit la nivelul membranei apicale şi eliminat la nivelul membranei bazolaterale, proces activ, cu consum de energie. În acelaşi timp, concentraţia scăzută a sodiului în celulă determină pătrunderea ionilor de clor. Astfel, ionii de clor vor putea părăsi ulterior celula prin canalele de clor împotriva gradientului creat spre suprafaţa luminală. Apa va urma clorul, rezultatul fiind menţinerea hidratării secreţiilor glandelor mucoase. În MV este prezentă aceeaşi impermeabilitate a celulelor epiteliale pentru clor. Scăderea excreţiei clorului va conduce la o creştere a ratei de absorbţie a sodiului şi respectiv la o reducere a eliminării apei în spaţiul extracelular, determinând obţinerea unui fluid periciliar şi periglandular gros, deshidratat, aderent şi care va bloca canalele şi canaliculele excretorii de la nivelul diverselor organe şi aparate (plămân, pancreas, intestin, ficat, căi biliare, aparat reproducător), consecinţa fiind în final distrucţia acestora.

Patogenia modificărilor organice şi sistemice. *Aparatul respirator:* pentru menţinerea sterilă a aparatului respirator, un complex aparat imun local şi general, specific şi nespecific, concură la clearance-ul bacterian. Aceste mecanisme imune se modifică dacă sunt activate de infecţie, în special prin eliberarea de proteinaze. Când balanţa între proteinaze şi inhibitorii lor este alterată, cu predominanţa primelor, acţiunea acestor mecanisme este responsabilă de distrucţia celulelor epiteliale şi astfel creşte procentul de adeziune bacteriană. În MV, în plus, este bine stabilit rolul neutrofilelor în alterarea funcţiei respiratorii. Inabilitatea polimorfonuclearelor sau a macrofagelor alveolare în menţinerea sterilităţii aparatului respirator nu este rezultatul alterării funcţiei acestora. În cazul infecţiei cu Pseudomonas, în special genul mucoid, deficitul de fagocitoză a fost explicat prin modul de formare a coloniilor, foarte mari, determinate de secreţia unui exopolizaharid (alginat) şi care, astfel, nu pot fi atacate de fagocite. În acelaşi timp, prezenţa macrocoloniilor de Pseudumonas şi a anticorpilor specifici se constituie într-un serios depozit de complexe imune detectabile în spută, secreţii bronşice sau în ser şi care au efect chemotactic pentru neutrofile. În acest context, nivelul IgG şi al complexelor imune se corelează cu statusul funcţiei aparatului respirator. Odată pătrunse în epiteliile respiratorii, neutrofilele nu se mai reîntorc în sânge, iar enzimele lizozomale sunt eliberate la exterior prin mai multe mecanisme care interferă. În acelaşi timp, macrofagele determină, prin intermediul unui receptor de lactoferină, eliberarea elastazei de către neutrofilele restante. Cantitatea mare de elastază liberă nu poate fi inhibată de diferitele proteinaze, dintre care α_1-proteinaza este cea mai importantă. Aceasta conduce inevitabil la autoproteoliză prin eliberarea elastinei. La aceasta se adaugă cantitatea crescută de ADN leucocitar citoplasmatic, eliberat în urma conflictului imunologic local şi care contribuie în mod substanţial la *creşterea vâscozităţii sputei* şi, deci, la favorizarea infecţiei, cu menţinerea cercurilor vicioase patogenice. În plus, se adaugă activitatea limfokinelor ca mediatori ai inflamaţiei, între care cele mai importante sunt IL-1 şi IL-8 prin efectul chemotactic pozitiv pentru neutrofile. În fapt, infecţia respiratorie cu Pseudomonas aeruginosa, cât şi imposibilitatea eradicării acesteia reprezintă una din caracteristicile de evoluţie ale MV, contribuind alături de alţi factori la cronicizarea infecţiei.

În ce priveşte stafilococul auriu, lucrurile sunt mai puţin cunoscute la ora actuală. Unul din factorii de virulenţă cei mai importanţi este proteina A, care induce scăderea fagocitozei şi reduce gradul de opsonizare.

Un aspect aparte îl constituie hiperreactivitatea bronşică, secundară infectării cronice cu Aspergillus fumigatus (AF). În acest sens pledează următoarele date: observarea la aproximativ 10% dintre bolnavii cu MV a alergiei bronhopulmonare faţă de AF; reactivitatea imună de tip imediat (prin teste cutanate) faţă de AF, detectată la majoritatea bolnavilor; tractul respirator este colonizat în proporţie de aproximativ 57% cu AF; doar 1 din 5 pacienţi nu prezintă semne clinicobiologice evidente pentru infecţia cu AF.

În ce priveşte răspunsul limfocitar celular, acesta nu este influenţat în cursul infecţiei din MV. O serie de observaţii au relevat, în condiţiile unei suferinţe pulmonare severe, existenţa unei stări de imunosupresie. O ipoteză legată de deficitul imun celular tranzitor ar fi legată de migrarea limfocitelor din sânge în plămân.

Tractul gastrointestinal şi glandele anexe:

a) Glandele salivare. Secreţia salivară prezintă un nivel crescut de proteine. Amilaza salivară este crescută, deşi nivelul total seric este scăzut prin scăderea funcţiei pancreatice.

b) Tulburările de motilitate:

– Refluxul gastroesofagian (RGE): boala pulmonară obstructivă predispune la RGE prin aplatizarea diafragmului, lărgirea unghiurilor sternovertebrale şi creşterea presiunii abdominale în timpul tusei. De asemenea, poate avea o cauză iatrogenă, prin drogurile specifice utilizate pentru suferinţa pulmonară şi care relaxează sfincterul esofagian inferior. La aceasta se adaugă drenajul postural care implică staţionarea în poziţie cu capul în jos.

– Ileusul meconial (IM) reprezintă un semn cardinal al bolii, anormalităţile funcţionale de la nivelul intestinului subţire explicând instalarea acestuia.

– Echivalentele de ileus meconial (EIM): etiopatogenia nu este încă bine stabilită. La ora actuală se consideră a fi rezultatul intervenţiei mai multor factori: insuficienţa pancreatică, mucusul vâscos, tulburările de motilitate, alterarea fluidului intestinal.

e) Suferinţa pancreatică:

– Insuficienţa pancreatică exocrină: severitatea tulburărilor funcţionale este variabilă, crescând cu vârsta. Deficitul enzimatic determină maldigestia substanţelor nutritive, în special grăsimi şi proteine, ceea ce conduce la o uriaşă pierdere energetică. Nivelul grăsimilor pierdute prin scaun este variabil, de la cantităţi mici, până la 50-70% din cantitatea totală ingerată. Deficitul de absorbţie a grăsimilor asociază implicit şi deficitul de absorbţie a vitaminelor liposolubile cu consecinţele respective. Malnutriţia secundară manifestă în primele 6 luni de viaţă, necorectată, conduce invariabil la hipoproteinemie şi anasarcă. În ce priveşte digestia hidraţilor de carbon, aceasta nu este interesată în mod special în MV.

– Pancreasul endocrin (diabetul zaharat nonautoimun): accepţiunea unanimă la ora actuală este legată de dezvoltarea insulinopeniei prin pierderea progresivă a masei de celule beta-insulare, prin fibroză cicatriceală, care conduce la fragmentarea şi în final distrucţia insulelor Langerhans. Totuşi, spre deosebire de diabetul zaharat insulino-dependent autoimun (DID), procentul celulelor insulare restante este semnificativ mai mare (peste 28%), iar anticorpii anti-celule insulare sau antiinsulinici, frecvent observaţi în DID, nu au fost decelaţi în MV.

d) Suferinţa hepatobiliară. Tulburările fluxului biliar sunt în general similare cu cele de la nivelul ductelor pancreatice. Studiile de microscopie electronică au evidenţiat în principal distrucţia ductelor biliare cu acumulare de pigmenţi biliari şi depozite de colagen. În ce priveşte alterarea funcţiei căilor biliare extrahepatice, aceasta constituie un aspect comun în MV. Factorii favorizanţi sunt volumul redus al bilei şi vâscozitatea crescută.

Anatomie patologică. Rezultatul tulburării transportului de ioni în MV îl constituie secreţia mucusului specific, gros, aderent la epiteliile diferitelor aparate şi sisteme. Blocajul ductelor excretorii conduce la atrofie, fibroză, distrucţie.

Aparatul respirator:

a) Mucoasa nazală: *polipii nazali* se întâlnesc la orice vârstă. Histologic se evidenţiază chisturi şi glande mucoase hiperplazice. Diferenţa faţă de polipii de la persoane indemne pentru MV constă în absenţa membranei bazale groase, a eozinofilelor şi a mucinelor acide, iar ultrastructural s-au observat dezorganizarea joncţiunilor celulare şi anormalităţi ale cililor.

b) Căile aeriene inferioare: *modificări prenatale:* studii efectuate în al doilea trimestru de sarcină au evidenţiat acumularea de mucină în glandele traheobronşice.

Modificări postnatale: aspecte histopatologice pot fi evidenţiate din primele zile de viaţă. Chiar înaintea infecţiei, a fost descrisă hipertrofia glandelor submucoase, obstrucţia ductelor secretorii şi hiperplazia celulelor mucoase din trahee şi bronhiile mari. Frecvent se asociază metaplazia celulelor caliciforme. Odată cu instalarea infecţiei se asociază infiltratul inflamator cronic, apar ulceraţiile bronşice şi proliferarea papilară a epiteliului cu metaplazie scuamoasă. La nivelul bronhiolelor, celulele caliciforme, care în mod normal nu există, sunt de asemenea prezente şi hipertrofiate.

c) Parenchimul pulmonar: *pneumonia* poate fi întâlnită în toate stadiile de evoluţie ale bolii. Microscopic, alveolele sunt încărcate cu polimorfonucleare (fig. 21.29). Deşi aceste aspecte sunt reversibile, recurenţa lor conduce la distrucţia parenchimului. Infecţia cronică cu stafilococ, în mod particular, conduce la formarea de pneumatocele prin necroza parenchimului pulmonar.

În ceea ce priveşte reţeaua vasculară, pe măsura accentuării hipertensiunii pulmonare, se produce fibroza intimei la nivelul arterelor, cu creşterea tensiunii la nivelul arteriolelor alveolare şi a venulelor, conducând în final la apariţia sângerării şi hemoptiziei.

Aparatul digestiv şi glandele anexe:

a) Intestinul: *modificări prenatale:* meconiul gros şi aderent poate fi prezent din a 17-a săptămână de gestaţie. Microscopic se observă o hiperplazie masivă a celulelor caliciforme şi material alcianofil abundent în lumen (fig. 21.30).

Modificări postnatale: examenul microscopic relevă aceeaşi creştere în număr şi dimensiuni a celulelor caliciforme.

b) Pancreasul: *modificări prenatale:* primele modificări se observă la 18-20 săptămâni de viaţă intrauterină, prin acumulare de material eozinofilic şi dilatarea ductelor secretorii, iar microscopic prin mărirea de volum a acinilor şi ductelor.

Modificări postnatale: la copilul cu MV şi chiar la nou-născut, poate fi relevată fibroza interstiţială, cu aglomerarea secreţiilor în ducte şi acini. Histopatologic se descriu patru grade de severitate: acumulare de secreţii (I) (fig. 21.31); atrofie exocrină

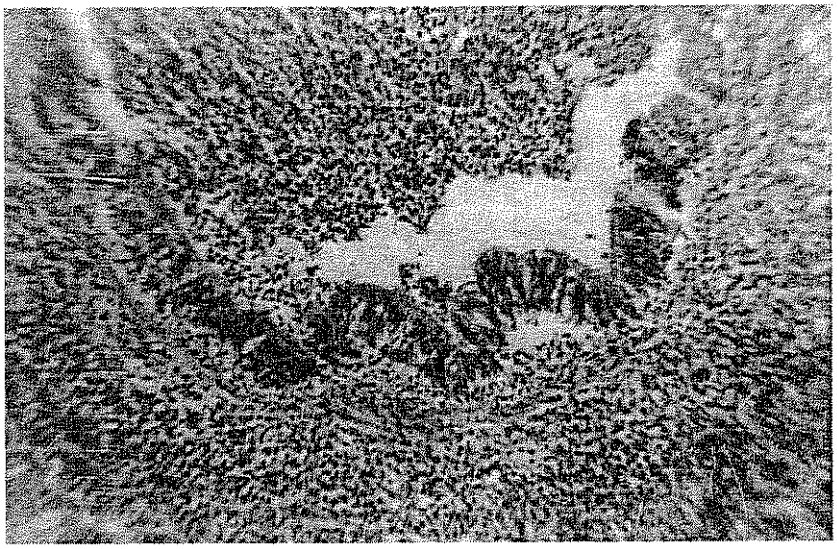


Fig. 21.29 – Mucoviscidoză (fibroză chistică). Aspect histologic al plămânului (col. HE, × 400). Bronhopneumonie cu masiv infiltrat polimorfonuclear peribronşiolar şi intrabronşiolar, hiperplazia unor glande mucosecretante.

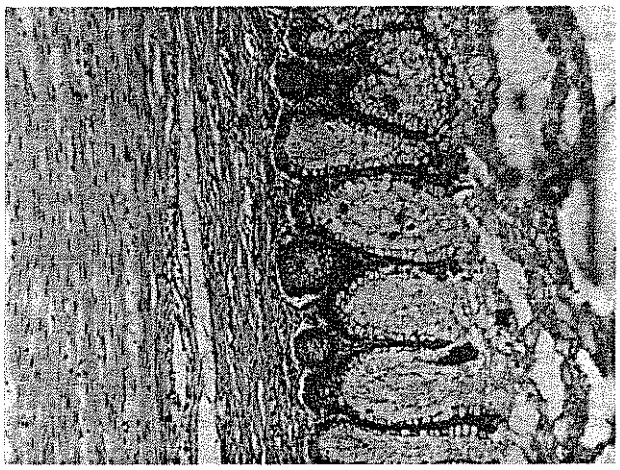


Fig. 21.30 – Mucoviscidoză (fibroză chistică). Ileus meconial la un nou-născut, aspect histologic. Hiperplazie a celulelor caliciforme ale intestinului şi material alcianofil abundent în lumenul intestinal – dreapta imaginii. (Colecţia Dr. Carmen Ciofu.)

(II); atrofie şi încărcare grasă (III) (fig. 21.32); fibroză cu obliterare totală a glandelor şi ductelor şi cu dilacerarea insulelor Langerhans (IV).

În ce priveşte pacreasul endocrin, interesarea acestuia ţine în principal de procesul de fibroză, cu strangularea vascularizaţiei insulare, hipoxie secundară şi dezorganizare structurală.

c) Ficatul şi căile biliare: *modificări prenatale:* asociază proliferare ductală secundară şi inflamaţie cronică focală şi fibroză.

Modificări postnatale: fibroza focală biliară constituie leziunea morfopatologică tipică în MV (fig. 21.33). Macroscopic este notată acumularea excesivă de material mucoid în căile biliare intra- şi extrahepatice. Evoluţia se poate realiza spre ciroză macronodulară (2-5% dintre bolnavi), cu dezvoltarea secundară în 20% din cazuri a sindromului de hipertensiune portală.

Un alt aspect relativ frecvent este infiltraţia grasă a ficatului. Microscopic se evidenţiază material mucoid acumulat în lumen şi vezicula biliară, frecvent organizat sub formă de pseudochisturi. La 12% dintre bolnavi evoluează cu formarea de calculi.

Interesarea cardiacă primitivă. În afara modificărilor secundare determinate de suferinţa respiratorie cronică, la nivelul fibrei miocardice se pot produce leziuni de fibroză focală. Deşi raportările din literatură sunt rare, reprezintă un aspect ce trebuie avut permanent în vedere, constituind una din cauzele de moarte subită a bolnavului cu MV.

Aparatul urogenital:

a) Parenchimul renal: nu s-au relevat modificări specifice. Leziunile glomerulare sunt secundare sindromului de hipertensiune sau diabetului zaharat.

b) Aparatul reproductiv feminin: din punct de vedere anatomic este normal dezvoltat, dar mucusul cervical are un conţinut redus în apă, iar la jumătatea ciclului nu prezintă modificările caracteristice de vâscozitate ce permit ascensiunea spermatozoi-

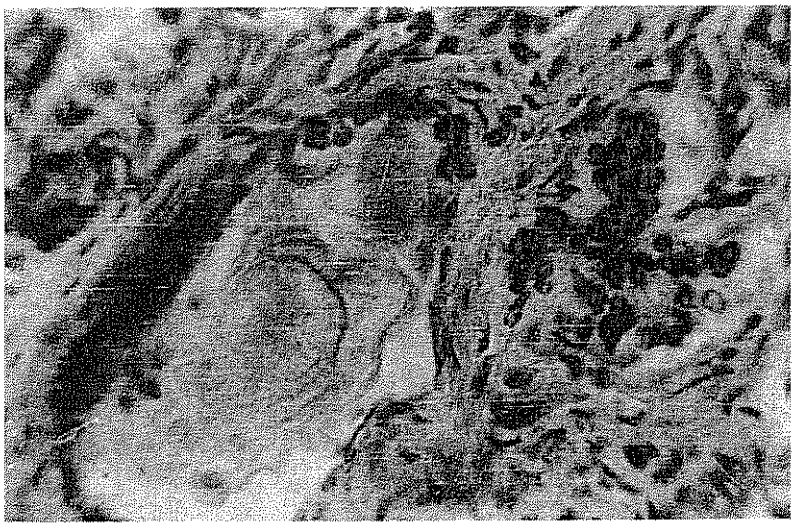


Fig. 21.31 – Mucoviscidoză (fibroză chistică). Pancreas, aspect histologic, col. HE, × 400. Duct interlobular pancreatic dilatat, cu prezenţa unui calcul stratificat, atrofia epiteliului de căptuşire, fibroză periductală.

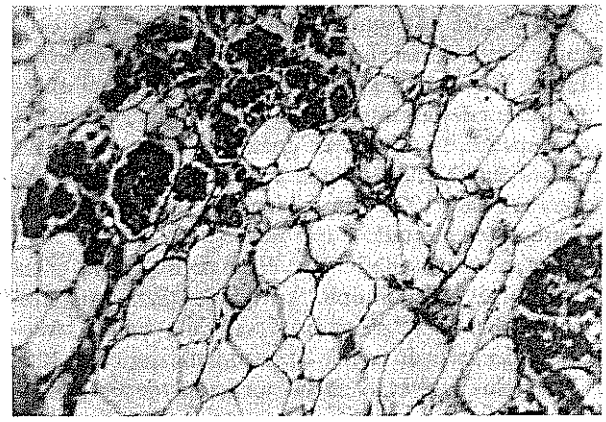


Fig. 21.32 – Mucoviscidoză (fibroză chistică). Pancreas, aspect histologic. Lipomatoză pancreatică; se remarcă prezenţa insulelor Langerhans între celulele pancreatice cu încărcare grasă, la o bolnavă în vârstă de 5 ani. (Colecţia Dr. Carmen Ciofu.)

zilor. Microscopic se observă multiple chisturi foliculare la nivelul ovarelor, aspecte de cervicită, eroziuni cervicale şi vaginită. Cu toate acestea, în general, femeia poate deveni gravidă şi poate duce sarcina la termen, cu naştere normală.

c) Aparatul reproductiv masculin: leziunile aparatului reproductiv masculin constituie un aspect tipic în MV. Vasele deferente sunt atrezice sau complet absente. Corpul şi coada epididimului şi veziculele seminale sunt anormal dilatate sau absente. Glanda prostată este normală. Spermatogeneza este prezentă.

Tegumentele. Glandele ecrine nu prezintă în mod obişnut modificări în microscopia optică. În schimb glandele apocrine prezintă dilataţii importante, cu conţinut crescut în secreţii restante. Modificările sunt mai severe după vârsta de 7 ani.

Sistemul osos. Microscopic se relevă proliferarea ţesutului conjunctiv perivascular subperiostal.

Tablou clinic. Tabloul clinic în MV este extrem de complex, tradus printr-un polimorfism al semnelor şi simptomelor, care practic reprezintă o caracteristică a bolii, dar care în acelaşi timp au un numitor comun, pornind de la defectul genetic unic.

Pneumopatia cronică. Suferinţa respiratorie constituie elementul principal în evoluţia bolnavului cu MV. Prima manifestare o constituie tusea, la început intermitentă, concordantă cu episoadele infecţioase, ulterior prelungindu-se în timp, cu exacerbare nocturnă şi în special dimineaţa la trezire. În evoluţie tusea devine productivă, paroxistică, cu spută abundentă, purulentă. Cronicizarea suferinţei respiratorii conduce la dezvoltarea şi agravarea elementelor clinice tipice pentru pneumopatia cronică obstructivă (fig. 21.34).

În general, evoluţia bolii este marcată de momentele infecţioase, când simptomatologia se exacerbează. Finalitatea o constituie hipoxia cronică, hiper-

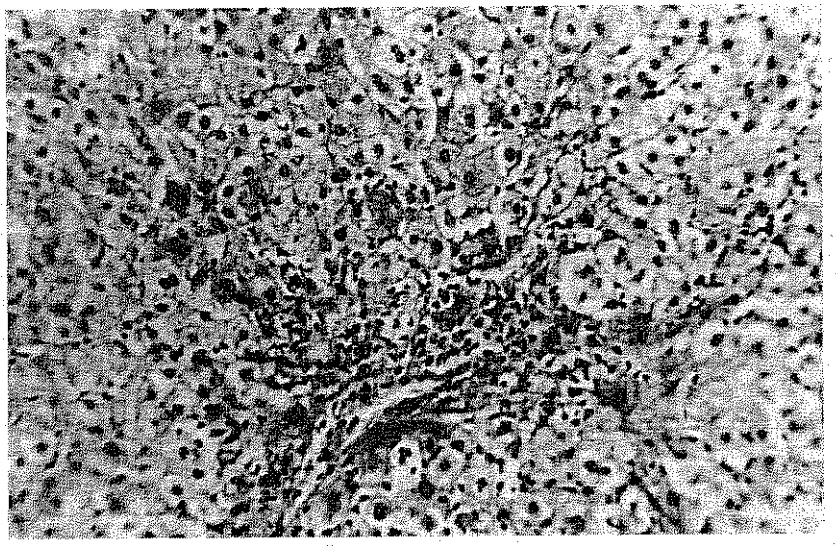


Fig. 21.33 – Mucoviscidoză (fibroză chistică). Aspect histologic al ficatului, col. HE, × 200. Ţesut hepatic cu fibroză şi infiltrat rotundocelular la nivelul spaţiilor porte; acumulare masivă de pigment biliar la nivelul canaliculelor intralobulare şi intracelular, în celulele hepatice şi celulele Kupffer.

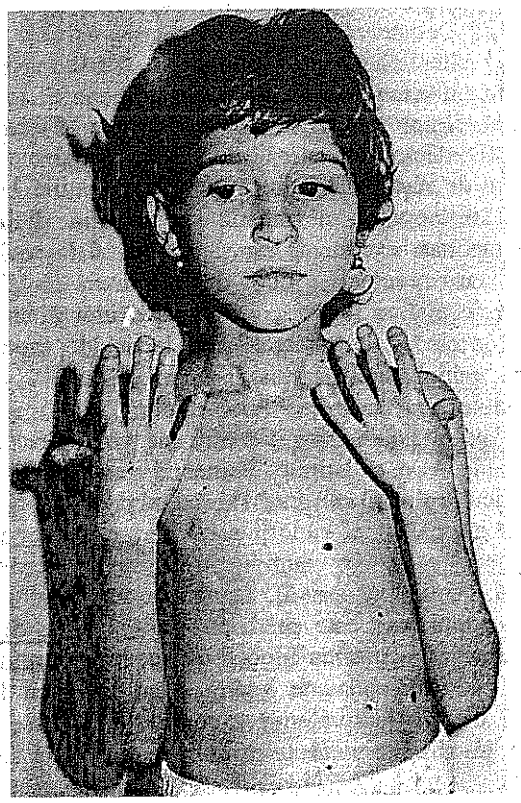


Fig. 21.34 – Mucoviscidoză (fibroză chistică). Lărgirea cutiei toracice şi hipocratism digital la o bolnavă cu genotip homozigot ΔF508.

tensiunea pulmonară, cordul pulmonar cronic şi decesul. Alte aspecte clinice legate de aparatul respirator sunt: polipii nazali, sinuzita şi pansinuzita cronică, etmoidita cronică şi otita medie, manifestări ce apar în evoluţie, în general după perioada de şcolar – adolescent. Complicaţiile sunt multiple şi pot apărea în orice moment în evoluţia bolii (tabelul 21.XIV).

Tractul gastrointestinal şi glandele anexe:

a) Glandele salivare şi orofaringele: efectele clinice la nivelul glandelor salivare, prin acumularea de secreţii vâscoase, similare cu cele din pancreas, nu sunt în mod obişnuit foarte severe. La examenul fizic se poate depista o mărire de volum a glandelor parotide.

b) Refluxul gastroesofagian se întâlneşte la mai mult de o treime dintre bolnavi. Tabloul clinic asociază un complex de semne şi simptome, multe dintre acestea suprapunându-se cu elementele clasice de suferinţă în cadrul MV şi deci contribuind la acentuarea lor (tabelul 21.XV).

c) Ileusul meconial constituie manifestarea cea mai precoce în MV. Este raportat în procente variind între 10-15%. În cazuistica noastră a fost relevat în procent de 9%. Se poate complica cu volvulus, atrezie, perforaţie şi peritonită meconială. Istoricul relevă întârzierea eliminării meconiului, vărsături cu conţinut bilios, distensie abdominală. Dilata-

TABELUL 21.XIV

COMPLICAŢII ALE APARATULUI RESPIRATOR MAI FRECVENT ÎNTÂLNITE ÎN MUCOVISCIDOZĂ (fibroza chistică)

Atelectazii (A) lobare şi/sau segmentare	Corelate cu episoadele de exacerbare a infecţiei; A de lob superior drept la nou-născut, cu caracter fugace şi recidivant sunt caracteristice pentru MV
Pneumotoraxul	Incidenţa creşte cu vârsta; mai frecvent la nivelul plămânului drept
Hemoptizia	Apare în general la vârstele mai mari; în 10% din cazuri reprezintă evenimentul terminal
Infecţia cu Aspergillus fumigatus	Relevată de instalarea unui sindrom sever de obstrucţie pulmonară; sputa are o culoare brun – ruginie, relativ caracteristică
Hipocratismul digital	Virtual prezent la toţi bolnavii, cu instalare rapidă, din primii ani
Osteoartropatia hipertrofică pulmonară	Specifică copilului mare şi adultului (15%); sunt interesate epifizele distale. Simptomatologia include: durere, fragilitate osoasă, tumefacţie, căldură locală, hidrartroză
Pleurita	Se poate întâlni, fără a fi comună în MV
Cordul pulmonar cronic	Se instalează în evoluţie odată cu progresia insuficienţei respiratorii

TABELUL 21.XV

SEMNE CLINICE ASOCIATE REFLUXULUI GASTROESOFAGIAN

Pulmonare	Tuse, episoade de apnee, wheezing, infecţii de tract respirator, atelectazii, hipocratism digital
Gastrointestinale	Greţuri, regurgitaţii, vărsături, dureri epigastrice, disconfort abdominal, anorexie, malnutriţie, falimentul creşterii
Altele	Anemie feriprivă, ruminaţie

ţia intestinală se poate evidenţia la inspecţie sau palpare, în fosa iliacă dreaptă sau regiunea suprapelvină. Tactul rectal determină eliminarea unor foarte mici cantităţi de meconiu.

d) Echivalenţele de ileus meconial: incidenţa este variabilă în funcţie de vârstă, de la 2% la vârstele sub 5 ani până la 15% peste această perioadă. Tabloul clinic asociază dureri abdominale, uneori sub formă de crampe, de obicei în flancul şi fosa iliacă dreaptă, exacerbate de alimentaţie. Examenul fizic decelează o masă de consistenţă fermă în fosa iliacă dreaptă. Simptomatologia are un caracter recurent. Se poate complica cu volvulus, invaginaţie intestinală sau obstrucţie completă.

e) Gastrita, boala ulceroasă şi infecţia cu Helicobacter pylori (Hp): simptomatologia ulceroasă poate avea ca substrat instalarea unui ulcer duodenal, deşi, cel mai frecvent este urmarea refluxului gastroesofagian. În ce priveşte gastrita cu Hp, datele din literatură sunt controversate privitor la frecvenţa acesteia. În cazuistica noastră am depistat asocierea infecţiei cu Hp şi gastrita subiacentă la doi bolnavi.

f) Insuficienţa pancreatică exocrină: efectele disfuncţiei pancreatice pot fi schematizate astfel:

– simptome prezente în special sau exclusiv la pacienţii cu insuficienţă pancreatică: ileus meconial, diaree cronică cu steatoree, hipovitaminoze A, D, E, K, anemie hemolitică (la sugar), edeme hipoproteice, malnutriţie, falimentul creşterii, prolaps rectal, tulburări de motilitate;

– simptome prezente la pacienţi cu suferinţă pancreatică: pancreatită;

– simptome comune: chisturi pancreatice, litiază.

g) Diabetul zaharat nonautoimun (DZ): frecvenţa raportată pentru DZ sau numai pentru scăderea toleranţei la glucoză variază între 21-75%. Media vârstei de debut este situată între 18 ani pentru scăderea toleranţei la glucoză şi 21 ani pentru DZ propriu-zis. Debutează prin pierderea progresivă a greutăţii şi alterarea funcţiei pulmonare fără o legătură directă cu exacerbarea infecţiei pulmonare. În alte situaţii, simptomatologia de debut poate fi similară cu DID. Cetoacidoza ca modalitate de debut este extrem de rară în DZ din MV. Complicaţiile la distanţă, retinopatia, nefropatia, neuropatia diabetică sunt raportate extrem de rar şi în general la pacientul adult, cu o evoluţie a bolii de minimum 16-17 ani.

În cazuistica noastră, avem în evidenţă un singur caz cu DZ, explicaţia fiind legată de faptul că foarte puţini dintre bolnavii noştri ajung la vârsta de adolescent, respectiv adult tânăr.

Glandele sudoripare. Implicarea glandelor sudoripare în MV constituie elementul cardinal în diagnosticul bolii. Copiii cu MV, în mod clasic, prezintă un gust sărat al sudorii sau chiar cristale ce impregnează pielea în condiţiile transpiraţiei abundente (febră, căldură excesivă). În aceste condiţii, în special copilul mic este predispus la episoade de deplenţie salină acută, cu hipocloremie, hiponatremie şi alcaloză. Bolnavul este letargic, anorexic, cu fenomene de şoc hipovolemic, decesul putându-se produce în absenţa unei intervenţii terapeutice de urgenţă.

Alte manifestări clinice:

a) Tractul genitourinar: mai mult de 95% din pacienţii de sex masculin prezintă alterarea structurilor

wolfiene. Lichidul spermatic este absolut lipsit de spermatozoizi, în condiţiile unei spermatogeneze normale. În ce priveşte sexul feminin, fertilitatea este în general păstrată, deşi sunt posibile iregularităţi menstruale, oligomenarhă, cicluri anovulatorii.

b) Interesarea cardiacă primitivă (ICP): deşi raportările din literatură sunt rare, reprezintă un aspect ce trebuie avut permanent în vedere, ICP constituind una din cauzele de moarte subită. În evidenţa noastră, într-un interval de 25 ani au fost două cazuri de MV cu moarte subită în perioada de sugar. Aspectul histopatologic specific este reprezentat de leziuni de fibroză focală la nivelul fibrei miocardice

b) Sistemul osos: din punct de vedere clinic trebuie făcută distincţia între osteoartropatia hipertrofică pulmonară (OHP) în care se încadrează şi hipocratismul digital şi episoadele de artrită.

OHP se traduce prin durere locală, edem, căldură locală şi uneori mici colecţii lichidiene. Faţă de hipocratism, care se instalează rapid în evoluţia bolii, interesarea celorlalte oase se produce la adolescent şi adult.

Artrita acută sau subacută, cu manifestări episodice este legată de posibilitatea dezvoltării unei sinovite persistente, cu eroziune osoasă progresivă. Se asociază febră, leziuni tegumentare eruptive similare eritemului nodos sau cu caracter peteşial.

c) Patologia malignă: există la ora actuală diferite raportări care subliniază incidenţa mai crescută a patologiei maligne în MV şi care ar putea fi sintetizate în două categorii: afecţiuni maligne intraabdominale (adenocarcinom de intestin subţire şi pancreas, colangiocarcinom), respectiv, afecţiuni maligne extraabdominale (leucoze, neuroblastom, seminom, astrocitom, tumoră Wilms). Acest aspect presupune o supraveghere activă şi, din acest punct de vedere, la toţi bolnavii cu MV trecuţi de vârsta adolescenţei.

Fenotipuri atipice în mucoviscidoză:

• Absenţa congenitală bilaterală a vaselor deferente: virtual, este prezentă în mod regulat la bolnavii de sex masculin. La ora actuală, este bine stabilit că între bărbaţi având absenţa canalelor deferente, dar nici un simptom specific bolii, o mare parte au MV, iar dintre aceştia, cei mai mulţi prezintă o mutaţie specifică (R 117 H).

• Sindromul de deshidratare hipotonă izolată: observaţii ale ultimilor ani au relevat o serie de mutaţii traduse exclusiv prin deshidratare hipotonă şi alcaloză metabolică, diagnosticul fiind pus în condiţiile în care bolnavii au evoluat cu şoc de căldură.

Diagnostic. *Diagnosticul clinic postnatal:*

a) Diagnosticul de boală. Clasic, diagnosticul porneşte de la aspectele clinicoanamnestice caracteristice şi este confirmat prin testul sudorii prin metoda iontoforezei pilocarpinice. Sunt considerate patologice valorile electroliţilor (Na^+ şi Cl^-) mai mari de 70 mEq/l. Între 50-70 mEq/l, se consideră valori suspecte care trebuie verificate, fie prin repetarea testului sudorii (nu înainte de 10-12 zile, fenomenul de oboseală glandulară putând conduce la rezultate fals negative), fie prin teste genetice. Există o serie de situaţii clinice particulare:

— insuficienţă suprarenală, pseudohipoaldosteronism, diabet insipid, displazie ectodermală, glicogenoză tip I, sindrom Mauriac, hipogamaglobulinemie, în care nivelul electroliţilor poate fi crescut, dar elementele clinice specifice şi cele de laborator fac distincţia (exemplu: pentru excluderea unei insuficienţe suprarenale, corticoterapia substitutivă va determina în câteva zile normalizarea testului sudorii);

— în perioada de nou-născut, metodologia uzuală poate conduce la rezultate eronate; diagnosticul este posibil prin utilizarea unor aparate electronice, ultrasensibile;

— un număr de bolnavi cu testul sudorii normal sau la limită, dar cu simptomatologie caracteristică sau cu simptomatologie necaracteristică, dar cu testul sudorii pozitiv se pretează pentru confirmare prin test genetic.

Totuşi, testul sudorii rămâne alternativa cea mai la îndemână, fiind în acelaşi timp şi de înaltă acurateţe. Situaţiile particulare de care am amintit reprezintă mai puţin de 1% din cazuri.

b) Diagnosticul de evoluţie şi al complicaţiilor: *Examenul radiologic* constituie modalitatea cea mai la îndemână de urmărire a progresiunii bolii. Prima modificare o constituie hipertransparenţa câmpurilor pulmonare, aspect constant şi sugestiv pentru boală. Într-un stadiu mai avansat se adaugă opacităţile segmentare sau nesegmentare. Opacităţile segmentare sunt omogene, corespunzând teritoriilor hipoventilate sau atelectaziate. Atelectazia se produce în special la nivelul lobului drept superior. Apariţia la nou-născut, cu evoluţie fugace şi recidivantă, este caracteristică (fig. 21.35). În stadiile avansate ale bolii, tabloul radiologic devine complex, realizând un veritabil mozaic „bronhogramă mucoidă" (fig. 21.36).

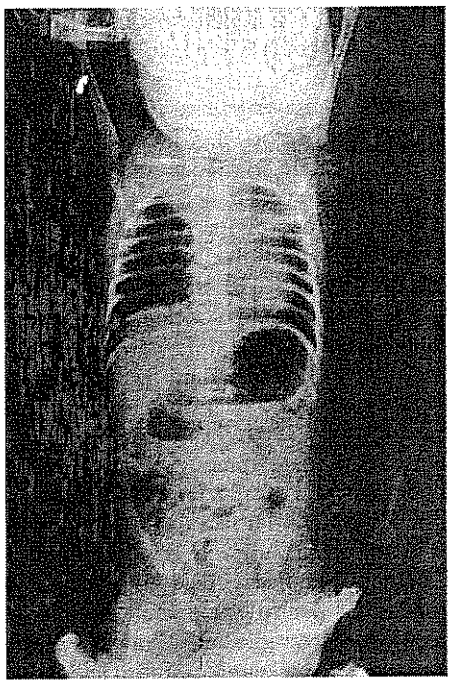


Fig. 21.35 – Mucoviscidoză (fibroză chistică). Atelectazie de lob superior drept la un nou-născut, genotip heterozigot compus ΔF508-W 1282 x.

Aspergiloza alergică bronhopulmonară se traduce prin apariţia unei opacităţi nesegmentare, de dimensiuni variabile, cu tendinţă la delimitare într-un anumit teritoriu pulmonar, asociat cu accentuarea fenomenelor clinice de bronhospasm.

Computer tomografia este utilă în special pentru localizarea exactă a dilataţiilor bronşice, în vederea lobectomiei.

Testele funcţionale pulmonare (TFP): observaţiile şi studiile clinice recomandă efectuarea TFP la fiecare 3 luni. În acest context, determinarea volumului expirator maxim/secundă (VEMS) îşi menţine utilitatea la bolnavii cu afectare moderată şi severă a funcţiei respiratorii. Pentru detectarea precoce a modificărilor de la nivelul căilor aeriene periferice se recomandă teste cu sensibilitate mai mare: debitul expirator maxim între 25-75% din capacitatea vitală, pletismografia, presiunea pozitivă pasivă, tehnica oscilaţiei forţate etc.

Determinarea saturaţiei în oxigen: scăderea presiunii parţiale a oxigenului sub 55 mmHg poate fi indiciul instalării hipertensiunii pulmonare.

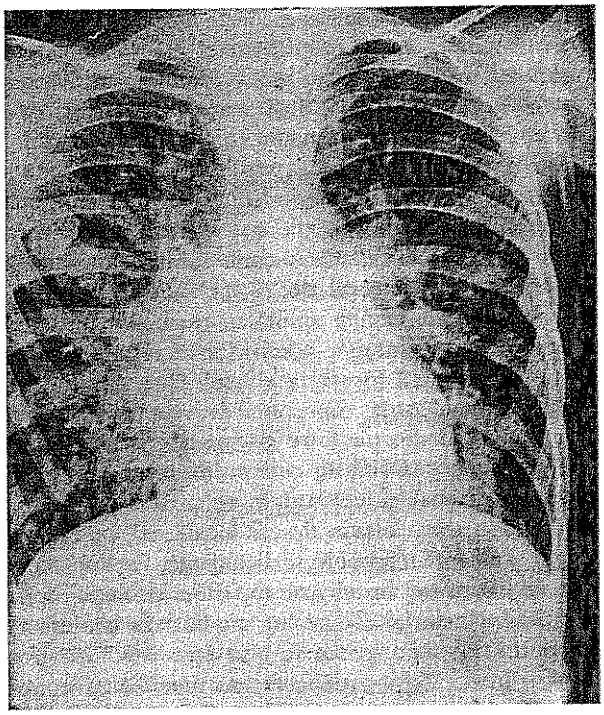


Fig. 21.36 – Mucoviscidoză (fibroză chistică). Bronhogramă mucoidă la un bolnav cu manifestări pulmonare, heterozigot compus ΔF508-1898 +1 G-A.

Electrocardiograma: pe lângă aspectul de cord pulmonar cronic, întâlnit în toate pneumopatiile cronice obstructive, în MV se relevă, în mod specific, modificări în precordialele stângi, determinate de emfizemul bazal.

Fibroscopia digestivă este utilă pentru diagnosticul gastritei sau ulcerului, dar în special pentru evaluarea refluxului gastroesofagian.

Testele biochimice vizează evaluarea funcţiei hepatice, a metabolismelor, statusul imunologic, prezenţa pancreatitei; electroforeza proteinelor serice, bilirubinemie, colesterol total şi esterificat, lipidogramă, proteinemie, amilazemie, test de toleranţă la glucoză, insulinemie, imunogramă, determinări de limfokine etc.

Diagnosticul genetic:

a) Diagnosticul genetic prenatal, ca şi screeningul heterozigoţilor, constituie o modalitate optimă de scădere a morbidităţii şi mortalităţii prin MV. Materialul biologic pentru testul genetic se obţine prin puncţie amniotică în săptămânile 16-18 de gestaţie.

b) Diagnosticul genetic preimplant: prin fertilizare in vitro, în stadiul de 4-8 celule se poate face analiza genetică a unei singure celule prin tehnica PCR (Protein Chain Reaction), fără a exista riscul afectării zigotului. Dacă testul este negativ, oul va fi implantat în uter, sarcina desfăşurându-se pe mai departe în mod fiziologic.

c) Diagnosticul genetic postnatal este rezervat cazurilor particulare, cât şi studiilor de structură genetică a bolnavilor cu MV într-un anumit areal geografic, în vederea analizei corelaţiilor de tip genotip – fenotip.

Diagnostic diferenţial: MV poate fi uşor recunoscută prin triada: tuse persistentă, scaune diareice steatoreice, gustul sărat al sudorii şi este confirmată prin testul sudorii. Având în vedere existenţa unor fenotipuri incomplete, diagnosticul diferenţial intră în discuţie într-o serie de circumstanţe clinice:

– bronşiectazii asociate cu dischinezie ciliară primitivă sau cu hipogamaglobulinemie; manifestările digestive sunt minime sau absente;

– sindromul Shwachman (insuficienţă pancreatică exocrină asociată cu neutropenie ciclică); neutropenia ciclică constituie un element clinic distinctiv;

– boala celiacă, mai ales în condiţiile asocierii acesteia;

– sindromul Young, întâlnit la sexul masculin şi care asociază bronşiectazie, sinuzită şi azoospermie, dar la care lipsesc fenomenele digestive.

Screening-ul neonatal. Depistarea unui bolnav cu MV prin screening neonatal, înaintea apariţiei primelor simptome clinice, poate constitui o şansă în plus pentru prelungirea supravieţuirii.

Testele meconiale. Se bazează pe estimarea albuminei meconiale printr-o reacţie de culoare cu tetrabrom-feniletilester şi care la nou-născutul cu MV este crescută prin maldigestia acesteia, secundar insuficienţei pancreatice. Testul pozitiv este relevat de apariţia unei intense culori albastre. În România, la nivelul Clinicii II Pediatrie din Timişoara, s-a utilizat cu succes, pe parcursul anilor '80, un test meconial de concepţie proprie, „Mucotest". Dezavantajul fundamental al testelor meconiale este principiul care se bazează pe activitatea enzimatică proteolitică şi care, prin variabilitatea deosebită de la un caz la altul, conduce la procente importante de cazuri fals pozitive sau negative. La ora actuală testele meconiale nu se mai recomandă în screening-ul neonatal al MV.

Testele radioimune. Principiul are la bază nivelul crescut al tripsinei imunoreactive (TIR) (mai mare de 80 µg/ml) în sângele nou-născuţilor cu MV. TIR este de fapt tripsinogen plasmatic, nivelul crescut al acestuia fiind explicat de existenţa la naştere a unui grad de secreţie pancreatică evasinormală şi care, asociată cu obstrucţia ductulară, determină valori mari în sânge. În evoluţie, odată cu producerea fibrozei pancreatice şi instalarea insuficienţei enzimatice, nivelul TIR în sânge scade până la dispariţie.

Elemente actuale de terapie. *Tratamentul suferinţei respiratorii:*

1. Ameliorarea clearance-ului secreţiilor bronşice:

a) Fizioterapia este indispensabilă în tratamentul MV, fiind în acelaşi timp cea mai ieftină, necesitând doar cunoştinţele fizioterapeutului. Tehnicile utilizate şi orarul zilnic trebuie adaptate la starea clinică a bolnavului, la programul de activitate şi la complianţa acestuia faţă de tratament. Cele mai utilizate metodologii de fizioterapie sunt: percuţia, drenajul postural, ciclul activ respirator, exerciţii fizice neconvenţionale (sărituri, înot etc.).

b) Agenţii mucolitici: pentru a fi eficiente, administrarea substanţelor mucolitice trebuie făcută în aerosoli. Dintre cele utilizate sau aflate în faze avansate de experimentare, cele mai importante sunt:

• *N-acetilcisteina.* Depolimerizează glicoproteinele prin clivarea punţilor de sulf. Deşi constituie una din subtanţele cu cea mai îndelungată utilizare, părerile nu sunt unanime în ce priveşte eficacitatea sa. În cazuistica noastră am constatat un răspuns bun la bolnavii cu interesare medie a funcţiei respiratorii şi cu un VEMS ≥ 50%. Se pot utiliza 1-3 ml/şedinţă, de 2-3 ori/zi, în funcţie de vârstă şi starea clinică.

• *Dezoxiribonucleaza umană recombinată (rhDNază).* Vizează distrucţia ADN-ului citoplasmatic leucocitar rezultat în urma conflictului imunologic local de la nivelul aparatului respirator şi care conduce la creşterea substanţială a vâscozităţii sputei. Clonarea genei DN-azei umane a permis obţinerea enzimei prin procedee de inginerie genetică de recombinare, excluzându-se astfel posibilele efecte secundare datorate administrării unei proteine non-self. Rezultatele sunt optime la bolnavii la care interesarea pulmonară este într-un stadiu evolutiv incipient sau moderat, cu VEMS ≥ 40%. Recomandările actuale sunt pentru o şedinţă/zi cu 2,5 ml rhDN-ază umană (Pulmozyme®, fiole cu 2 500 U.I.,

respectiv 2,5 ml), timp de minimum 6 luni. Tratamentul este cu atât mai eficient, cu cât se începe mai devreme.

• Alte substanţe utile în ameliorarea clearance-ului secreţiilor bronşice:

– *gelsolin şi timosină β4:* proteine ce acţionează asupra actinei, un alt produs proinflamator; s-au obţinut rezultate bune in vitro;

– *soluţie de clorură de sodiu hipertonă;* noi utilizăm soluţie 12,5%, ca atare sau în combinaţie cu acetilcisteină;

– *ambroxol hidroclorid* pentru administrare în aerosoli.

c) Bronhodilatatoarele: utilizarea regulată a beta-mimeticelor este indicată la bolnavii care prezintă o ameliorare semnificativă a funcţiei respiratorii după administrarea acestora, fie în aerosoli, fie pe cale orală. În ce priveşte utilizarea teofilinei, studii mai recente nu evidenţiază reale avantaje faţă de beta-mimetice.

2. Controlul infecţiei:

a) Antibioterapia. Principiile de alegere şi administrare a antibioticelor sunt următoarele:

– Tratamentul antibiotic trebuie să fie viguros de la început.

– Dozele administrate sunt mult mai mari faţă de alţi bolnavi; de aceea este importantă monitorizarea nivelului seric al antibioticului pentru maximizarea potenţialului bactericid.

– Curele de antibiotice trebuie să fie prelungite, 2-4 săptămâni.

– Terapia este ghidată în funcţie de severitatea simptomatologiei şi a germenului izolat.

O observaţie se impune în ce priveşte ciprofloxacina. Datorită foarte bunei biodisponibilităţi în administrare orală şi dovedindu-şi o bună activitate împotriva multor tulpini de Pseudomonas, a fost introdusă pe scară largă în tratamentul adultului cu MV. Utilizarea la copil a fost iniţial contraindicată, datorită unor efecte adverse observate pe animalul de experienţă şi care constau în primul rând în alterarea cartilajelor de creştere, determinarea unei nefrite interstiţiale, disfuncţii hepatice şi cristalurie. Ulterior, observaţii clinice şi chiar studii sistematice nu au confirmat efecte secundare semnificative în curele de tratament obişnuite în MV, respectiv 14-21 zile. În cazuistica noastră nu am observat până în prezent nici unul din efectele secundare subliniate în literatură. În ce priveşte profilaxia recrudescenţelor infecţioase, există un acord general asupra unui tratament oral prelungit.

Un alt aspect al infecţiei la bolnavul cu MV îl constituie aspergiloza bronhopulmonară. Esenţială în tratament este corticoterapia orală sau în aerosoli, uneori pentru o lungă perioadă de timp, la care se asociază exerciţii de fizioterapie riguroase, eventual amfotericină pe cale generală.

b) Imunoterapia. Datorită imposibilităţii eradicării infecţiei cu Pseudomonas, intră în discuţie utilitatea imunoterapiei active. Un vaccin polivalent ce conjugă toxina A şi orto-polizaharidul pare să fie eficient la bolnavii neinfectaţi. La bolnavii deja infectaţi imunoterapia pasivă poate fi benefică. Astfel, utilizarea imunoglobulinelor standard, 100 mg/kg corp, în episoadele de exacerbare, cât mai devreme posibil a dus la o îmbunătăţire rapidă a stării generale.

c) Tratamentul antiinflamator. Mecanismele proinflamatorii de la nivelul căilor aeriene au un rol determinant în distrucţia acestora.

• Corticoterapia: până în acest moment este clar stabilită eficienţa corticoterapiei în aspergiloza bronhopulmonară alergică. Pentru celelalte situaţii clinice specifice MV, datele actuale nu sunt unanime. Rezultatele sugerează eficienţa curelor scurte de prednison, de maximum două luni, în doze alternante. La cazurile noastre am utilizat corticoterapia sub formă de prednison, în doze zilnice de 2 mg/kg corp la bolnavii aflaţi în stare avansată de boală, cu nivel crescut al IgG şi al CIC, şi la cei cu fenomene dureroase în cadrul osteoartropatiei hipertrofice pulmonare şi al artritei secundare bolii. Administrarea în aerosoli ar putea constitui o alternativă din punct de vedere al riscului efectelor adverse.

• Antiinflamatorii nesteroidiene:

– *Ibuprofenul.* Utilitatea ibuprofenului în MV a fost studiată datorită abilităţii de a inhiba migrarea şi activarea neutrofilelor. Pe de altă parte, concentraţia insuficientă a ibuprofenului în ser determină creşterea influxului de neutrofile la nivelul căilor aeriene, ceea ce face ca doza terapeutică în MV să aibă o valoare critică, necesitând monitorizarea nivelului seric.

– *Piroxicamul.* Studii experimentale pe şoarecele infectat cu Pseudomonas, urmate de trialuri clinice, au relevat o încetinire a deteriorării pulmonare, cu reducerea numărului de spitalizări.

– *Pentoxifilina.* Trialurile clinice au relevat blocarea acţiunii limfokinelor proinflamatorii.

• Tratamentul antiinflamator cu antiproteaze:

– *α_1-antitripsina.* Este cea mai importantă antiprotează a aparatului respirator, putând fi obţinută din plasma umană. Studii preliminare au evidenţiat supresia activităţii elastazei.

– *Inhibitorul leucoproteazei secretorii.* Reprezintă o altă antiprotează aflată în atenţia cercetătorilor. Administrată în aerosoli reduce nivelul elastazei şi al IL-8.

3. Terapia transportului ionic. Farmacoterapia transportului ionic are o serie de avantaje, cele mai importante fiind legate de faptul că drogurile utilizate sunt la îndemână, bine caracterizate din punct de vedere chimic şi cu efecte adverse cunoscute. În principiu există trei posibilităţi de aplicare a acestui tratament:

– restaurarea funcţiei canalelor de clor prin creşterea cAMP sau a PKA la nivele suprafiziologice care să forţeze astfel deschiderea canalelor de clor; studiile in vitro au avut succes prin utilizarea fosfodiesterazei;

– utilizarea de droguri care să deschidă alte canale de clor (by-pass farmacologic) situate la nivelul membranei apicale, respectiv canalele calciu-dependente;

– droguri care vizează absorbţia sodiului; această strategie poate fi aplicată doar pentru epiteliile respiratorii. Drogul utilizat în acest sens este amiloridul, un diuretic care acţionează ca blocant al canalelor de sodiu. Administrarea în aerosoli determină o creştere semnificativă a volumului de apă la nivelul componentei lichidiene şi fără alterarea concentraţiei altor ioni la nivel circulator.

4. Transplantul cord-plămân. La ora actuală posibilitatea transplantului pulmonar constituie o opţiune „la îndemână" în centrele specializate. Observaţiile legate de evoluţia posttransplant relevă o supravieţuire globală de 69% la un an şi 52% după 2 ani.

Tratamentul suferinţei digestive:

a) Insuficienţa pancreatică. Tratamentul insuficienţei pancreatice se bazează pe aportul substitutiv de enzime pancreatice. În prezent, sunt disponibile enzime sub formă de microsfere, protejate de o peliculă faţă de acţiunea distructivă a secreţiilor gastrice şi cu mare potenţial de digestie. Enzimele disponibile pe piaţa românească sunt Panzytrat® cu 10000 şi 20000 U.I. lipaze; Kreon® cu 8000 şi 10000 U.I. lipaze. Iniţierea terapiei substitutive se realizează din momentul suspicionării diagnosticului. La sugar se începe cu 4000-6000 U.I. lipaze/ zi, repartizate în mod egal la toate mesele şi se creşte în funcţie de necesităţi. Microsferele vor fi administrate în puţin ceai sau suc de mere imediat înainte de masă. La copilul mare se începe cu 500-1000 U.I. lipaze/kg corp/masă, respectiv 250-700 UI /kg corp/ gustare. Dozele sunt dictate de obţinerea unui tranzit intestinal normal şi implicit a unei stări nutriţionale bune; se poate ajunge până la 20000 U.I. lipaze/ kg corp/zi. Ajustarea dozelor de enzime pancreatice trebuie făcută cât mai judicios. Excesul de enzime pancreatice, pe lângă costul în plus pe care-l presupune, în timp poate conduce la o complicaţie redutabilă, tradusă prin hipertrofia musculară colonului ascendent, strictură şi obstrucţie, necesitând intervenţia chirurgicală. În ce priveşte momentul administrării, în general se recomandă ca jumătate din cantitatea de enzime să fie luate la începutul masei şi cealaltă jumătate în timpul mesei. Microsferele nu se vor sfărâma. Prin distrugerea peliculei protectoare enzimele constituente vor fi inactivate de sucul gastric.

b) Ileusul meconial. Terapia presupune înlăturarea obstrucţiei. La cazurile necomplicate aceasta se poate realiza cu ajutorul clismelor cu gastrografin. În caz de perforaţie, volvulus sau gangrenă este absolut necesară intervenţia chirurgicală.

c) Pancreatita. Terapia unui atac sever de pancreatită implică repaus digestiv total, sondă de aspiraţie nazogastrică, blocante H_2-histaminice administrate intravenos, nutriţie parenterală.

d) Refluxul gastroesofagian. Tratamentul standard la sugar şi copilul mic îl constituie postura semidecliv şi mesele cu conţinut în alimente de consistenţă mai crescută, la care se asociază medicaţia cu Cisaprid. În funcţie de prezenţa esofagitei de reflux se pot asocia inhibitori H_2-histaminici (ranitidină) sau inhibitori ai pompei de protoni (omeprazol).

e) Echivalentele de ileus meconial. În unele cazuri, ajustarea dozelor de enzime pancreatice, suspendarea fibrelor în dietă şi buna hidratare pot rezova problema. În momentul instalării crampelor abdominale se poate administra acetilcisteină 20%, câte 10 ml de 3 ori/zi. În cazul în care s-au acumulat fecaloame în cantitate mare, cu risc obstructiv, măsura optimă constă în lavaj intestinal prin administrarea prin intermediul unei sonde nazogastrice a 4-6 litri lichide cu un ritm de 750-1000 ml/oră.

f) Tratamentul suferinţei hepatobiliare. Pe lângă tratamentul clasic similar oricărei hepatopatii cronice, o atenţie deosebită în cazul MV este acordată terapiei cu acid ursodeoxicolic (AUDC). AUDC creşte fluxul biliar şi protejează hepatocitul faţă de toxicitatea acizilor biliari hidrofobi. Dozele recomandate de AUDC (Ursobil®, Ursofalk®) la bolnavii cu MV sunt de 20-30 mg/kg corp/zi, 3-6 luni.

În ce priveşte interesarea căilor biliare extrahepatice, în principal a litiazei biliare, atitudinea chirurgicală este aceeaşi cu a altor situaţii patologice ce evoluează cu calculi biliari.

Tratamentul diabetului zaharat secundar, nonautoimun. La ora actuală, încă nu există o opinie lărgită asupra tratamentului. Singura accepţiune aproape unanimă este legată de necesitatea exclusivă a insulinei. Obiectivul de bază îl constituie menţinerea statusului nutriţional optim, printr-un aport caloric adecvat pentru un copil cu MV. Dozele de insulină vor fi administrate în funcţie de această cerinţă absolută. Orientativ, strategia terapeutică la un bolnav cu MV complicată cu diabet zaharat este următoarea: aport energetic *cu 150% mai mult faţă de normal;* raportul nutritiv va fi de *40% grăsimi, 40% carbohidraţi, 20% proteine;* adaptarea obligatorie a regimului de insulină la dietă *şi nu invers;* repartiţia alimentelor în cât mai multe mese; fiecare masă va respecta proporţiile dintre principiile nutritive; continuarea riguroasă a tratamentului substitutiv enzimatic; acordarea dietei în funcţie de opţiunile bolnavului, dar fără renunţarea la principiile de bază; program de educaţie care să permită bolnavului ajustarea individuală a tratamentului insulinic. În cazuistica noastră, la singurul bolnav cu MV şi diabet zaharat secundar aflat în evidenţă, am utilizat regimul de 3 doze de insulină cu acţiune rapidă, plus o doză cu acţiune intermediară la ora 22^{00}, reuşind astfel menţinerea unui bun echilibru glicemic.

Terapia genică în MV. Identificarea genei MV şi descrierea proteinei pe care o codează a deschis calea terapiei curative prin transferul unei copii normale a genei la nivelul celulelor afectate. În ce priveşte celulele ţintă, cercetările actuale sunt concentrate asupra epiteliului respirator, acesta având rol determinant în evoluţia bolii. Posibilităţile de transfer ale genei normale sunt diverse, fiecare dintre ele prezentând avantaje, dar şi o serie de inconveniente în aplicare.

1. Utilizarea de vectori ai ADN-ului:

a) Lipozomii. Sunt vezicule lipidice artificiale care pot transporta ADN-ul la nivelul membranei celulare. Avantajele sunt legate de efectele citotoxice practic nule. Problema este legată de proprietăţile electrice negative ale epiteliului respirator şi ale fragmentelor ADN care nu permit o fuziune optimă cu particulele lipozomice administrate în aerosoli. La ora actuală se află în studiu un lipozom cationic ce oferă posibilitatea transferului genetic prin administrare pe cale intravenoasă.

b) Vectorii virali:

- Retrovirusuri. Utilizarea lor este limitată datorită imposibilităţii orientării exacte in vivo asupra celulelor ţintă şi a riscului relativ crescut de inducere a cancerului.
- Adenovirusuri. Avantajele esenţiale faţă de retrovirusuri sunt legate de abilitatea de a transporta fragmente mari de ADN şi tropismul pentru epiteliul respirator.
- Vectori adenoasociaţi. Virusul adenoasociat este un parvovirus uman care necesită pentru a fi infectant asocierea unui adenovirus sau herpesvirus. În absenţa virusului helper genomul parvovirusului se integrează în genomul gazdei fără a-şi exercita efecte patogenice. În plus, are tropism pentru aparatul respirator şi poate transporta fragmente mari de ADN.

c) Receptori – mediatori ai endocitozei. Transferul se realizează prin legarea de către receptori, reprezentaţi de ligandine specifice, a unor policationi şi care, la rândul lor, leagă fragmentele ADN. Avantajul faţă de vectorii virali constă în specificitatea pentru fiecare ţesut în parte, acesta depinzând de combinaţia receptor - polication utilizată. În plus, prezintă siguranţă la introducerea repetată a fragmentului ADN.

2. Cromozomii artificiali. Utilizarea unui cromozom artificial conţinând un număr de elemente minimum necesare pentru segregare stabilă şi care să conţină şi gena interesată constituie idealul terapiei genice. Se exclud astfel problemele pe care le ridică fiecare dintre celelalte metode. Constituie deocamdată o posibilitate de perspectivă, întrucât, până în acest moment, nu a fost conceput un model de cromozom uman, datorită în principal cunoaşterii incomplete a centromerului.

Prognostic. De-a lungul anilor, au fost puse la punct mai multe sisteme de scoruri, care au avut ca obiectiv o monitorizare cât mai exactă a bolnavului cu MV. Cel mai bine cunoscut este scorul Shwachman, care analizează activitatea generală, examenul fizic, statusul nutriţional şi imaginea radio-

logică. În general, aceste scoruri sunt utilizate pentru trialurile clinice şi pentru comparaţie între diferitele centre. Pentru monitorizarea individuală a prognosticului, mai utili sunt următorii parametri: calitatea vieţii, sexul, ileusul meconial, evoluţia după un an de la diagnostic, statusul nutriţional, precocitatea diagnosticului şi a tratamentului, nivelul seric al IgG, tipul de germeni care colonizează tractul respirator, existenţa şi felul complicaţiilor, genotipul.

Dispensarizare. La ora actuală, opiniile tuturor specialiştilor converg spre necesitatea unor centre specializate, ca modalitate ideală de tratament şi urmărire a bolnavului cu MV, cu un plan standardizat de urmărire a bolnavului (tabelul 21.XVI). Echipa trebuie să fie formată din medic specialist, soră medicală specializată pe probleme de MV, fizioterapeut, dietetician, psiholog, lucrător social.

TABELUL 21.XVI

ALGORITMUL CONTROLULUI PERIODIC

Anamneză	*Examen fizic (elementele cele mai importante)*	*Investigaţii*
• Toleranţa la efort fizic • Caracterul tusei şi al sputei • Prezenţa wheezingului • Starea apetitului • Nr. de scaune şi mirosul • Durerile abdominale • Programul de fizioterapie la domiciliu • Dacă a necesitat bronhodilatatoare • Dozele de enzime pancreatice • Suplimentele în vitamine	• Ritmul respirator • Evoluţia elementelor auscultatorii supraadăugate • Prezenţa degetelor hipocratice şi a gradului de cianoză • Evoluţia greutăţii şi taliei	• Radiografie cardiopulmonară • Electrocardiogramă • Examen bacteriologic din spută • Teste ventilatorii

Bibliografie selectivă

ALEXANDRU E., POPA I., BUGARIN O.: Mucoviscidoza la copil. Edit. Medicală, Bucureşti, 1976.

DEQUEKER E., CASSIMAN J.J.: Evaluation of CFTR gene mutations testing methods in 136 diagnostic laboratories: report of a large European external quality assessement. Eur. J. Hum. Genet. 1998; 6(2):165-175.

DODGE J.A.: Nutritional requirements in cystic fibrosis: a review. J. Pediatr. Gastroenterol. 1988; 7(Suppl. 1):S8-S11.

GOODCHILD M.C., DODGE J.A.: Cystic Fibrosis. Manual of Diagnosis and Management, ed. a 2-a. Bailliere Tindall, London, 1989.

GREGORY R.A., CHENG S.H., RICH D.P. şi colab.: Expression and characterisation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Nature 1990; 347:382-386.

HOIBY N.: Microbiology of Cystic Fibrosis. In Margaret E. Hodson, Duncan M. Geddes (eds.): Cystic Fibrosis, ed. 1. Chapman and Hall Medical, London, 1995, p. 75-98.

JIANG Q., ENGELHARDT JF.: Cellular heterogenity of CFTR expression and function in the lung: implication for the gene therapy of cystic fibrosis. Eur. J. Hum. Genet. 1998; 6(1):12-31.

OPPENHEIMER E.H., ESTERLY J.R.: Pathology of cystic fibrosis; review of the literature and comparison with 146 autopsied cases. Perspect. Pediatr. Pathol. 1975; 2(241):278.

POP L., POPA I., ZAGORCA POPA, RODICA ILIE, SCHWARZ M., ANDREEA HAWORTH, GERALDINE MALONE: Cystic fibrosis a respiratory form associated with the Helicobacter pylori infection and chronic gastritis. Israel J. Med. Sci. 1996; 32(Suppl.):S239.

POPA I: Mucoviscidoza (Fibroza chistică). In Nicolau S., Popa I. (eds.): Actualităţi în Pediatrie. Edit. Helicon, 1983, p. 201-248.

POPA I., NICOLAU S., CRISTESCU A., ZAGORCA POPA şi colab: Rezultatele unui studiu pilot în depistarea nounăscuţilor cu mucoviscidoză. Pediatria 1988, 2:151-156.

POPA I., POP L.: Aspecte ale mucoviscidozei la adult. In Gluhovschi G. (ed.): Actualităţi în medicina internă. Edit. Helicon, 1993, p. 459-509.

POPA I., POP L., ZAGORCA POPA, ANDREA HAWORTH, GERALDINE MALONE, SCHWARZ M.: 1717-2 (A-G) - a new mutation in the CF children from Romania. Israel J. Med. Science. 1996; 32(Suppl.):S229.

POPA I., POP L.: Actualităţi şi perspective în terapia mucoviscidozei (Fibrozei chistice). Timişoara Medicală 1996; 41: 109-113.

POPA I., POP L., ZAGORCA POPA, SCHWARZ M.J., GERALDINE MALONE, ANDREA HAWORTH: Aspecte particulare privind structura genetică la copiii cu mucoviscidoză din România. Pediatria 1996; 45:239-242.

POPA I., POP L., POPA Z., SCHWARZ M.J., HAMBLETON G., MALONE G.M., HAWORTH A., SUPER M.: Cystic Fibrosis Mutations in Romania. Eur. J. Pediatr. 1997; 156: 212-213.

POP L., POPA I.: Mucoviscidoza (Fibroza chistică) – Partea I. Rev. Rom. Pediatr. 1997; 46(3):308-315.

POPA I., POP L.: Implicaţiile patologiei moleculare în mucoviscidoză (fibroza chistică), referat general la Prima Conferinţă Naţională de Genetică Medicală, Iaşi, 14-16 05.1998 (vol. rez. lucr. şi referate în extenso), p. 10-15.

POPA I., POP L.: Bazele moleculare în mucoviscidoză (fibroză chistică), referat general la Al II-lea Simpozion Naţional de Boli Genetice, Endocrine şi de Metabolism, Cluj, 28-30. X, 1998 (vol. rez. lucr. şi referate în extenso), p. 7-14.

POPA I., POP L, POPA Z., VELEA I., POTENCZ E., SCHWARZ M., HAMBLETON G., SUPER M., MALONE G., HAWORTH A.: Cystic fibrosis with diabetes melitus and ascites without cirrhosis. 22th European CF Conference, Berlin, 13.-19 iunie 1998, abstracts, p. 105.

POPA I., POP L., POPA Z.: Fibroza chistică (Mucoviscidoza). Edit. Viaţa Medicală Românească, Bucureşti, 1998.

POTENCZ E., ALEXANDRU E., POPA I., VLĂDUCEANU D.: Unele aspecte morfopatologice ale mucoviscidozei la sugar. Timişoara Medicală 1972; 47:345-353.

QUINTON P.M.: Chloride impermeability in cystic fibrosis. Nature 1983; 301:421-422.

RAMSEY B.W.: Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. New Engl. J. Med. 1996; 335:179-188.

ROMMENS J.M., IANUZZI M.C., KEREM B-S, DRUMM L.M., MELMER G., DEAN M., ROZMAHEL R., COLE J.L., KENNEDY D., HIDAKO N., ZSIGA M., BUCHWALD M., RIORDAN J., TSUI L.-C., COLLINS F.S.: Identification of the Cystic Fibrosis gene: Chromosome Walking and Jumping. Science 1989; 245:1059-1065.

ROSENFIELD M.A., YOSHIMURA K., TRAPNELL B.C. şi colab.: In vivo transfer of the human cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in the airway epithelium. Cell 1992; 68:143-155.

WAINWRIGHT B., SCRAMBLER P., SCHMIDTKE J. şi colab.: Localisation of the cystic fibrosis locus to human chromosome 7 cen - q22. Nature 1985; 318:384-385.

WELSH M.J., SMITH A.E.: Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. Cell 1993; 73:1251-1254.

***: The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium: Worldwide survey of the DF508 mutation: Report from the Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Am. J. Hum. Genet. 1990; 47:354-359.

***: The Cystic Fibrosis Genotype - Phenotype Consortium: Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. New Engl. J. Med. 1993; 329:1308-1313.

Capitolul 22

MANIFESTĂRI OCULARE ÎN BOLI PEDIATRICE

Carmen Ciofu

DEZVOLTAREA ONTOGENETICĂ A OCHIULUI

Dezvoltarea ochiului are o strânsă corelaţie cu dezvoltarea sistemului nervos. Începând din a 24-a zi de viaţă intrauterină (embrion de 2 mm) se poate sesiza evaginarea optică şi formarea cupei optice, care este contemporană cu închiderea tubului neural primitiv (a 30-a zi). Încă din a 38-a zi (embrion la 11 mm) există retină, iar cristalinul este detaşat, constituind o structură independentă. La embrionul de 17 mm (o lună şi jumătate de sarcină) migrează vasele hialoide şi celule retiniene spre cristalin.

Pleoapele pot fi sesizate la embrionul de 28 mm (55 zile).

Fătul în vârstă de 7 săptămâni şi jumătate dispune de un cristalin care are forma definită, iar la 10 săptămâni sunt diferenţiate irisul, corpul ciliar şi glandele lacrimale. Straturile retinei sunt deja constituite la 12 săptămâni, iar la 28 săptămâni au o structură asemănătoare cu nou-născutul la termen, astfel că un făt de această vârstă poate percepe lumina.

Canalizarea ductelor lacrimale este mai tardivă (38 săptămâni) şi, relativ frecvent, chiar la nou-născuţii la termen, există o lipsă de permeabilitate a canalului lacrimonazal, asupra căruia trebuie intervenit chirurgical pentru restabilirea fluxului lacrimal normal.

Pigmentarea irisului continuă imediat postnatal (până la 5 luni) când culoarea irisului este definitivă. Copilul vede în momentul naşterii mai diferenţiat decât lumină/întuneric, sesizează culorile vii (roşu), dar nu vede în profunzime.

Pentru a fi văzut de nou-născut şi sugar obiectul sau persoana trebuie să se găsească în câmpul vizual al acestuia, la 17 cm distanţă. Fovea centrală nu este, încă, constituită. Coordonarea mişcărilor globilor oculari are loc spre vârsta de 3-5 luni şi acuitatea vizuală este desăvârşită la vârsta de 5 ani. Sesizarea unor boli genetice cu manifestări oculare este posibilă încă din perioada neonatală cu condiţia ca atât medicul pediatru, cât şi medicul oftalmolog să fie alert la unele semne clinice, chiar minore, precum şi la includerea acestor semne în întregul complex al manifestărilor clinice.

MANIFESTĂRI OCULARE PRECOCE ÎN BOLI GENETICE

Regiunea oculară şi ochiul însuşi pot prezenta anomalii morfologice şi/sau funcţionale sesizabile la examenul clinic încă de la naştere şi care exprimă în fond manifestări precoce ale unor boli sau sindroame genetice. Markerii oculari ai bolilor genetice sunt extrem de importanţi atât pentru susţinerea diagnosticului, cât şi pentru măsuri terapeutice precoce (cataractă congenitală, glaucom congenital).

Identificarea unui copil cu boală genetică este de extremă valoare în acordarea sfatului genetic. Rememorarea unor secvenţe ale dezvoltării embrionare şi fetale a regiunii oculare devine indispensabilă pentru înţelegerea acestei patologii.

Din păcate, nu totdeauna medicul pediatru sesizează simptomatologia oculară, ci părinţii, după ce urmăresc copilul un timp, constată că nu este destul de alert la secvenţa întuneric/lumină, că nu urmăreşte cu privirea un obiect în mişcare (după 3 luni), că prezintă nistagmus, reflex alb pupilar, buftalmie. Semnele fizice mai subtile (cum ar fi fante palpebrale mongoliene, epicantus, hipertelorism etc.) nu sunt sesizate de obicei de către familie şi încadrarea într-un

sindrom genetic, cu tot cortegiul de consecinţe pe care aceasta îl presupune este o datorie a medicului. Atât medicul pediatru, cât şi medicul oftalmolog trebuie să aibă abilitatea de a sesiza orice modificare morfologică sau funcţională cu semnificaţie clinică.

Impactul psihologic asupra familiei a oricărei afecţiuni din sfera oculară este deosebit de sever. Totdeauna părinţii se tem de orbire şi sunt mai puţin interesaţi de semnificaţia altor semne oculare care nu interesează acuitatea vizuală. Aspectul deosebit al feţei prin existenţa unor modificări morfologice ale regiunii oculare impresionează anturajul şi familia. În orice proces de comunicare umană, ochii sunt esenţiali şi nu exagerat s-a spus că ei reprezintă „oglinda creierului".

În timpul sarcinii cuplul genitorilor prospectează un copil normal. Orice copil „diferit" echivalează psihologic cu „pierderea" copilului normal.

Părinţii sunt nevoiţi să se adapteze noii situaţii. Ei trebuie informaţi în mod corect asupra situaţiei copilului cu realism şi perspective oneste. Se pot întâlni toate variantele: situaţii insurmontabile (anencefalie, holoprozencefalie) în care intră în discuţie inclusiv oportunitatea oricărei intervenţii medicale, situaţii în care părinţii vor trebui să accepte un copil cu handicap cronic (este cazul majorităţii bolilor genetice, în care defectul ocular se asociază cu deficienţe ale dezvoltării intelectuale).

În fine, există situaţia fericită în care, prin intervenţia medicală (chirurgie + ortoptică, de exemplu), copilul ar putea fi interpretat ca normal.

Semiologia oculară a bolilor genetice este extrem de variată.

Dintre multiple variante posibile de prezentare a lor, am ales varianta semiologică. Se vor prezenta in extenso acele modificări oftalmologice întâlnite la vârsta pediatrică, cu care autorul s-a întâlnit mai curent în practica clinică.

Glaucomul infantil este frecvent denumit glaucom congenital, ceea ce semnifică în fapt o realitate patologică, şi anume că este prezent la naştere. El se poate datora unor anomalii de dezvoltare ale unghiului iridocornean, poate fi asociat cu alte semne oculare sau face parte din manifestarea oculară a unor boli genetice.

Creşterea presiunii intraoculare face ca principala manifestare clinică a bolii să se soldeze la copil cu **buftalmie** (ţesuturile laxe ale sclerei sunt uşor distensibile), dar mai ales cu afectarea acuităţii vizuale prin interferarea funcţiilor nervului optic (fig. 22.1).

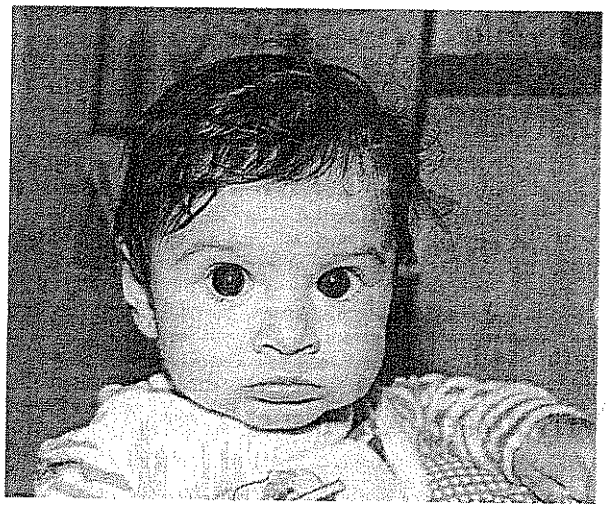


Fig. 22.1 – Glaucom congenital bilateral.

Glaucomul infantil primar este datorat unei anomalii de dezvoltare a unghiului iridocornean, aşa-numita trabeculodisgenezie. Glaucomul primitiv este întâlnit în aproximativ 50% din cazuri. Dacă este diagnosticat precoce (înainte de 3 luni), este de obicei bilateral. Transmiterea lui de-a lungul generaţiilor se face după principiul bolilor multifactoriale şi uneori apare sporadic.

Glaucomul ca semn de boală genetică este întâlnit mai rar.

El poate constitui semnul ocular în sindromul Marshall (asociat cu miopie, cataractă, esotropie), secvenţa malformativă Rieger (disgenezie mezodermală a irisului asociată cu goniodisgenezie), anodonţie parţială.

În sfârşit, glaucomul poate apărea ocazional în sindromul aniridie-tumoră Wilms (cataracta congenitală, nistagmusul şi ambliopia sunt frecvent asociate). Cariotipul cu bandare a evidenţiat în aceste cazuri deleţia p13 la nivelul cromozomului 11. Absenţa tulburării la ascendenţi se explică prin transmiterea dezechilibrată a unei translocaţii echilibrate la genitori.

Glaucomul poate fi întâlnit în tabloul clinic al sindromului Marfan (cunoscut oftalmologilor mai ales pentru poziţia anormală a cristalinului), în neurofibromatoză, sindromul Sturge-Weber sau Treacher Collins.

Sindromul Lowe este o boală genetică cu transmitere X-linkată, care asociază deficit mental convulsii, acidoză renală tubulară, fracturi multiple şi glau-

com. De altfel, în pediatria clasică este cunoscut sub numele de sindrom oculocerebrorenal.

Tratamentul şi rezultatele terapeutice în glaucomul secundar sunt infinit inferioare tratamentului glaucomului primitiv.

Cataracta congenitală denumeşte opacitatea cristalinului, care poate fi sesizată la examenul clinic prin prezenţa reflexului alb pupilar. Incidenţa la nounăscut este de 0,4%, dar impactul asupra vederii poate fi diferit în funcţie de gradul de opacitate al cristalinului.

Dintre bolile genetice asociate cu cataracta, cea mai cunoscută este neurofibromatoza tip II, în care cataracta posterioară subcapsulară se întovărăşeşte de neurinom de nerv acustic bilateral şi retinită pigmentară. Este vorba de o hamartomatoză cu transmitere autozomal dominantă şi mare grad de penetraţie.

Sindromul Alport: nefrită ereditară şi surditate, se asociază adesea cu apariţia cataractei, ca urmare a unui defect de dezvoltare a cristalinului. Boala se transmite autozomal dominant.

Cataracta congenitală este de cele mai multe ori *ereditară,* fiind transmisă autozomal dominant (anamneza familială este pozitivă), autozomal recesiv sau X-linkat.

În afara sindroamelor genetice deja amintite şi excluzând cauze infecţioase relativ frecvent întâlnite (rubeola şi toxoplasmoza congenitală), galactozemia este reputată a se manifesta clinic prin cataractă, deşi manifestările clinice zgomotoase (vărsături, icter precoce, retardul creşterii) aduc devreme copilul la medic. Sindromul Hallermann-Streiff este un alt exemplu de sindrom genetic, cu transmitere incertă, în care cataracta face parte din tabloul clinic complex.

Pentru uşurinţa diagnosticului şi a încadrării etiologice este bine să se ştie că opacităţile cristaline bilaterale sunt mai probabil de cauză ereditară sau genetică, pe când cataracta polară anterioară asociată sau nu cu persistenţa vitrosului primitiv hiperplastic este izolată. Oricum, examinarea unui copil cu cataractă presupune părerea ambilor specialişti, medic pediatru şi oftalmolog. Cataracta unilaterală, de obicei de cauză negenetică, beneficiază de tratament chirurgical precoce, pe când cataracta bilaterală parţială, semn ocular al unor sindroame genetice, nu beneficiază de tratament chirurgical.

Poziţia globilor oculari faţă de axul de simetrie al feţei exprimă adesea mai mult decât un factor familial şi ar putea fi markerul unor boli genetice.

Hipotelorismul este denumirea unor globi oculari apropiaţi. Micşorarea distanţei interpupilare poate fi de grade variabile, mergând până la situaţia extremă, foarte rar întâlnită în practică, şi anume ciclopia (un glob ocular unic situat mediofacial).

Holoprozencefalia este cea mai frecventă cauză de hipotelorism. Se vorbeşte recent de secvenţa holoprozencefalică, care semnifică un grup de anomalii morfologice ale regiunii centrale asociate cu malformaţia consecutivă a sistemului nervos (evidenţiabilă prin CT cerebrală), toate datorate unei anomalii precoce de dezvoltare a crestei neurale prozencefalice. Factorul disruptiv care tulbură dezvoltarea embrionară pare a fi intervenit precoce (a 21-a–a 24-a zi de viaţă embrionară). Mezodermul precordal migrează anterior de notocord, contribuind la formarea regiunii mediane a feţei şi având rol de inductor pentru morfogeneza porţiunii anterioare a creierului. Caracteristică este existenţa unor semne de dezvoltare incompletă a zonei centrale a feţei, care asociază frecvent hipotelorism, absenţa filtrului, proboscis, despicătură palatină sau labiopalatină în asociere cu microcefalia, defect mental sever, convulsii, crize de apnee care pot conduce la decesul bolnavului, în timp ce anatomia creierului este profund tulburată prin existenţa unui singur ventricul, absenţa corpului calos, anomalie de hipofiză etc.

Holoprozencefalia apare sporadic sau asociată unor anomalii cromozomiale (trisomiile 18, 13 sau 18p-, 13p-, sindromul Meckel-Gruber). Deoarece prognosticul dezvoltării intelectuale este infaust, unii medici îşi pun problema eticii asistenţei medicale a acestor copii (fig. 22.2).

Hipertelorismul este semnul care denumeşte creşterea distanţei între globii oculari, cu lărgirea rădăcinii nasului. Raportul neobişnuit al dimensiunilor aripilor mari şi mici ale sfenoidului au fost propuse drept explicaţie pentru acest semn relativ frecvent întâlnit în sindroame genetice. Nu este un semn cu implicaţii funcţionale ci, cel mult, estetice (fig. 22.3), dar poate reprezenta un semn de recunoaştere a bolilor genetice.

Hipertelorismul este recunoscut drept semn în majoritatea sindroamelor genetice, cu modificări numerice ale complementului cromozomial, dintre care este descris ca notoriu în trisomia 21, trisomia 13 şi mai ales în deleţia parţială 4p- (fig. 22.4), în care realizează tablou clinic unic mai ales prin asocierea cu retard mental sever. Sindromul otopalatodigital are hipertelorism marcat şi se transmite X-linkat.

Fig. 22.2 – Hipotelorism la un nou-născut cu trisomie 13 (confirmat citogenetic). Copilul mai prezenta holoprozencefalie, palatoschizis median, coloboma iris, frunte teşită. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.)

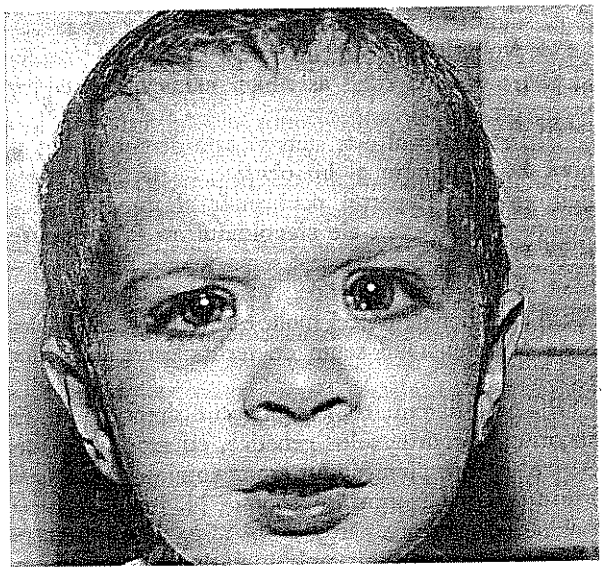


Fig. 22.3 – Epicantus fără semnificaţie patologică, care creează impresia falsă de hipertelorism la un copil sănătos.

Fig. 22.4 – Hipertelorism, epicantus şi strabism în sindromul 5p-, confirmat citogenetic.

Displazia frontonazală, cu tulburare de sutură a liniei mediane, se întovărăşeşte de mielomeningocel frontonazal şi hipertelorism.

Sindromul Waardenburg se caracterizează mai degrabă prin deplasarea laterală a cantului ocular intern, care însă creează clinic aspectul de hipertelorism ce asociază albinism (meşă) şi surditate. Acest tip de asociere (surditate + albinism parţial) a fost semnalat şi la animale (pisică, cal).

În sfârşit, dintre semnele clinice sugestive pentru sindroame genetice cu modificări ale regiunii oculare se mai descrie **epicantusul** (pliu cutanat situat la unghiul intern al ochiului, asociat adesea cu hipertelorism şi fante palpebrale oblice). În mod clasic epicantusul a fost descris în trisomia 21, dar el este întâlnit în multe din sindroamele genetice, cum ar fi sindromul Turner, 4p-, 5p- (sindromul mieunatului de pisică), 13q, Simth Lemli Opitz şi altele.

Toate sindroamele genetice asociate cu craniostenoză (Apert, Crouzon) se însoţesc de semne oculare.

Sindromul Apert (acrocefalosindactilie) este descris la începutul secolului şi se transmite autozomal dominant. Fruntea înaltă (sinostoza suturii coronare), hipertelorismul, fantele palpebrale oblice în poziţie antemongoliană, hipoplazia malară asociată cu sindactilia degetelor de la mâini şi picioare conferă personalitate sindromului Apert (fig. 22.5, 22.6).

Fig. 22.5. – Acrocefalosindactilie, sindrom Apert. Craniostenoză (sutura coronară), hipertelorism, exoftalmie. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.)

Fig. 22.6. – Acelaşi caz, detaliu. Se remarcă proiecţia anterioară a regiunii frontale. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti.)

Disostoza craniofacială Crouzon face parte din craniostenozele cu transmitere dominantă, dar semnele oculare sunt asemănătoare cu ale precedentei. Proeminenţa globilor oculari poate realiza conjunctivita şi keratita de supraexpunere neprotejată a globilor oculari. Se pot asocia coloboma iris, atrofie optică.

Desigur că cele mai severe modificări ale regiunii oculare se întâlnesc în **sindromul Antley-Bixler** (osteodisgenesis multisinostotica), cu transmitere probabilă autozomal recesivă. Descris relativ recent (1975), asociază în afara hipoplaziei regiunii centrale a feţei propriu-zise şi hipertelorism – toate determinate de afectarea mai multor suturi.

Sinofris este un semn uşor de recunoscut. El a fost considerat tipic pentru **sindromul Cornelia de Lange,** dar se întâlneşte şi în mucopolizaharidoză, trisomia 4p-, sindromul Waardenburg.

Blefarofimoza este semnul cardinal din sindromul familial care este cunoscut chiar sub acest nume. Se cunosc două tipuri, I şi II, ambele cu transmitere autozomal dominantă. Din cauza fantelor de mici dimensiuni, impresia clinică produsă de vedere a bolnavului este cea de retard mental, deşi din fericire aceşti bolnavi sunt normali mental. Cu toată intervenţia chirurgicală care se practică în toate cazurile, stigmatul bolii nu poate fi corectat total, iar descendenţii acestor familii vor fi siguri purtători de blefarofimoză. Tipul I se distinge în special prin transmiterea bolii la descendenţii de sex masculin, în timp ce tipul II la descendenţi, indiferent de sexul acestora.

Subluxaţia de cristalin este descrisă ca făcând parte din simptomatologia **sindromului Marfan.** Este vorba de o afecţiune cu transmitere autozomal dominantă, clasificată între bolile genetice care realizează o tulburare a ţesutului conjunctiv. Deşi manifestarea cardinală este descrisă la aortă (anevrism al aortei ascendente, mai puţin al aortei descendente), asociată sau nu cu prolaps de valvă mitrală, hiperlaxitate articulară, arahnodactilie, boala este recunoscută frecvent de către medicii oftalmologi prin existenţa subluxaţiei de cristalin. Aceeaşi tulburare oculară este întâlnită şi în homocistinurie, cu care sindromul Marfan se aseamănă clinic. În afară de subluxaţia cristalinului, în această ultimă entitate se pot întâlni şi alte semne oculare, precum cataractă, glaucom, atrofie optică. Spre deosebire de sindromul Marfan, homocistinuria se transmite autozomal recesiv şi îşi datoreşte simptomatologia deficitului de cistation sintetază.

Hamartrozele (sindroamele neurocutanate) constituie un alt grup larg de afecţiuni în care manifestările oculare sunt prezente constant (vezi capitolul 17).

Nistagmusul din albinism este un semn ocular notoriu, deşi el se asociază cu foarte multe entităţi.

Nistagmusul congenital (nistagmus motor primitiv) se datorează unei tulburări a căii motorii care comandă mecanismul de fixare a privirii. Se transmite X-linkat şi anamneza familială este pozitivă. Este evident curând după naştere şi nu este însoţit de tul-

burări de acuitate vizuală sau alte anomalii neurologice (se notează totuşi mişcări ritmice ale capului).

Retinita pigmentară ar putea fi definită ca o degenerescenţă retiniană progresivă, caracterizată prin modificări pigmentare care însoţesc o pierdere progresivă a acuităţii vizuale. Aspectul fundoscopic este extrem de variat în funcţie de dispersia granulelor de pigment. Primul simptom este afectarea vederii nocturne. Electroretinograma (ERG) are modificări patognomonice. Acest tip de tulburare se poate transmite autozomal dominant, recesiv sau X-linkat. Unele sindroame genetice pot asocia retinită pigmentară (mucopolizaharidoze, sindrom Chédiak-Higashi, sindrom Cockayne, sindrom Laurence-Moon-Biedl-Bardet).

Asociaţia CHARGE (acronimul principalelor modificări prezentate de bolnav) este de etiologie necunoscută. Prezenţa mai multor tipuri de malformaţii asociate sugerează că morfogeneza a avut de suferit în cursul celei de a 2-a luni de gestaţie. Nu este surprinzător că manifestările oculare nu lipsesc. Ele sunt prezente în 80% din cazuri şi constau din coloboma retiniană, coloboma iriană. Se mai asociază boala congenitală de cord, atrezie choanală, retard mental, hipoplazie genitală şi anomalii auriculare.

Această scurtă trecere în revistă a modificărilor oculare congenitale, de cauză genetică sau nu, nu acoperă tot spectrul manifestărilor clinice.

Sindromul Marcus Gunn (sincinezia palpebralo-mandibulară) se caracterizează prin ridicarea paradoxală a pleoapei superioare în momentul în care coboară mandibula (în momentul alimentaţiei, de exemplu). Este considerată o sincinezie patologică între muşchiul maseter şi muşchiul ridicător al pleoapelor, realizată printr-o conexiune patologică între centrii nervoşi ai celor doi nervi cranieni implicaţi în această mişcare (fig. 22.7 şi 22.8).

Un aspect clinic particular este prezentat în fig. 22.9 şi 22.10. Este vorba de un nou-născut în vârstă de 10 zile, care se prezintă pentru proptozis bilateral asimetric, mai important la nivelul globului ocular stâng, unde a şi dezvoltat ulcer cornean. În timpul ţipătului ochiul stâng este telescopat anterior. Copilul a decedat de o afecţiune intercurentă la vârsta de 4 luni. Examenul necroptic a evidenţiat în cavitatea orbitală stângă, retrobulbar o formaţiune chistică, translucidă, cu dimensiuni 0,5-0,8 cm, căptuşită cu un strat monocelular de celule ciliate (examen histopatologic). Originea acestor celule era probabil epiteliul respirator, iar diagnosticul afectării oculare a fost cel de *teratom chistic retrobulbar.*

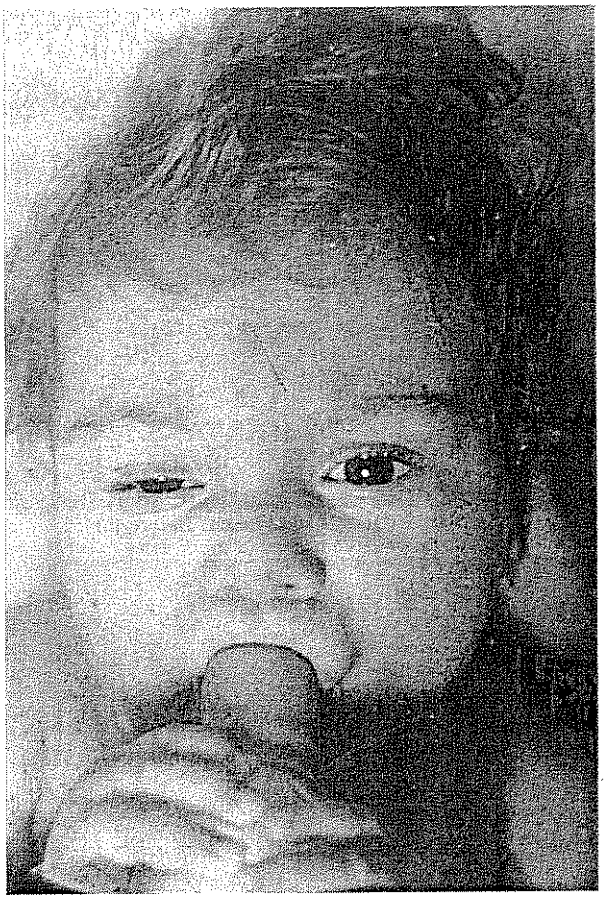


Fig. 22.7 – Sindrom Marcus Gunn. Poziţie „de repaus", uşoară ptoză palpebrală.

Severitatea acestor malformaţii este variabilă, dar uneori poate condiţiona decesul precoce, în perioada neonatală.

Deşi posibilele modificări oculare sau ale regiunii oculare, ca markeri ai unor sindroame genetice, au fost trecute doar parţial în revistă, cititorul poate fi convins cu uşurinţă că semnele oftalmologice ale unor boli genetice sunt frecvente, precoce, uneori cu semnificaţie funcţională gravă şi examinarea bolnavului de pe ambele versante – pediatrie şi oftalmologie, devine necesară.

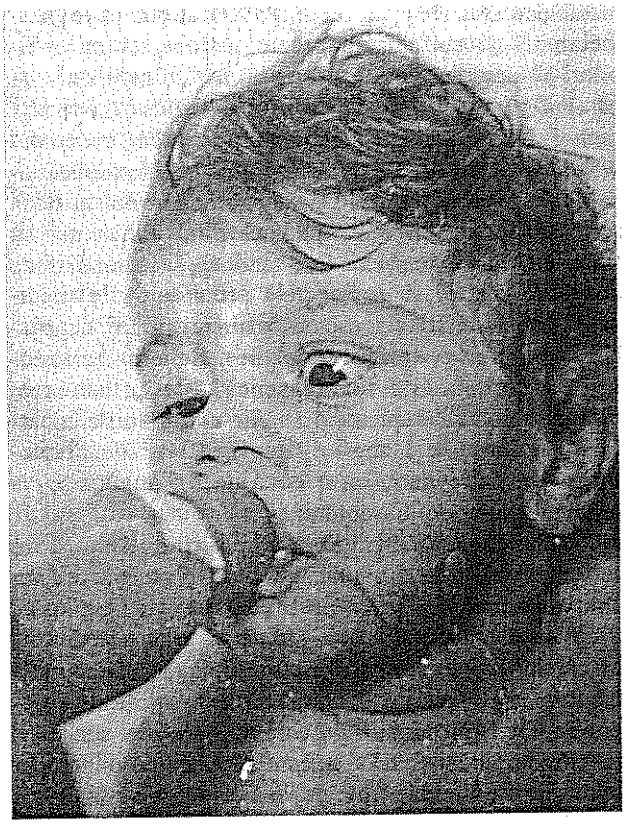


Fig. 22.8 – Sindrom Marcus Gunn. Ridicarea paradoxală a pleoapei superioare concomitent cu coborârea mandibulei în timpul alimentației

Fig. 22.9 – Proptozis bilateral asimetric la un nou-născut. Se remarcă edemul important al pleoapei superioare, asociat cu ulcer cornean.

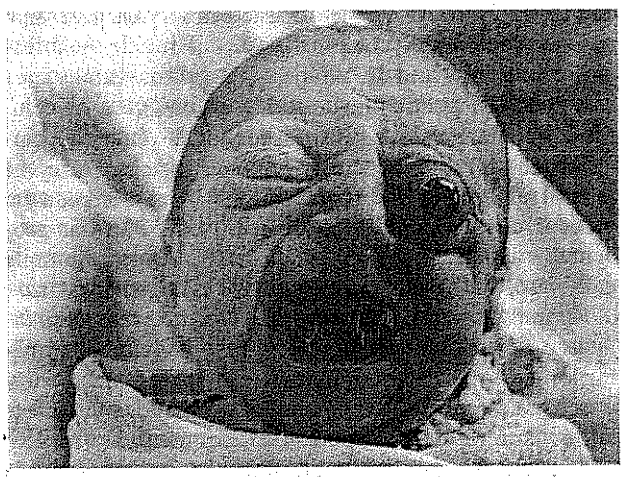


Fig. 22.10 – Același caz. În timpul efortului (țipăt) se produce „telescoparea" globului ocular stâng, care proemină mult anterior.

MANIFESTĂRI OCULARE ÎN BOLI PEDIATRICE DOBÂNDITE

Cauzele generale ale afectării oculare dobândite acoperă un spectru etiologic foarte larg. Ele sunt și mai diversificate dacă se include și parametrul vârstei bolnavului. În fine, există boli dobândite transplacentar (toxoplasmoza congenitală) care se pot manifesta clinic la orice vârstă. Pentru motive didactice vom prezenta modificările oculare din bolile pediatrice dobândite, ținând cont atât de factorul vârstă, cât și de factorul etiologic.

Retinopatia prin prematuritate

(vezi capitolul 7, „Bolile nou-născutului")

Infecții oculare transmise vertical

(vezi și capitolul 7)

Toxoplasmoza congenitală este o zoonoză produsă de agentul Toxoplasma gondii, care are afinitate specială pentru sistemul nervos și pentru *rețină*. Infectarea se produce în cursul vieții într-un procent variabil (depinde mult de regiunea geografică și de studiile întreprinse pentru depistare). În S.U.A. adulții ajung să fie infectați într-un procent de 60%, în timp ce copiii sub 5 ani sunt pozitivi în procent

de 10%. Între ţările Europei, Franţa are cel mai ridicat procent de pozitivitate (63%,) incidenţa infestării adultului fiind în relaţie şi cu clima (umiditatea este necesară pentru maturarea chisturilor), cu obiceiurile alimentare (obiceiul de a consuma vânat sau carne crudă), gradul de convieţuire cu pisicile (rezervor natural al bolii). În Franţa anilor '70 se semnala un procent de seropozitivitate la adult de 85%, dar procentul raportat acum este de 60%. Dintre femeile care nasc, 70% sunt seronegative. *Doar gravidele care devin seropozitive în timpul sarcinii au risc să-şi infecteze nou-născutul.* Riscul de îmbolnăvire al următorilor copii ai acestei mame este însă zero! Pentru o ţară ca Franţa, 1-3% dintre nou-născuţi sunt infectaţi şi suferă de toxoplasmoză congenitală (în România cifrele nu sunt cunoscute!). Cu cât gravida dobândeşte infecţia în primele luni de sarcină, cu atât riscurile pentru făt sunt mai mari. Dintre nounăscuţii infectaţi, doar 65% sunt simptomatici şi dintre aceştia doar 15% au forme severe de boală. Este greu de explicat, dar probabilitatea ca ambii gemeni ai unei mame să devină seropozitivi este foarte mică.

Afectarea oculară în toxoplasmoza congenitală este o retinită necrozantă sau granulomatoasă.

În 80% din cazuri leziunile sunt bilaterale, asimetrice, cu interesarea maculei. Cea mai interesantă observaţie se referă la aceea că această corioretinită se dezvoltă variabil după naştere, eventual după luni sau ani şi poate evolua în pusee evolutive tardive. O corioretinită toxoplasmică, chiar dacă este diagnosticată la adult, este în practică totdeauna o infecţie congenitală. Corioretinitele în cadrul toxoplasmozei dobândite sunt absolut excepţionale (descrise totuşi în cazuri foarte rare).

Leziunile inactive au aspect de cicatrice pigmentară. Copilul este adus la examen oftalmologic pentru strabism sau tulburarea acuităţii vizuale.

Microftalmia sau cataracta sunt rare. În formele grave de toxoplasmoză congenitală există manifestări neurologice neonatale (convulsii, hidrocefalie, anomalii LCR, calcificări intracraniene), dar şi febră, icter, hepatosplenomegalie. Diagnosticul etiologic se susţine în prezenţa anticorpilor specifici IgM sau a anticorpilor fluorescenţi. Deoarece IgM au molecula mare, aceştia nu traversează bariera placentară. IgM specifici determinaţi la nou-născut exprimă sigur infecţia copilului. Titrul anticorpilor la nou-născut este ridicat, pe când la adult are valori mai mici. Un test serologic negativ, chiar în prezenţa unor leziuni oculare sugestive, exclude diagnosticul de toxoplasmoză oculară. Deşi se recomandă tratament cu pirimetamină şi sulfadiazină (care acţionează ca inhibitori ai acidului folic), *nici un medicament nu este capabil să sterilizeze chisturile parazitului la nivelul retinei. De aceea, reactivarea bolii rămâne totdeauna posibilă.* Chiar dacă este asimptomatică, toxoplasmoza oculară va fi tratată. Durata tratamentului şi doza sunt subiect de discuţie, medicul fiind confruntat cu riscul crescut de recădere (are tendinţa să administreze doze prelungite) şi cu efectele secundare ale medicaţiei asupra măduvei osoase, care nu pot fi neglijabile (leucopenie, trombocitopenie). Schema terapeutică în corioretinita toxoplasmică este următoarea: pirimetamina (Daraprim) 4 mg/kg/zi (doza de încărcare), urmată de 1 mg/kg timp de 2-4 zile. Tratamentul de întreţinere, cu o doză de 0,5 mg/kg se va prelungi timp de 6 săptămâni.

Sulfadiazina, 100 mg/kg, administrată în 4 doze se va da timp de 6 săptămâni. Sub protecţia acestor antiparazitare se va asocia prednison 1-2 mg/kg/zi, timp de 6 săptămâni, cu indicaţie pentru leziunile maculei sau ale nervului optic. În caz de leucopenie/trombocitopenie se recomandă acid folinic (Leucovorin), în doză de 3-9 mg i.m./zi - 3 zile succesiv.

Clindamicina, intrată recent în protocolul terapeutic se recomandă timp de 3-4 săptămâni la sugar şi 1-2 luni la adult. În S.U.A. nu este acceptată, deoarece poate produce colita pseudomembranoasă prin infecţie cu Clostridium difficile.

Rubeola congenitală: anticorpii antirubeolici se întâlnesc la un procent de 20% dintre copiii sub vârsta de 4 ani, iar procentul de pozitivitate creşte la 90% la vârsta de 35 ani. Pentru gravidele care se îmbolnăvesc de rubeolă în primele 2 luni de sarcină există un risc de 50% de a transmite infecţia produsului de concepţie. Infecţia rubeolică a mamei survenită după a 24-a săptămână de sarcină nu mai este periculoasă pentru făt. Toţi nou-născuţii pozitivi din mame infectate între 1-8 săptămâni de sarcină au un risc de 82% de a avea manifestările **sindromului Gregg** (sindromul rubeolei congenitale). Simptomatologia oculară cea mai comună este următoarea: microftalmie (uni- sau bilaterală), iridociclită cronică negranulomatoasă, cu necroza focală a epiteliului pigmentar al retinei, glaucom congenital, hipoplazia irisului. Retinopatia din rubeola congenitală este centrală sau difuză, cu aspect de „sare şi piper". Dintre semnele extraoculare citãm: surditate, retard mental, microcefalie, hepatosplenomegalie, trombo-

citopenie. Diagnosticul serologic se susţine pe prezenţa anticorpilor IgG (de origine maternă) şi IgM (proprii copilului, deoarece, din cauza greutăţii moleculare mari, nu traversează membrana placentară). Nu există tratament specific.

Boala incluziilor citomegalice: virusul CMV (citomegalovirus) face parte din grupa virusurilor herpetice, alături de virusul Epstein-Barr. CMV poate infecta multe ţesuturi umane şi are tendinţa de a persista ani de zile în ţesuturi. În populaţia generală prevalenţa anticorpilor creşte cu vârsta: 60-90% dintre femeile la vârsta de procreere au anticorpi pozitivi.

Infecţia neonatală se datoreşte viremiei mamei, chiar dacă aceasta face o infecţie subclinică prin reactivarea unor infecţii materne latente. Virusul se elimină prin secreţiile vaginale.

Infectarea nou-născutului se face de la mamă (vertical) sau în cursul travaliului. 20% dintre nou-născuţi sunt infectaţi, dar 95% dintre aceştia fac o formă de boală subclinică. Nou-născuţii infectaţi excretă virusul *timp de câţiva ani după naştere*. Feţii născuţi din sarcini succesive pot fi cu toţii infectaţi. Celulele retiniene infectate conţin incluzii intranucleare şi intracitoplasmatice. Rezultatul este necroza retiniană sau coroidiană granulomatoasă secundară. Leziunile retiniene sunt multiple, centrale sau periferice, sub forma unor opacităţi albicioase.

Infecţia cu virus herpetic: virusul herpetic poate infecta copilul în 3 variante (tipuri), şi anume: virusul herpetic tip 1 (care se transmite prin contact interpersonal, negenital), virusul herpetic tip 2 care se transmite pe cale genitală (venerianã) şi virusul herpetic tip 6, agentul etiologic al exantemului subit. Herpesul neonatal este o infecţie cu virus herpetic tip 2, pe care nou-născutul îl dobândeşte la trecerea prin filiera genitală. Riscul de infecţie este de 50%, dacă mama are boală activă, probabilitatea fiind foarte mare deoarece cervicita herpetică este fără semne sau simptome. Transmiterea transplacentară în cursul viremiei mamei este neobişnuită.

Nou-născutul este rareori asimptomatic: 2/3 dintre aceştia dezvoltă o boală sistemică, cu afectarea sistemului nervos, care seamănă clinic cu sepsisul neonatal. Afectarea sistemului nervos generează o mortalitate de 50%. 13% din cazurile de herpes neonatal se manifestă ocular (conjunctivită, keratită, retinocoroidită, cataractă). Keratita herpetică epitelială este punctată, dendritică sau geografică. Este posibil ca afectarea oculară a nou-născutului să fie unica manifestare clinică. Tratamentul recomandat este Acyclovir topic sau sistemic. Operaţia cezariană previne eficient infectarea herpetică a nou-născutului.

Sifilisul congenital precoce nu prezintă manifestări oculare. Există numeroase cazuri de nou-născuţi asimptomatici născuţi din mame seropozitive tratate sau netratate în timpul sarcinii. În afara examenului serologic, radiografiile de oase lungi şi examenul LCR se impun pentru susţinerea diagnosticului. Foarte utili sunt anticorpii specifici IgM-anti-treponema. Alături de pandemia HIV se remarcă recrudescenţa cazurilor de sifilis congenital.

Treponema pallidum pătrunde în circulaţie foarte rapid după infecţie şi rămâne în circulaţie câteva săptămâni în timpul sifilisului primar sau secundar. 60% dintre nou-născuţii infectaţi sunt asimptomatici la naştere şi pot prezenta simptome ale sifilisului congenital. Criteriile de diagnostic în sifilisul congenital au fost revizuite de CDC Atlanta-Georgia în anul 1989. Cazurile definite presupun vizualizarea treponemei în ţesuturi sau secreţii. Cazurile prezumtive sunt cele ale copiilor născuţi din mame seropozitive, tratate incomplet sau netratate în timpul sarcinii. Pentru diagnostic sunt necesare VDRL (Venerial Disease Research Laboratory Test), radiografii de oase şi examen LCR. Se consideră sugestiv pentru diagnosticul pozitiv un număr mai mare de 5 limfocite/mm^3 sau o concentraţie de proteine mai mare de 40 mg/dl. În alte variante, numărul de leucocite trebuie să depăşească 20/mm^3, iar proteinorahia să fie de minimum 100 mg/dl. De fapt nu există suficiente probe că aceste modificări LCR coincid cu prezenţa treponemelor la nivelul SNC. Peste 20% dintre nou-născuţii asimptomatici au modificări radiologice osoase. Manifestările clinice ale sifilisului congenital cuprind uneori corioretinita luetică („sare şi piper") şi excepţional uveita anterioară.

Dintre manifestările **sifilisului congenital tardiv,** keratita interstiţială este dintre cele mai notorii. Apare în jurul vârstei de 10 ani dacă luesul congenital a rămas necunoscut şi netratat. Se manifestă clinic prin edem cornean progresiv, urmat de hipervascularizaţie. Corneea devine roşie („salmon patch").

Infecţii oculare la pacienţii imunodeprimaţi

Actualitatea sindromului de imunodeficinţă dobândită, inclusiv la copil, ne face să includem în acest

capitol referinţe despre România, care deţine o tristă celebritate. În anul 1998, jumătate din copiii infectaţi HIV din Europa trăiesc în acest spaţiu (> 3 000 copii cu SIDA). Există câteva particularităţi ale infecţiei HIV la copiii din România, şi anume aceea că numărul copiilor infectaţi depăşeşte cu mult numărul adulţilor infectaţi (< 300)[1], iar calea de transmitere a infecţiei a fost cea *orizontală*, postnatală, copilul ca recipient de transfuzii sau victima unor tratamente parenterale efectuate neadecvat. Infecţia HIV dobândită vertical a putut fi documentată într-un număr infim de cazuri. Această particularitate face ca aspectul clinic să fie oarecum diferit de cel al infecţiei HIV la copil descrise în alte regiuni geografice. În momentul infectării copilului, sistemul imun al gazdei era aproape desăvârşit dezvoltat. Numărul cazurilor de infecţii oculare la copiii cu SIDA din România este relativ redus. Considerăm că este utilă o trecere în revistă a principalelor infecţii oportuniste cu manifestări oculare din SIDA. Pentru apariţia lor este necesară o scădere importantă a numărului leucocitelor CD4+ (sub 50/μl).

Retinita din CMV (citomegalovirus) este o infecţie dobândită, a bolnavului imunodeprimat, o complicaţie redutabilă care poate conduce la pierderea vederii într-un interval de 6 luni de la debutul infecţiei. Se caracterizează prin necroză retiniană şi edeme, leziuni albe, granulare urmate de cicatrice atrofice. Leziunile se extind centrifug. Iniţial se pierde vederea centrală, apoi întreaga vedere.

Tratamentul de şoc constă din ganciclovir, 5 mg/kg/i.v. de 2 ori sau foscarnet, 90 mg/kg/i.v. de 2 ori/zi. Ultimul produs introdus în tratamentul bolii este cidofovin, 5 mg/kg i.v. la interval de 2 săptămâni. Sistarea tratamentului este urmată de reactivarea bolii retinei, de aceea sunt necesare *cure de reinducţie*. Orbirea survine de obicei în decurs de 1 an. 1/4 dintre pacienţi suferă de dezlipirea retinei. Având în vedere rezultatele modeste ale tratamentului sistemic s-a mai recomandat *implant vitros cu ganciclovir*, care eliberează 1,40 μg/substanţă/oră. Tratamentul se face paralel cu tratamentul sistemic enunţat mai sus.

Retinita CMV este o manifestare tardivă în SIDA, care coincide cu stadiile terminale ale bolii.

Toxoplasmoza retinei este mai rară decât precedenta, fiind întâlnită în numai 3% din cazurile de SIDA. Asocierea retinitei cu afectarea cerebrală este notorie, de aceea examenul CT cerebral se impune în toate aceste cazuri. Retinita toxoplasmozică dobândită a bolnavului imunodeprimat este multifocală şi este reprezentată de infarctul păturii nervoase. Se tratează cu pirimetamină, sulfadiazină sau clindamicină.

Coroidita cu Pneumocystis carinii este o infecţie oportunistă descrisă exclusiv în SIDA, ca şi retinita cu **herpes zoster**, cunoscută sub numele de **outer retinal necrosis**, cu evoluţie rapid progresivă.

Infecţia HIV însăşi, în afara acestor infecţii oportuniste, produce infarcte ale straturilor fibrelor retinei cunoscute şi descrise ca „cotton-wool spots".

Afectarea oculară în boli autoimune

Ne vom referi la uveitele anterioare şi posterioare, care nu sunt de etiologie infecţioasă dovedită, dar care sunt toate *cu cauză generală*. Doar în 50% din uveitele anterioare se poate demonstra etiologia. Orice agent etiologic care produce uveită acţionează prin acelaşi mecanism: inflamaţie, vasodilataţie, inflamaţia corpului ciliar, extravazarea de celule care tulbură umoarea apoasă, precipitate keratice, hipopion, celule în corpul vitros.

Din punct de vedere clinic, *uveita anterioară* se caracterizează prin durere, roşeaţă, lăcrimare, scăderea acuităţii vizuale, fotofobie, coloraţie roşie-violacee în jurul limbului sclerocornean, keratopatie în bandă, scăderea transparenţei lichidului din camera anterioară a ochiului, precipitate pe cornee, sinechii anterioare sau posterioare întovărăşite sau nu de creşterea presiunii intraoculare.

Uveita posterioară se caracterizează prin scăderea acuităţii vizuale, metamorfopsie, celule în vitros, edem retinian, detaşarea stratului pigmentar al retinei, exsudat retinian, papilită. În tabelele 22.I şi 22.II vor fi enumerate exhaustiv cauzele de uveită anterioară şi posterioară.

Uveita anterioară

Cea mai comună etiologie a uveitei anterioare este artrita cronică juvenilă (ARJ), forma pauciarticulară seronegativă în care se întâlnesc anticorpi antinucleari (AAN). 80% din această formă clinică de ARJ se complică cu uveită anterioară, care este de obicei bilaterală. Poate fi concomitentă, precedă sau

[1] Date din 1998.

urmează manifestările articulare. Este încadrată în diagnosticul de ARJ forma pauciarticulară, tip I, cu debut precoce.

În forma pauciarticulară tip II, care apare mai ales la băieţi, după vârsta de 8 ani există coincidenţă cu HLA-B27. În timp, există afectarea articulaţiei coxofemurale, sacroiliace şi durere vie în călcâi, prin afectarea tendonului Achile. Coincidenţa cu HLA-B27 dă personalitate bolii.

TABELUL 22.I

ETIOLOGIA UVEITELOR LA VÂRSTA PEDIATRICĂ
(după Hecht, K.A., 1989)

Cauze infecţioase	*Cauze neinfecţioase*
Bacterii	*Exogene*
Virusuri	Traumatisme
Fungi	Radiaţii
Rickettsiae	Acizi
Protozoare	Alcali
Paraziţi	Medicamente
Alţi agenţi infecţioşi	Alergeni
	Endogene
	Tumori
	Boli degenerative (autoimune)
	Reacţii de hipersensibilitate
	Oftalmia simpatică
	Uveita facoantigenică
	Alte cauze

TABELUL 22.II

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL UVEITELOR
(după Hecht, K.A., 1989)

Uveite anterioare	*Uveite posterioare*
Traumatisme	Toxoplasmoză congenitală
Artrita reumatoidă juvenilă	Histoplasmoză
Sarcoidoza	Toxocarioză
Herpes zoster	Herpes simplex
Sifilis	Oftalmie simpatică
Etiologie necunoscută	Etiologie necunoscută

În evoluţie, aceşti pacienţi de sex masculin dezvoltă spondilită anchilopoietică, sindrom Reiter, boală inflamatorie cronică a intestinului (boala Crohn sau rectocolita hemoragică) (vezi tabelele 22.I şi 22.II).

Tratamentul uveitei anterioare autoimune se confundă cu tratamentul ARJ şi se face cu corticoizi sistemici (1-2 mg/kg), steroizi topici, agenţi ciclopedici (dilatatori ai pupilei), injecţii subconjunctivale cu steroizi. Evoluţia în timp este către cataractă şi glaucom, iar unele cazuri conduc la orbire. Tendinţa marcată la recurenţă a uveitei anterioare şi prognosticul funcţional trebuie bine cunoscute atât de către medic, cât şi de către familie.

Orice uveită diagnosticată de către medicul oftalmolog va trebui evaluată complet de către medicul pediatru în vederea încadrării ei în sindromul Reiter, ARJ forma pauciarticulară (tip I sau tip II), boala inflamatorie cronică intestinală sau alte entităţi din paleta largă a bolilor autoimune.

Oftalmia simpatică

Oftalmia simpatică este o panuveită granulomatoasă bilaterală, care se instalează după un traumatism ocular sau după tratamentul chirurgical al unui ochi. Se dezvoltă *la ochiul sănătos după o perioadă de latenţă* variabilă. Etiologia acestei „reacţii de simpatie" din partea ochiului sănătos la agresiunea survenită la ochiul controlateral nu este cunoscută. Se consideră că este vorba de o reacţie cu *patogenie autoimună,* ca răspuns la unele proteine oculare din retină, tract uveal sau ambele.

În mod curent, inflamaţia, asemănătoare clinic cu uveita anterioară, se dezvoltă în interval de 4-8 săptămâni după traumatismul penetrant al celuilalt ochi. Se va deosebi de *uveita facoantigenică* produsă de ruptura capsulei cristalinului, cu care se aseamănă clinic.

Se recomandă corticoterapie sistemică sau topică, medicamente midriatice.

Retinopatia diabetică la copil

(vezi capitolul 20 „Diabetul zaharat")

În comparaţie cu frecvenţa ei la adult, aceasta poate fi considerată rară la copil din cel puţin două motive. Diabetul juvenil este mai rar decât diabetul adultului, iar apariţia retinopatiei este în relaţie directă cu durata diabetului. Primele semne clinice pot fi sesizate la circa 3 ani de la debutul diabetului. În schimb, după o evoluţie de 7 ani, 50% dintre bolnavii de diabet diagnosticat suferă de retinopatie. Incidenţa ei creşte la 90% la 15 ani de la punerea diagnosticului de diabet. Nu este deloc sigur că echilibrarea metabolică a diabetului previne această retinopatie, principala cauză de orbire în lume.

Se subdivide într-o *formă neproliferativă,* caracterizată prin microanevrisme intraretiniene, hemoragii, infarcte retiniene, exsudate şi anomalii microvasculare, precum şi o doua *formă, proliferativă,* caracteri-

zată prin neovascularizaţie, mai ales la nivelul discului, asociată frecvent cu pierderea vederii.

Principalul mecanism de pierdere a vederii este edemul macular, care conduce la scotom central. Efectul favorabil al fotocoagulării laser asupra edemului macular la bolnavii cu acuitate vizuală nu mai mică de 20/200 a fost stabilit prin studii minuţioase.

Patologia neovascularizaţiei retinei în diabet, care se află la originea retinopatiei de tip proliferativ, este incomplet înţeleasă, în ciuda unor studii intensive şi extensive. Teoriile curente acceptă producţia unui *factor angiogenic* către ariile de ischemie şi hipoxie ale retinei. Difuziunea acestor factori conduce la proliferare neovasculară. Aceste vase neoformate invadează vitrosul, conduc la hemoragii retiniene şi dezlipire de retină.

Tratamentul constă din fotocoagulare panretiniană. Recent se discuta valoarea tratamentului cu substanţe antiangiogenice, utilizate de exemplu în angiomatozele severe ale copilului.

Afectarea oculară în leucemii

(vezi şi capitolul 14, „Boli oncologice")

Toate formele clinice de leucemie întâlnite la copil (leucemia acută limfoblastică, leucemiile acute nonlimfoblastice) pot prezenta afectare oculară chiar dacă examenul clinic pediatric nu sesizează modificări. Acestea sunt obiectivate la fundoscopie şi constau din hemoragii retiniene (care nu au nici o corelaţie cu anemia sau trombocitopenia bolnavului) şi constau din infiltraţie leucemică la nivelul nervului optic, uneori edem papilar şi pierderea vederii centrale, care reclamă radioterapie la nivelul extremităţii cefalice. Infiltraţia leucemică anterioară poate conduce la heterocromia irisului, prezenţa celulelor leucemice în camera anterioară, hipopion, precipitate keratice. Afectarea leucemică a irisului poate fi confundată cu xantogranulomul juvenil.

Infiltraţia leucemică a orbitei din leucemia mieloblastică este cunoscută sub numele de clorom sau mieloblastom (fig. 22.11). Apar probleme de diagnostic diferenţial cu celulita bacteriană sau fungică (fig. 22.12). Cloromul este denumit astfel datorită culorii lui verzui datorate derivaţilor de mieloperoxidază din mieloblaşti. Rar, dar posibil, cloromul este primul semn clinic de prezentare în leucemia mieloidă, precedând modificările măduvei hematopoietice. Există o strânsă corelaţie între afectarea central nervoasă din leucemie, celularitatea LCR şi afectarea oculară din leucemii.

Fig. 22.11 – Clorom. Protruzie bilaterală a globilor oculari într-un caz de leucemie mieloblastică (mieloblastom).

Fig. 22.12 – Protruzie unilaterală a globului ocular prin celulită orbitală secundară unei sinuzite maxilare supurate care a fuzat în orbită. Bolnav în vârstă de 8 ani.

În afara infiltratelor leucemice propriu-zise din ţesuturile oculare sau perioculare din leucemii, ochiul poate suferi ca urmare a chimioterapiei agresive, care caracterizează protocoalele terapeutice actuale, ca şi din cauza radioterapiei. Nervul optic este în mod particular sensibil, putându-se ajunge la atrofie de nerv optic şi orbire.

Tumori solide oculare

Tumorile benigne şi maligne ale ochiului conduc la pierderea vederii, a ochiului sau chiar a vieţii bolnavului. Există chiar o subspecialitate de oncologie oculară, dar orice tumoră va fi văzută în ansamblul organismului şi va fi supusă terapiei multimodale.

Ne vom referi în special la tumorile intraoculare, care din nefericire nu prezintă semne clinice alarmante în perioada iniţială, ceea ce face ca diagnosticul să fie întârziat într-un mod nedorit. Unul dintre cele mai constante semne ale tumorilor intraoculare este reflexul alb pupilar (sau leucocoria), care va trebui diferenţiat de acelaşi semn întâlnit în cataracta congenitală, dezlipirea de retină, persistenţa unui vitros hiperplastic sau boala Coats. Alte semne de tumoră sunt strabismul nou apărut sau afectarea acuităţii vizuale, semnalată în special de copilul mai mare (distrucţia zonei centrale a retinei, hemoragie în vitros, hipema, cataractă secundară). Nici tumorile orbitei nu pot fi vizualizate direct, dar ele atrag atenţia prin proptozis, care apare însă abia atunci când tumora este suficient de mare. Se mai adaugă durere la mobilizarea globului ocular, diplopie, edem al conjunctivei.

Diagnosticul tumorilor orbitale a fost complet revoluţionat de computer tomografie (CT). Tumorile retinei şi coroidei pot fi diagnosticate oftalmoscopic sau prin ultrasonografie. Vom trece în revistă două dintre cele mai frecvente tumori oculare la copil, şi anume *retinoblastomul* şi *neurinomul nervului optic* din neurofibromatoza Recklinghausen tip I. Ambele tumori, care se dezvoltă totdeauna postnatal, au o importantă componentă genetică.

Retinoblastomul

(vezi şi capitolul 14, „Boli oncologice")

Retinoblastomul (RB) este cea mai comună tumoră intraoculară a copilului. Survine la 1/14 000-1/20 000 naşteri. Se recunoaşte o variantă ereditară şi una neereditară.

Forma ereditară este de obicei bilaterală şi multifocală. Cea *neereditară* este unilaterală şi unifocală. Clinic, există leucocorie unilaterală (fig. 22.13) sau bilaterală, strabism şi celulită orbitală. Este mai frecventă sub vârsta de 2 ani, dar poate fi întâlnită şi după această vârstă. Diagnosticul se pune de către oftalmolog utilizând biomicroscopia cu lampa cu fantă sau oftalmologia indirectă. Ultrasonografia (fig. 22.14) şi CT oculară (fig. 22.15) demonstrează calcificări intratumorale.

Fig. 22.13 — Retinoblastom ochi drept la o fetiţă în vârstă de 2 ani. Reflex alb pupilar.

Progresele geneticii au identificat gena pentru retinoblastom, care este situată pe cromozomul 13, segmentul 13q14 şi există uneori şi alte semne ale deleţiei 13q. Retinoblastomul este denumit paradigma cancerelor, fiind determinat de mutaţia unei gene supresoare a tumorilor. Gena susceptibilă pentru retinoblastom a fost denumită RB1 şi ea a servit ca model pentru identificarea altor gene de tumori.

Forma ereditară a retinoblastomului se transmite dominant, dar nu are penetranţa de 100%. Tumora se diagnostichează precoce (în jurul vârstei de 1 an), iar dacă nu a apărut până la vârsta de 5 ani, probabilitatea de apariţie scade foarte mult. Este demonstrat că 10-15% dintre pacienţii care supravieţuiesc RB ereditar fac alte tipuri de tumori mai târziu: osteosarcom, carcinom pulmonar cu celule mici, carcinom de vezică urinară. De fapt, funcţiile precise ale genei RB rămân a fi precizate. În practică, doar 6% dintre pacienţi au anamneză familială pozitivă pentru retinoblastom.

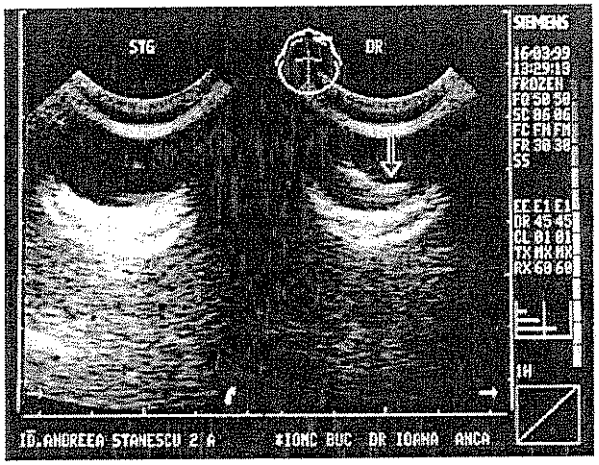


Fig. 22.14 – Echografie transpupilară. Dezlipirea retinei „împinsă" de retinoblastom.

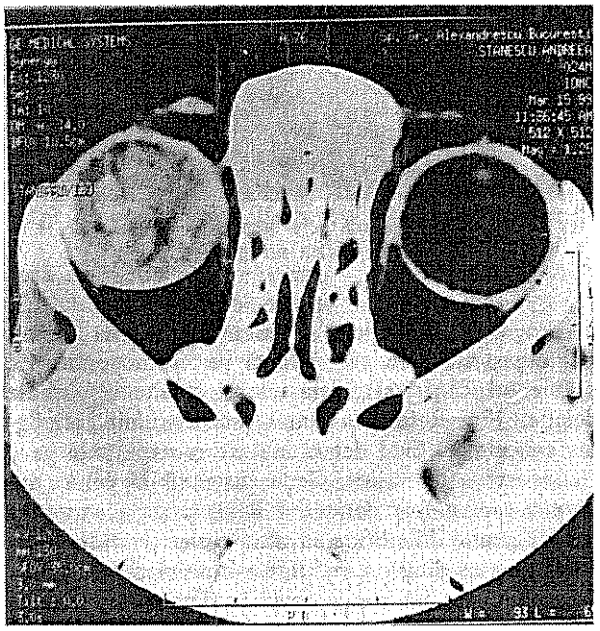


Fig. 22.15 – Retinoblastom, CT orbitooculară. Calcificări intratumorale, spațiul retroocular este liber. Intraoperator și histopatologic se confirmă lipsa de invadare a nervului optic de către celulele tumorale.

Referitor la sfatul genetic, este bine să se știe că dacă un cuplu parental aparent sănătos dă naștere unui copil cu retinoblastom, cel de-al doilea copil are un risc de 6% să dezvolte același tip de tumoră. Dacă mai mult de un copil al unei familii a dezvoltat retinoblastom, peste 50% din următorii copii vor avea același risc. Un supraviețuitor al tumorii va transmite predispoziția la 50% dintre copiii săi. Orice RB bilateral este de cauză genetică sigură.

Histologic, sunt caracteristice rozetele Flexner, Wintetsteiner, formate din fotoreceptori, calcificări intratumorale și necroze. 1% din tumori regresează spontan, dar majoritatea produc phtisis bulbi. Tumora poate invada nervul optic și spațiile subarahnoidiene sau produce metastaze la bolta craniului (53%), oasele distale (53%), măduva spinării (23%), ganglioni limfatici (47%) sau viscere (47%).

Diagnosticul presupune CT (pentru calcificările intratumorale) sau ultrasonografie. Creșterea LDH și a antigenului carcinoembrionic în tumora apoasă (se practică paracentează) permite susținerea diagnosticului. Se impune diagnostic diferențial cu hamartoamele din scleroza tuberoasă sau neurofibromatoză.

Tratamentul retinoblastomului constă din enucleare globului ocular. În funcție de dimensiunile tumorii, apreciate în funcție de diametrul discului, se practică tratament radioterapic. Se poate lua în discuție fotocoagularea, crioterapia. Mortalitatea este relativ mică dacă nu este invadat globul ocular. Riscul crește dacă este invadată lamina criblosa.

Chimioterapia cu vincristină și citostatice se adresează tumorilor mari, tumorii bilaterale sau metastazelor.

Clasificarea Reese-Ellswirth se referă la prognosticul celuilalt ochi de a face RB și nu reprezintă riscul de mortalitate prin tumoră.

Xantogranulomul juvenil este o tumoră neneoplazică, constând dintr-o proliferare histiocitară autolimitată, întâlnită sub vârsta de 2 ani. Clinic, se prezintă cu heterocromia irisului, glaucom unilateral, hipema spontană. Leziunea poate regresa spontan sau se face excizie chirurgicală, steroizi sau iradiere.

Histiocitoza cu celule Langerhans, în forma sa clinică de boală Hand-Schüller-Christian este încadrată în rândul bolilor „neclasificabile". Deși proliferarea nu are caractere tipice de malignitate, evoluția se aseamănă mult cu a bolilor neoplazice. 15% dintre bolnavi se prezintă cu proptozis, realizat de proliferarea histiocitară retrobulbară; frecvent sunt vizibile leziuni osteolitice la nivelul craniului, alcătuind un aspect comparat cu harta geografică.

Gliomul de nerv optic
(vezi şi capitolul 17)

Gliomul de nerv optic, ca manifestare a neurofibromatozei tip I (Recklinghausen, NFI) se poate manifesta prin pierderea abruptă a vederii sau proptozis. Sunt perfect codificate criteriile de diagnostic pozitiv în NF tip I. Foarte tipic este un examen oftalmologic perfect normal. Doar examenul CT al orbitei evidenţiază îngroşarea difuză, intraorbitală a nervului optic, îngroşarea fusiformă a nervului optic. Dintr-un studiu publicat în anul 1989 în S.U.A., dintre toţii copiii examinaţi CT având diagnosticul de NF tip I, 15% aveau gliom de nerv optic. Doar 20% dintre aceştia prezentau tulburări de vedere în momentul examinării, 30% din cei cu gliom aveau o singură tumoră, 30% sufereau de tumoră bilaterală şi 40% aveau un gliom de nerv optic asociat cu tumora chiasmei optice. Vârsta medie a copiilor în momentul diagnosticului a fost de 4 ani şi 3 luni. Gliomul nervului optic reprezintă 2-5% dintre toate tumorile cerebrale ale copilului, dar 70% dintre glioamele optice sunt întâlnite la bolnavi cu NFI. Din punct de vedere histologic aceste glioame sunt hamartoame şi nu adevărate neoplazii.

Tratamentul gliomului de nerv optic este controversat, de la abţinerea de la orice tratament până la tratamentul chirurgical. Pentru gliomul chiasmatic, radioterapia regiunii este metoda cea mai indicată.

Alte manifestări oculare ale neurofibromatozei constau din nodulii Lisch (hamartoame melanocitare), care sunt nişte noduli netezi, avasculari, gelatinoşi, situaţi la suprafaţa irisului (2 mm diametru). Culoarea variază de la galben-brun. Apar peste vârsta de 6 ani. Neurofibroamele plexiforme ale pleoapei superioare se asociază în timp cu glaucom ipsilateral (vezi şi capitolul 17).

ABORDAREA MULTIDISCIPLINARĂ A COPILULUI CU AFECTARE OCULARĂ

Afectarea oculară a copilului poate fi considerată de domeniul strict al oftalmologiei pediatrice doar dacă ne referim la tulburările de refracţie şi strabismul concomitent. Aceste afecţiuni constituie de fapt majoritatea solicitărilor pentru consultaţie ale serviciilor de oftalmologie în ambulator şi ele rămân de competenţa acestora.

Tulburările de refracţie diagnosticate la copil nu sunt dramatizate în privinţa consecinţelor de către părinţi (destul de frecvent unul dintre părinţi sau ambii sunt „purtători de ochelari"). Strabismul în schimb poate avea un impact negativ asupra interacţiunii părinţi-copii, fiind perceput de cele mai multe ori ca un *handicap cosmetic*. „Diferit" faţă de ceilalţi este motivul principal care nelinişteşte familia. Afecţiunile oculare „uşoare", chiar fără consecinţe senzoriale (corectabile!) pot avea implicaţii psihologice.

Alte afectări oculare sunt mai complexe şi necesită colaborare strânsă între pediatru-oftalmolog (echipa de bază) şi alţi specialişti din diferite domenii. Copilul ia contact cu aceştia fie adresându-se iniţial pediatrului, fie medicului oftalmolog. Iată o enumerare a acestor specialităţi „de graniţă".

Genetica clinică este o ramură nouă a pediatriei. Ea studiază sindroamele determinate genetic, modul lor de transmitere şi formulează şi sfatul genetic. Sarcina echipei de oftalmolog-pediatru este aceea de a sesiza apartenenţa simptomatologiei oculare la un sindrom condiţionat genetic. Pentru aceasta ei trebuie să aibă o experienţă personală în acest domeniu, să consulte atlase de boli genetice, să se familiarizeze cu metodologia încadrării bolnavului într-un anumit sindrom genetic şi să fie capabil să prescrie acele examinări (devenite din ce în ce mai sofisticate) care să permită un diagnostic corect. Unele boli din acest grup se transmit autozomal dominant (boli monosomice), cum ar fi hamartozele (neurofibromatoza, scleroza tuberoasă) şi markerii somatici ai bolii pot fi identificaţi la unul dintre părinţi. Nu sunt rare situaţiile în care părinţii nu au cunoştinţă că sunt purtătorii unui sindrom genetic. Pentru bolile cu transmitere autozomal recesivă, simptome comune pot fi întâlnite la fraţii copilului (albinism) sau la fraţii de sex masculin pentru transmiterea X-linkată (sindrom Lowe). Unele boli genetice sunt foarte rare şi pot fi întâlnite doar de 1-2 ori într-o carieră de practician. Educaţia profesională a medicului oftalmolog trebuie să fie atât de complexă încât să fie apt să încadreze bolnavul în unul dintre aceste sindroame genetice, dar pentru acurateţea de identificare a markerilor somatici aparţinând altor organe şi sisteme va trebui să conlucreze cu un pediatru informat sau un specialist în genetica clinică.

Cea mai importantă consecinţă a încadrării corecte a unui sindrom genetic este stabilirea unui prognostic realist şi a sfatului genetic. Foarte mulţi părinţi declară că nu au fost informaţi asupra posibilităţii apariţiei unui caz nou în fratrie (pentru bolile cu transmitere autozomal recesivă), chiar dacă diagnosticul *proband*-ului a fost corect. Mult mai delicată devine acordarea sfatului genetic în boli cu transmitere dominantă în care unul dintre părinţi este afectat, iar penetranţa genei este variabilă. Aşa se explică „sărirea" unei generaţii în aceste cazuri.

Pediatria şi neonatologia: neonatologul care ia primul contact cu copilul nou-născut va trebui să fie alert la stigmatele clinice ale unor boli genetice cu manifestări oculare. Retinopatia prematurului, care în actuala etapă este responsabilă de existenţa unui număr remarcabil de copii cu handicap vizual va fi diagnosticată precoce, efectuând primul examen oftalmologic al fostului prematur la vârsta de 6 săptămâni. Măsurile profilactice (esenţiale), constând din limitarea oxigenoterapiei prelungite, a hiperoxiei nenecesare, precum şi administrarea de doze farmacologice de vitamină E intră în sarcina exclusivă a medicului neonatolog, care trebuie să cunoască bine această problemă.

Se ştie că toate uveitele copilului sunt de cauză sistemică, cu toate că etiologia poate rămâne necunoscută. *Orice uveită va fi investigată extensiv de către pediatru.* Dintre uveitele anterioare neinfecţioase, cele mai multe aparţin bolilor inflamatorii cronice cu patologie autoimună care precedă, sunt concomitente sau urmează manifestările articulare, existând coincidenţa cu antigenul de histocompatibilitate HLA-B27. Dintre uveitele posterioare, cele mai frecvente sunt de cauză parazitară (toxoplasmoză congenitală, toxocaroză). Manifestările oculare din HIV, domeniu nou al medicinei, necesită în mod suplimentar colaborarea pediatru-oftalmolog-medic infecţionist. Este necesară cunoaşterea stării imunologice a pacientului. Recrudescenţa actuală a tuberculozei şi luesului va creşte probabil numărul cazurilor keratitelor specifice la adolescenţi.

Neurooftalmologia este un domeniu relativ recent individualizat şi el se ocupă de modificările oculare din bolile neurologice, în special din procesele înlocuitoare de spaţiu, de interacţiunea dintre aparatul vizual şi sistemul nervos central. Această interacţiune presupune căi aferente şi eferente. Din păcate, nu toţi medicii pediatri au informaţia necesară pentru această specialitate de graniţă, în care utilizarea extensivă a metodelor imagistice de neurodiagnostic devine esenţială.

Afectarea acuităţii vizuale a unui copil la care examenul polului anterior şi posterior al ochiului este negativă constituie cazuistica care se încadrează în domeniul neurooftalmologiei.

Absenţa răspunsului pupilar la lumină în condiţiile unui examen de fund de ochi normal aduce în discuţie orbirea corticală. Hipoplazia bilaterală a nervului optic se asociază cu anomalia zonei centrale a feţei (absenţa corpului calos, holoprozencefalie). Diagnosticul se precizează doar cu MRI sau CT cerebrală (orbitală). În afara cauzelor genetice, se pot datora unor accidente ischemice pre- sau perinatale, unei meningite neonatale sau chiar unor cauze necunoscute. În etapa următoare de diagnostic se indică *electroretinograma* pentru stabilirea diagnosticului de amauroză congenitală (boala Leber) sau acromatopsie. 15% dintre bolnavii cu boală Leber suferă concomitent de retard mental. Această afecţiune genetică se transmite autozomal recesiv.

Metoda potenţialelor evocate evidenţiază efectul flash-urilor luminoase asupra cortextului vizual şi poate fi practicată la orice vârstă, permiţând diagnosticul scăderii acuităţii vizuale chiar la sugarul de vârstă mică.

Dintre cauzele dobândite de pierdere a vederii la copil, cauzele tumorale sunt dintre cele mai dramatice. *Gliomul nervului optic* este cea mai frecventă tumoră intracraniană la copil; poate fi situat intraorbital, intracranian sau la nivelul chiasmei optice. Diagnosticul se precizează prin examene imagistice efectuate iterativ pentru a se putea remarca relaţia dintre creşterea dimensiunii tumorii şi gradul de deteriorare a acuităţii vizuale.

Craniofaringiomul reprezintă a doua cauză de scădere a acuităţii vizuale ca frecvenţă. Reprezintă 10% din tumorile copilului şi se dezvoltă din resturile pungii lui Ratcke. În mod paradoxal, tipic acestei tumori pierderea vederii nu se asociază cu sindrom de hipertensiune intracraniană (cefalee, vărsături).

Diagnosticul este pus adesea cu întârziere din cauza incapacităţii copilului preşcolar (vârsta la care este cel mai frecvent diagnosticată) de a descrie tulburarea acuităţii vizuale.

Nevrita optică (virală) condiţionează pierderea bruscă şi completă a vederii printr-un proces inflamator

la nivelul nervului optic. Vârsta cea mai frecventă este a adolescenţei. Deşi fundoscopia prezintă modificări sugestive, va fi diferenţiată de limfomul SNC care poate infiltra nervul optic, cu consecinţe funcţionale asemănătoare. Corticoterapia i.v. are efecte rapide, dar trebuie administrată o durată lungă de timp şi în doze generoase.

Strabismul, nou apărut, aduce în discuţie tumorile de trunchi cerebral, cauzele neuromusculare şi *miastenia gravis*.

Neurooftalmologia este domeniul unei strânse colaborări între pediatru, oftalmolog şi neurochirurg.

Oncologia oftalmologică: tumorile maligne ale globului ocular (retinoblastomul congenital sau necongenital), infiltraţiile neoplazice ale orbitei (histiocitoza cu celule Langerhans), infiltraţiile leucemice ale nervului optic impun abordarea multimodală a copilului bolnav, inclusiv colaborarea cu radioterapeutul, chimioterapeutul. Tratamentul chirurgical, adesea soldat cu enuclearea globului, este o terapie mutilantă, cu importante consecinţe psihologice care vor fi abordate în subcapitolele următoare:

Chirurgia oftalmologică: strabismul comun este un domeniu tipic de colaborare oftalmolog-chirurg-pediatru, la care se asociază domeniile largi ale neurochirurgiei deja amintite. Anestezia copilului are importante particularităţi. Separarea de părinţi pentru a merge în sala de operaţie, eventuala acoperire a ochilor postoperator vor fi resimţite de copil ca deprivare emoţională şi vor fi înregistrate ca un stres.

Tulburările de învăţare şi oftalmologia. *Dislexia* este definită ca o tulburare primară de însuşire a capacităţii de a citi/a scrie, întârziere care se află într-o evidentă discordanţă cu inteligenţa copilului, cu ceea ce se expectează pentru vârsta, educaţia şi motivaţia lui de a învăţa. Dislexia este diagnosticată la 4-6% dintre copiii şcolari din S.U.A., dar nu este suficient de bine cunoscută de către profesori şi educatori. Ca primă „măsură" care să explice insuccesul şcolar al copilului este recomandarea unui examen oftalmologic, suspectându-se invariabil o tulburare de acuitate vizuală, inclusiv o tulburare severă de refracţie, rămasă necunoscută. Există numeroase *cauze secundare* de dobândire tardivă (sau dificilă) a capacităţii de a citi/a scrie, cum ar fi tulburările de percepţie, tulburările emoţionale (copil labil, cu comportament social neadecvat), retard mental cu intelect liminar (care devine evident doar la şcoală), deprivare emoţională prin interacţiunea neadecvată părinţi-copii, deprivare educaţională (condiţii improprii de învăţare la domiciliu, lipsa contactului cu cărţile sau discuţii de nivel academic), învăţători nemotivaţi suficient pentru educarea elevilor.

Studii extensive au dovedit însă că nici tulburările de refracţie, nici strabismul sau nistagmusul din albinism, de exemplu, nu pot fi incriminate drept cauze de întârziere în dobândirea capacităţii de a citi.

Dislexia are o importantă componentă genetică, fiind întâlnită la 30-50% dintre părinţi. Mai frecvent decât tulburările de vedere sunt asociate tulburările de atenţie, temperamentul dificil (impulsivitate), hipermotilitatea. Există tendinţa de a corecta cu ochelari o mică tulburare de refracţie, ceea ce creează o falsă senzaţie de securitate. Nici un fel de exerciţiu în cabinetul de oftalmologie nu are nici o valoare în tratamentul dislexiei, care rămâne un caracter genetic al individului, greu de rezolvat de către profesionist (vezi şi capitolul 18).

Psihologia: relaţia individului cu societatea se bazează, printre altele, pe contactul interpersonal „ochi în ochi". Oamenii acordă o valoare extremă semnificaţiei privirii şi sunt îngroziţi de eventualitatea pierderii vederii. Orice alterare a acestei funcţii de comunicare, prin absenţa feed-back-ului, interferează negativ integrarea socială. Afectarea privirii tulbură în primul rând interacţiunea părinţi-copii. Un copil cu nistagmus permanent din cauza acuităţii vizuale diminuate nu conferă mamei siguranţa contactului „ochi în ochi" şi tulbură comunicarea mamă-copil. Faciesul diferit anatomic, în special regiunea centrală a feţei şi etajul ocular (spre care se îndreaptă privirea interlocutorului) impresionează negativ familia.

S-a demonstrat că în stadiile iniţiale, imediat după naşterea unui nou-născut cu handicap vizual congenital, atunci când deficitul senzorial nu a fost ferm confirmat de către medic, mama copilului care a sesizat „ceva" operează intuitiv stimularea suplimentară a sugarului: se aşează în câmpul vizual al acestuia, destul de aproape pentru a putea fi văzută, se adresează acestuia ca unui interlocutor adevărat, exagerându-şi inflexiunile vocii, cu speranţa încă vie că va putea obţine un contact „ochi în ochi". În momentul în care realitatea handicapului vizual al copilului este percepută, părinţii trec prin toată gama de tulburări emoţionale: şoc, depresie, acceptare. În fazele iniţiale părinţii au nevoie de sprijin psihologic, căci doar ei suferă din cauza acestei situaţii.

O anchetă populaţională efectuată în S.U.A. a dovedit că, după neoplazii, a doua cauză de temut pentru supravieţuirea individului este pierderea acuităţii vizuale. Reacţia psihologică la handicapul vizual definitiv este diferită pentru copilul care nu a văzut niciodată sau cel care şi-a pierdut vederea mai târziu. Copilul care orbeşte după vârsta de 4 ani suferă de izolare, depresie, anxietate şi deci suportul psihologic al medicului şi al familiei este esenţial. Ambii trebuie să militeze ca un copil orb să fie educat cât mai apropiat de copiii din generaţia lui, pentru a nu exista grave complexe de inferioritate şi probleme de încadrare socială. Problemele copilului orb sunt multiple.

Din cauza deficitului senzorial şi pentru că le-a lipsit stimulul vizual pentru explorarea mediului, dezvoltarea cognitivă este rămasă în urmă şi sunt evaluaţi sub nivelul cognitiv real. Există o altă categorie de copii cu multiple handicapuri, care pe lângă deficitul senzorial, asociază deficit motor şi retard mental. Aceştia au dificultăţi suplimentare în exploatarea mediului şi sunt în mare risc de a fi subeducaţi, existând convingerea că un copil multihandicapat este ineducabil.

Experienţa ţărilor din Vestul Europei şi S.U.A., care acordă atenţie specială persoanelor cu nevoi speciale, dovedeşte că toţi aceşti copii pot beneficia de sisteme bine organizate pentru educare, pornind de la însuşirea alfabetului Braille şi continuând cu sistemele asistate de calculator (Telesensory Systeme), care deschid copilului orb o lume nouă de informaţie.

Reacţia părinţilor şi a copilului la enuclearea globului ocular este în mod notoriu severă, chiar dacă se face la un ochi nefuncţional. Enuclearea globului ocular este percepută ca un stres, în primul rând ca o mutilare. Cu excepţia retinoblastomului sau a cazurilor de panoftalmie supurată, enuclearea va trebui evitată. Ea este acceptată psihologic doar atunci când se speră ca, după aceea, copilul va începe să vadă cu ochiul sănătos!

Orice copil cu afectarea acuităţii vizuale suferă de depresie, rezistenţă la măsuri terapeutice, comportament „martir-like", excesivă suspiciunea la mediul social şi chiar dorinţă de sinucidere (la adolescenţă). Asistenţa psihologică devine necesară, suportul moral al familiei şi medicului sunt cruciale.

Cu impact psihologic mai mic sunt blefaroticurile (blefarospasm), amauroza isterică a adolescenţelor („vede ca printr-un tub"), dar şi aceste manifestări pseudooftalmologice sunt de domeniul psihiatriei infantile.

Copilul orb-pacient pediatric. Această relaţie este foarte probabilă a fi întâlnită şi medicul pediatru trebuie să aibă pregătirea necesară de a intra într-o interacţiune adecvată cu copilul cu handicap vizual. Este necesar să i se vorbească copilului tot timpul, i se va adresa cu numele mic şi va folosi atingerea corpului pentru ca micul orb să reuşească să facă o relaţie între tonalitatea, timbrul vocii şi componenta tactilă, neexistând semnalele pe care le obţinem din privire. Trebuie interpretate toate gesturile şi atitudinea întregului corp care exprimă comunicarea mai nuanţat decât la copilul normal. *Atingerea copilului este esenţială.* Orice manevră care urmează a fi efectuată îi va fi întâi explicată, copilul va fi pus să atingă stetoscopul, termometrul, cântarul etc. Copilul orb nu trebuie să asocieze prezenţa pediatrului cu o senzaţie de disconfort.

Până la vârsta de 4-5 ani un copil orb din naştere nu este conştient de deficitul senzorial şi îl acceptă mai uşor decât părinţii lui.

Există tendinţa medicului pediatru şi oftalmolog de a nu dezvălui familiei întreaga perspectivă nefavorabilă, lăsând o „portiţă de speranţă". Se consideră că această atitudine nu este în interesul copilului şi întârzie luarea unor măsuri eficiente şi precoce pentru educarea copilului cu handicap vizual, înainte de vârsta de 5 ani, considerat momentul optim.

Copilul cu afectarea funcţiei vizuale va fi asistat de o echipă complexă de specialişti. Aceasta este tendinţa modernă, de abordare multimodală a pacientului.

Dacă pentru tulburările de refracţie şi strabism se poate spera la o corecţie totală, cosmetică şi funcţională, pentru alte afectări oculare problemele sunt mai complexe.

Uveita posterioară din toxoplasmoza congenitală se poate „reactiva", ca şi uveita anterioară din bolile autoimune. Această realitate va fi comunicată familiei pentru a se stimula un control periodic activ, complianţa la tratament şi evitarea acuzării corpului medical că ar fi tratat incorect copilul la primul episod şi „de aceea boala a revenit". Există o mare tendinţă a familiilor de a acuza medicul pentru deficitele dobândite ale vederii la copil şi de autoculpabilizare pentru deficitele acuităţii vizuale prin boli congenitale.

Medicul pediatru şi oftalmologul alcătuiesc o echipă în care va trebui cooptat un psiholog. Cunoaşterea posibilităţilor de educare şi asistare a copilului cu handicap vizual este obligatorie pentru fiecare dintre aceşti specialişti, pentru a oferi familiei o variantă acceptabilă, menită să asigure încadrarea socială a copilului.

Bibliografie selectivă

AKOVA Y. A.: The role of Ig in the pathogenesis of herpetic stromal keratitis. Curr. Eye Res. 1993; 12: 1093-1101.

ALPORT E.: Vitamin E and retinopathy of prematurity: still controversial. J. Pediatr. 1989; 114(5): 801-803-827.

ALWARD W. L. M., FINGERT J. H., COOTE B. A., JOHNSON T.: Clinical features associated with mutations in the chromosome 1 open-angle glaucoma gene (GLC1A). New Engl. J. Med. 1998; 338(15): 1022-1027.

ANIŢESCU M., DUMITRACHE M.: Imunopatologia keratitei herpetice. Rev. Med. Naţională 1998; 2(2): 44-48.

CIOFU C., ROBU M.: Sindromul Marcus Gunn. Pediatria (Bucureşti) 1983; 23(3): 267-268.

ELLIS P.P.: Eye. In Hay W. W. jr, Groothuis J. R., Hayward A. R., Levi M. J. (eds.): Current Pediatric Diagnosis and Treatment. Lange Medical Book, 1995, p. 416-443.

D'AMICO D. J.: Disease of the retina. New Engl. J. Med. 1994; 331(2): 95-106.

DRACK A. V.: Preventing blindness in premature infants. New Engl. J. Med. 1998; 338(22): 1620-1621.

FERIC-SEIWERTH F., CELIC M., DOMLJAN Z.: Marcus Gunn Syndrome. Klin. Mbt. Augenkeilk 1969; 154(4): 519-524.

FREEMAN R. D.: Emotional components in pediatric ophthalmology. In Harley R. D. (eds.): Paediatric Ophthalmology. W. B. Saunders Co., 1975.

FUKUYAMA Y., KAMOSHITA S., OHTSUKA C., SUZUKI Y.: Modern perspectives of child neurology. The Japanese Society of Child Neurology, 1991.

GAHL W. A., BRANTLY M., KAISER-KUPFER I. M.: Genetic defects and clinical characteristics of patients with a form of oculocutaneous albinism. New Engl. J. Med. 1998; 338(18): 1258-1264.

GEORGESCU A., IAGĂRU N.: Modalitate de debut şi evoluţie în neurofibromatoza 1 la copil (studiu pe 28 de cazuri). Pediatria (Bucureşti) 1994; 43(4): 69-74.

HARLEY R. D.: Paediatric ophthalmology. W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1975.

HECHT K. A. (ed.): Paediatric ophthalmology and strabismus - Basic and clinical science course. American Academy of Ophthalmology, 1989-1990.

HOEKELMAN R. A., FRIEDMAN S. B., NELSON N. M., SEIDEL H. M.: Primary Pediatric Care, ed. a 2-a. Mosby Year Book, 1992, p. 233.

JACOBSON M. A.: Treatment of cytomegalo-virus retinites in patients with AIDS. New Engl. J. Med. 1997; 337(2): 105-114.

JONES K. L.: Smith's recognizable pattern of human malformation, ed. a 4-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1988.

KEYS M.P.: The paediatrician's role in reading disorders. Pediatr. Clin. North Am. 1993; 40(4): 869-880.

KING R.A.: Common ocular sings and symptoms in childhood. Pediatr. Clin. North Am. 1993; 40(4): 753-768.

KOOS M.J., SUSAN L., MUNTEAN A., LEHACI C.: Manifestări oculare în poliartrita reumatoidă. Oftalmologia (Bucureşti) 1999; 46(1): 69-75.

LEBLANC A., BAMBERGER J., GUILLIEN F., BENOIT A., BAUFENE D., QUILLET P.: Choriorétinite toxoplasmique a révèlation tardive. Arch. Franç. Pediatr. 1985; 42: 37-9.

LISTENICK R., CHARROW J., GREENWIDD J., ESTERLY N.: Optic gliomas in children with neurofibromatosis type. J. Pediatr. 1989; 114(5): 788-792.

MARTYN L. J.: Paediatric ophthalmology. In Behrman R. E., Vaughan V. C. (eds.): Nelson Textbook of Pediatrics. W. B. Saunders Co. 1987; 1447-1472.

MENACKER S. J.: Visual function in children with developmental disabilities. Pediatr. Clin. North Am. 1993; 40(3): 659-674.

MOLLER M. A.: Working with visually impaired children and their families. Pediatr. Clin. North Am. 1993; 40(4): 881-890.

O'HARA M. A.: Ophtalmia neonatorum. Pediatr. Clin. North Am. 1993; 40(4): 715-726.

PHELPS D. L.: Retinopathy of Prematurity. Pediatr. Clin. North Am. 1993; 40(4): 705-714.

POTTER W. S.: Pediatric Cataracts. Pediatr. Clin. North Am. 1993; 40(4): 841-854.

QUESNEL S., MALKIN D.: Genetic predisposition to cancer and familial cancer syndromes. Pediatr. Clin. North Am. 1997; 44(4): 791-807.

RABAUD Ch.: Les nouveaux aspects de la toxoplasmose. Ann. Méd. de Nancy et de l'Est 1995; 34: 211-215.

REPKA M. X.: Common pediatric neuro-ophtalmologic conditions. Pediatr. Clin. North Am. 1993; 40(4): 777-788.

REYNOLDS J. D., HARDY R. J., KENNEDY K. A., SPENCER R.: Lack of efficacy of light reduction on preventing retinopathy of prematurity. New Engl. J. Med. 1998; 338(22): 1572-1576.

RISSER W. L.: LU-YU-HWAY: Problems in the current case definitions of congenital syphilis. J. Pediatr. 1996; 129: 499-505.

SAUTER C., JACKY E.: Chloroma in acute myelogenous leukaemia. New Engl. J. Med. 1998; 338(14): 969.

SHIELDS J. A., SHIELDS C. L.: Ocular tumours of childhood. Pediatr. Clin. North Am. 1993; 40(4): 805-826.

TAYLOR D.: Paediatric ophthalmology. Blackwell-Scientific, 1990.

WAGNER R. S.: Glaucoma in children. Pediatr. Clin. North Am. 1993; 40(4): 855-868.

Capitolul 23

BOLI ALE PIELII

Nicolae Iagăru

DIAGNOSTICUL BOLILOR DE PIELE

Pentru diagnosticul bolilor de piele este necesară în toate cazurile examinarea riguroasă a întregii suprafeţe corporale, a anexelor pielii (păr, unghii) şi a mucoaselor, preferabil la lumina de zi.

Leziunile cutanate pot fi *primitive* (tabelul 23.I) sau *secundare* acţiunii unor agenţi infecţioşi, traumatici sau terapeutici asupra leziunilor primare (tabelul 23.II).

Examenul clinic complet, alături de *anamneză*, permite distincţia între bolile dermatologice propriu-zise şi manifestările cutanate ale unor boli generale, cum ar fi bolile metabolice şi de nutriţie, colagenozele, bolile hematologice, gastrointestinale, renale etc. În cazurile în care diagnosticul nu este clar se poate recurge la unele *investigaţii de specialitate*. Frotiurile (raclarea leziunilor deschise) şi culturile din vezicule şi pustule sunt cel mai des utilizate.

Biopsia cutanată cu excizia unui fragment este mai rar practicată decât puncţia biopsie, considerată mai utilă prin simplitatea sa şi prin datele obţinute.

Examenul cu lampa Wood (UV cu lungime de undă de 365 nm într-o cameră obscură) este util în unele infecţii fungice ale scalpului: *fluorescenţa albastru-verde* la baza firului de păr apare în ectothrix şi endothrix; *galben-pal* la nivelul scuamelor şi crustelor semnifică o infecţie fungică. Leziunile dermatofitice (tinea corporis) nu sunt fluorescente (maculele de tinea versicolor posedă o fluorescenţă aurie). Erythrasma (intertrigo cu Corynebacterium minutissimum) probează o *fluorescenţă roză-portocalie*, pe când Pseudomonas aeruginosa una *galben-verde*.

Preparatul KOH detectează infecţiile dermatofitice (crustele, scuamele şi/sau firele de păr infectate

TABELUL 23.I

LEZIUNI DERMATOLOGICE PRIMARE

Denumire	*Descriere*	*Entităţi clinice*
Macule	Orice modificare de culoare, plată, circumscrisă pe piele, vizibilă, dar nepalpabilă, cu diametrul mai mic de 1 cm	Albe: vitiligo, scleroza tuberoasă Brune: pete „café au lait" Roşii: peteşii
Papule	Proeminente, dure, cu diametrul mai mic de 1 cm, cu vârf punctiform, rugos sau neted	Acnee, psoriazis, urticarie, veruci vulgare
Vezicule	Leziuni circumscrise, proeminente, pline cu lichid clar; diametrul mai mic de 1 cm	Herpes simplex, varicela, zona zoster, miliaria rubra, eczema, scabie (v. perlata)
Bule (flictene)	Leziuni circumscrise, proeminente, cu lichid seros; diametrul peste 1 cm	Eritem multiform bulos; dermatoze buloase
Pustule	Vezicule cu conţinut purulent, inclusiv cele de mari dimensiuni	Foliculită; acnee, furuncul, abces, pemfigus, impetigo
Plăci, placarde	Arii dure, bine circumscrise, cu diametrul mai mare de 1 cm	Psoriazis
Chisturi	Leziuni circumscrise cu pereţi îngroşaţi, localizate în dermul profund şi acoperite cu epiderm normal („sac" cu conţinut lichid sau semilichid)	Chisturi sebacee, chisturi de colesterol etc.
Noduli (cei care nu se mobilizează cu pielea sunt subcutanaţi)	Mase profunde, cu margini imprecise, care ridică epidermul supraiacent, cu diametrul de regulă mai mare de 1 cm	Eritem nodos, granulom inelar, eritem indurat Bazin, noduli reumatici, neurofibromatoza
Tumori	Mase cutanate de regulă mai mari decât nodulii, cu consistenţă şi mobilitate variabile	Diverse tumori ale pielii

TABELUL 23.II

LEZIUNI DERMATOLOGICE SECUNDARE
(leziuni primare nedemonstrabile sau modificate în evoluţie)

Denumire	*Descriere*	*Entităţi clinice*
Scuame	Fine lamele uscate la nivelul celulelor epidermice, keratinizate (stratul cornos)	Psoriazis, ihtioză, eczemă atopică, eritrodermie descuamativă, histiocitoză X etc.
Cruste	Acumulări uscate de plasmă, sânge sau puroi, urmând unei dermatite acute cu leziuni zemuinde	Impetigo; dermatită de contact
Fisuri	Rupturi liniare ale pielii cu extensie din epiderm în derm	Cheilită liniară
Lichenificare	Îngroşare uscată, scorţoasă a pielii, cu linii adânci şi o suprafaţă lucioasă (prin iritare cronică sau inflamare)	Dermatită atopică; eczemă
Cicatrice	Zona plană, proeminentă sau deprimată, de înlocuire fibroasă a dermului ori a ţesutului subcutanat	Cicatrice din acnee; arsuri etc.
Eroziuni (ulcere)	Zone umede, circumscrise excavate sau uşor deprimate, reprezentând baza (restul) unei vezicule rupte	Arsuri; eritem multiform, stomatită herpetică
Escoriaţii	Leziuni ulcerate liniare superficiale	Grataj

şi smulse pentru examinare sunt tratate cu soluţie KOH 20% permiţând evidenţierea miceliilor şi sporilor).

Frotiul Tzank este util pentru diagnosticul infecţiilor virale (herpes-varicelă-zoster, eczema herpeticum) sau pentru detectarea celulelor acantolitice din pemfigus.

Fluorescenţa directă poate documenta prezenţa unor virusuri prin coloraţii marcate cu anticorpi specifici la examenul cu microscopul fluorescent.

Studiile de imunofluorescenţă permit detectarea unor anticorpi fixaţi tisular pe componente cutanate (biopsie cutanată) sau în ser pentru anticorpii circulanţi.

TRATAMENTUL TOPIC ÎN BOLILE DE PIELE ALE COPILULUI

Succesul tratamentului în afecţiunile cutanate implică un diagnostic precis, cunoaşterea istoricului natural al bolii şi distincţia între leziunile primare şi secundare. Dacă diagnosticul este incert, apartenenţa leziunilor la una din categoriile morfologice cunoscute (eczematoase, hiperplazice, acneiforme etc.) permite aplicarea unui tratament util chiar în absenţa etiologiei specifice. Oricum vor fi evitate în astfel de situaţii tratamentele agresive.

În tratamentul topic trebuie luate în consideraţie atât substanţa activă, cât şi excipientul (tabelul 23.III) şi forma medicamentoasă disponibilă. Tratamentul trebuie să fie cât mai simplu cu putinţă (cu instrucţiuni privind frecvenţa şi durata procedurilor), iar medicul să fie familiarizat cu unul sau maximum două preparate din fiecare categorie.

TABELUL 23.III

EXCIPIENŢI SIMPLI SAU COMPUŞI UTILIZAŢI ÎN MEDICAŢIA TOPICĂ DERMATOLOGICĂ

Tipul excipientului	*Clasificare*	*Exemple*
Excipienţi graşi	Origine animală	Lanolină Glicerină Oleum jecoris
	Origine minerală	Vaselina, uleiul de parafină
	Origine vegetală	Butir cacao Oleum helianthi Ulei de olive
	Sinteză (polietilenglicoli)	Carbowax
Excipienţi pulverulenţi	Origine minerală	Talc (silicatul de aluminiu) Oxid de zinc Carbonat de magneziu
	Origine vegetală	Amidonul din grâu
Excipienţi lichizi	Apă distilată	Borax Ac. boric 2-4% Tanin 1% Burow 5-10%
	Infuzia de muşeţel	
	Alcoolul de 80-90° Acetona Cloroformul	
Aerosoli	Aerosoli şi spray	

Principalele forme medicamentoase de uz dermatologic la copii sunt relatate în tabelul 23.IV.

Tratamentul topic keratolitic. Acidul salicilic încorporat în diverşi excipienţi în concentraţie sub 6%

TABELUL 23.IV

FORME MEDICAMENTOASE DE UZ DERMATOLOGIC

Forme medicamentoase	*Definiţie, caracteristici*		*Exemple*	*Indicaţii*
Pansamente şi/sau comprese umede (prişniţe) ocluzive sau neocluzive	Comprese îmbibate cu soluţii reci sau călduţe, cu efecte antiinflamatorii şi antipruriginoase, realizând înmuierea, macerarea şi curăţirea leziunilor		Sol. Burow (tartrat de aluminiu), Tanin 0,5-1% Nitrat de argint 1/10 000 Apă, sol. fiziologică salină, infuzie de muşeţel	Dermatite acute exsudative (aplicate 10-20 min); schimbate la 4 ore timp de 24-48 ore (risc de macerare!)
Pulberi (Pudre)	Substanţe higroscopice (adsorbante) aplicate pe zonele cu umiditate excesivă		Pulberi minerale (talc, oxid de zinc)	Intertrigo, leziuni interdigitale.
Unguente (preparate de consistenţă moale, cu efecte protectoare emoliente şi lubrifiante)	Creme	Emulsii vâscoase de grăsimi (lanolină) şi lichide (apă distilată, uleiuri) în diferite proporţii. Consistenţa poate fi crescută prin adaus de pulberi 10-20%	Efect răcoritor prin evaporarea lichidelor cu calmarea pruritului în dermatozele neexsudative	Eczeme, urticarie (dermatoze pruriginoase)
	Pomezi	Topice de consistenţă moale care au la bază excipienţi graşi, produc congestie	Substanţe active incluse în lanolină, vaselină, ulei de olive	Dermatoze cu scuame şi cruste, fără exsudaţie
	Paste	Topice de consistenţă mai mare ca a pomezilor şi cremelor cu acţiune superficială	Pastă cu apă; Pasta Lassar (talc, oxid de zinc, vaselină, lanolină/āā=25g). După uscare se înlătură cu ulei de parafină	Dermatita de scutece cu leziuni subacute
Loţiuni agitante (mixturi)	Amestecuri omogene de lichide (apă distilată, glicerină, acetonă) cu diferite substanţe active		Loţiuni cu calamină. Rp. Talc, oxid de zinc āā=20 g Glicerină 20 ml Alpha keri 5 g Apă distilată ad. ± 20 ml DS ext.	Dermatite exsudative alternând cu pansamentele umede
Şampoane	Pot conţine sulf, gudron, acid salicilic, antiseptice, sulfură de seleniu		Selsun, Exsel	Dermatoze descuamative ale scalpului

aplicat de 2-3 ori pe zi este un agent keratolitic eficient. La sugarii de vârstă mică sau aplicat pe suprafeţe întinse poate conduce la salicilism. *Gudronul de cărbune* (eczemă cronică, psoriazis) are o eficacitate crescută dacă zonele respective sunt expuse la UV după înlăturarea acestuia.

Tratamentul topic antifungic (pulberi, creme, loţiuni). Este disponibil în preparatele conţinând nistatin, fungizone (Amphotericine B) pentru candidiaze. Dermatofiţii sunt sensibili la haloprogin şi tolnaftate. Cele mai multe infecţii fungice sunt influenţate favorabil de imidazoli (clotrimazol, econazol şi ketoconazol) cu efecte similare cu haloproginul.

Antibioticele topice. Sunt considerate discutabile, cu excepţia mucopirocinei (Bactroban). Potenţialul de sensibilizare cel mai frecvent citat este cel al neomicinei. *Antibacteriene topice:* apa oxigenată (5-20 volume), pirition-zinc, sulfadiazina argentică etc.

Corticosteroizii topici (tabelul 23.V) nefluorinaţi. Au un potenţial de acţiune mai redus decât cei fluorinaţi, dar aceştia sunt cotaţi cu reacţii adverse mai puternice, în special în curele prelungite.

Administrarea injectabilă intralezională (acnee, cheloizi, psoriazis, alopecie areată, înţepături de insecte cu reacţii persistente) s-a impus în ultimii ani.

Cremele solare sunt de două tipuri: a) cele care reflectă UV de toate lungimile de undă şi radiaţia din spectrul vizibil (oxid de zinc, dioxid de titan); b) produse chimice (grup heterogen) care absorb selectiv energia de diferite lungimi de undă din spectrul UV (acidul paraaminobenzoic = PABA, cinamat-benzofenona etc.). *Factorul de protecţie solară* (FPS) reprezintă intervalul de timp în care apare un uşor grad de arsură solară sub protecţia unei creme comparativ cu un martor neprotejat. Un FPS de cel puţin 15 min este util pentru indivizii cu pielea cea mai deschisă la culoare. PABA se aplică cu minimum

TABELUL 23.V

CLASIFICAREA EUROPEANĂ A DERMATOCORTICOIZILOR ÎN FUNCŢIE DE ACŢIUNEA ANTIINFLAMATORIE
(după Societatea Română de Dermatologie, 1996)

Clasa I Dermatocorticoizi cu acţiune scăzută	Hidrocortizon Hidrocortizon acetat 1% Prednison acetat 0,5%
Clasa II Dermatocorticoizi cu acţiune medie	Hidrocortizon aceponat 0,1% Dexametazonă 0,08% Flumetazon pivalat 0,2% (Locacorten) Flucortolon caproat 0,25% (Ultralan) Triamcinolon acetonid 0,1% Prednicarbat 0,25%
Clasa III Dermatocorticoizi activi	Hidrocortizon butirat 0,1% (Locoid) Metilprednisolon aceponat 0,1% (Advantan) Halometazon 0,05% (Sicorten) Fluocinolon acetonid 0,2% (Synalar ultra) Fluticazon propionat 0,05% (Cutivate) Betametazon dipropionat 0,05% Mometazonă furoat 0,1% (Elocom)
Clasa IV Dermatocorticoizi hiperactivi	Betametazon dipropionat 0,05% în propilen glicol (vehicul optimizat) (Diprolene) Clobetazol propionat 0,05% (Dermovate)

30 min înaintea expunerii la soare, pentru a permite pătrunderea sa în piele. Nici o cremă solară nu acordă protecţie totală contra UV, fiind necesară evitarea expunerii la mijlocul zilei şi purtarea unei îmbrăcăminţi adecvate.

Tratamentul topic al acneei. Metronidazolul 0,75% (rosacea), preparatele cu sulf, vitamina A acidă (Tretinoin).

INFECŢII CUTANATE ŞI INFESTAŢII PARAZITARE

Infecţii bacteriene

După perioada neonatală, cele mai frecvente infecţii sunt provocate de stafilococul grup 2 sau de streptococul beta-hemolitic grup A. Infecţiile cu alţi germeni (Pseudomonas aeruginosa, Mycobacterium tuberculosis etc.) sunt neobişnuite. În piodermitele secundare, stafilococul sau streptococul infectează o largă gamă de leziuni cutanate preexistente (dermatita atopică, dermatita de contact, seboreică, eczeme). Această ultimă eventualitate va sta permanent în atenţia medicului.

Infecţii streptococice şi stafilococice

Impetigo. Este o infecţie primitivă superficială a pielii provocată de streptococul beta-hemolitic grup A sau de stafilococul auriu hemolitic coagulazo-pozitiv. Impetigo poate complica o dermatită subiacentă, în special eczema atopică, făcând dificilă diferenţierea între o dermatită exsudativă şi un impetigo secundar. Cele mai precoce leziuni sunt veziculele; conţinutul veziculelor se tulbură rapid; veziculele se rup şi se formează cruste galbene neaderente, înconjurate de eritem. Leziunile individuale variază în dimensiuni de la câţiva mm la câţiva cm şi au tendinţa de a evolua excentric; se formează cercuri sau formaţiuni serpinginoase. Infecţia apare mai ales pe faţă şi mai puţin obişnuit pe membre şi trunchi. Înlăturarea crustelor lasă o suprafaţă umedă din care bacteriile pot fi izolate cu uşurinţă. Boala este autoinoculabilă. Morfologia leziunilor poate orienta diagnosticul etiologic, crustele galben-aurii (melicerice) şi limfadenopatiile fiind caracteristice pentru streptococi, pe când aspectul bulos întotdeauna este de origine stafilococică. Diagnosticul final necesită izolarea germenului prin culturi efectuate din leziunile cutanate. În ciuda mai vechilor teorii, conform cărora în leziunile precoce se întâlneşte mult mai probabil streptococul beta-hemolitic grup A, un număr crescând de studii demonstrează că în cele mai multe cazuri agentul etiologic primar în impetigo este stafilococul (Tunnessen). Raritatea glomerulonefritei acute poststreptococice din ultimii ani pare să confirme declinul infecţiilor streptococice ale pielii.

Tratamentul constă în administrarea de antibiotice pe cale sistemică, penicilina fiind antibioticul de elecţie în impetigo-ul cu cruste melicerice, iar antistafilococicele în impetigo-ul bulos. Local, după îndepărtarea cu blândeţe a crustelor cu ajutorul unor comprese, se pot aplica pomezi sau pulberi cu mupirocină, bacitracină şi neomicină. Pentru a preveni autoinocularea se vor lua măsuri similare prin spălarea mâinilor şi aplicarea de negamicină B sub unghii.

Ectima. Este o infecţie piogenică superficială a pielii, provocată de streptococi sau stafilococi afectând atât epidermul, cât şi dermul şi lăsând cicatrice după vindecare. Leziunea primară este o pustulă (ecti-

ma), care se rupe după câteva zile. De obicei, bolnavul este examinat când deja au apărut crustele. Acestea sunt aderente la periferie şi după înlăturare lasă o mică ulceraţie. Leziunile pot fi multiple şi de diferite dimensiuni, de la 0,5 la 2 cm. În câteva săptămâni se vindecă, lăsând o cicatrice cu marginea hiperpigmentată. Sunt situate mai frecvent pe gambe. Boala este contagioasă şi autoinoculabilă. Diferă de impetigo prin ulceraţia superficială a epidermului şi prin afectarea dermului.

Tratamentul se face cu antibiotice active atât pe streptococul beta-hemolitic A, cât şi pe S. aureus (Dicloxacilina).

Celulita. Este o inflamaţie acută a pielii şi ţesutului subcutanat asociată frecvent cu limfangită marcată. Este produsă de streptococul hemolitic din grupa A[1] şi mai rar de stafilococul auriu şi de Haemophilus influenzae. Diagnosticul diferenţial se face cu *erizipelul* care este însă net delimitat de pielea sănătoasă, are evoluţie autolimitată şi se vindecă în 7-10 zile. Celulita evoluează extensiv, putând induce septicemia.

Tratamentul va începe precoce cu penicilină G în doze medii sau mari sau cu antibiotice antistafilococice, timp de 10 zile. La copiii mici, când în etiologie este incriminat Haemophilus influenzae (celulita facială), se administrează ampicilină (150 mg/kg/zi în 4-6 prize i.v., apoi i.m.), asociată cu cloramfenicol (50-100 mg/kg/zi, idem) timp de 7-10 zile.

Foliculita. Este o infecţie *superficială* a foliculului pilos, reprezentată clinic prin multiple pustule situate în jurul foliculului. Infecţia individuală este autolimitată şi, dacă nu sunt gratate şi rupte, leziunile se usucă şi se acoperă de cruste. Din cauza pruritului, crustele sunt rupte şi infecţia disemnează.

Furunculul. Se defineşte ca o infecţie stafilococică *profundă* a foliculului pilos. Inflamaţia iniţială este urmată de necroza zonei centrale cu lichefiere şi drenaj spontan. Poate fi unic sau multiplu. Apare oriunde există foliculi piloşi, dar mai ales pe fese, extremităţi şi scalp. Infecţiile din porţiunea centrală a feţei sunt ameninţătoare de viaţă din cauza riscului de tromboză a sinusului cavernos. Recurenţa prin autoinoculare este un fenomen obişnuit.

[1] La nou-născut: streptococul grup B.

Hidradenita supurată. Este o infecţie stafilococică acută a glandelor sudoripare, localizată axilar, inghinal şi perigenital, la nivelul sânilor, perianal şi în regiunea fesieră. Este mai frecventă în perioadele preşi postpubertare. Infecţia apare cel mai frecvent în axilă şi adesea este confundată cu furunculoză. Se poate croniciza, formând sinusuri şi traiecte intercomunicante, cu cicatrice profunde consecutive.

Tratament: leziunile izolate ale *anexelor pielii* (furuncul, hidradenită) vor fi tratate prin aplicare de căldură locală umedă (comprese cu apă sau apă sărată sterilă), pentru a grăbi localizarea (delimitarea) şi drenarea colecţiei. Antibioticele antistafilococice pe cale generală se recomandă numai pentru furuncule situate în partea centrală a feţei şi pentru formele cu celulită de vecinătate şi febră. Când apare fluctuenţa, se practică incizia şi drenajul chirurgical (intervenţia chirurgicală este contraindicată înainte de localizare, din cauza posibilităţii de diseminare a stafilococilor). În infecţiile recurente se vor cerceta cauzele sistemice favorizante posibile (boli imunodeficitare, diabet zaharat, limfoame, hemodializă cronică) şi vor fi depistaţi şi trataţi purtătorii de stafilococ din familie sau anturaj (examenul secreţiilor nazofaringiene, tiparea stafilococilor). Aceştia vor folosi un săpun cu hexaclorofen sau alte antiseptice, sau îşi vor spăla mâinile cu alcool de 70°. Se recomandă, de asemenea, aplicarea în vestibulul nazal, sub unghii şi perianal, timp de 14 zile, de 4 ori pe zi, a unui unguent cu neomicină şi bacitracină (negamicină B) sau cu mupirocină, cotată cu cele mai bune rezultate.

Vaccinarea şi administrarea anatoxinei stafilococice nu sunt unanim recunoscute ca eficace. Se recomandă o igienă riguroasă a pielii, cu spălarea atentă a zonelor învecinate leziunilor. Bolnavii trebuie sfătuiţi să nu folosească prosopul şi lenjeria de baie a celorlalţi membri ai familiei. Se contraindică ferm exprimarea între unghii („stoarcerea") a conţinutului leziunilor, în special la nivelul feţei, din cauza riscului diseminării infecţiei.

Infecţii cu Pseudomonas

În septicemiile cu Pseudomonas aeruginosa, leziunile cutanate constau în pustule galben-verzui, datorită piocianinei, pigmentul caracteristic, cu o zonă de eritem în jur, apărute adesea brusc. Pustulele conţin un material mucoid, cu miros caracteristic de fructe (sau de flori de tei). În stadiul următor devin necro-

tice, lăsând o ulceraţie care se lărgeşte lent. Uneori apar de la început leziuni necrotice mari, produse de endotoxina germenului. Leziunile sunt localizate paronichial, la nivelul unghiilor (sindromul „unghiei verzi", cu benzi orizontale astfel colorate), interdigital sau la nivelul urechii externe (otita externă sau „urechea de înotător"), în special la vechi bolnavi diabetici.

Tratamentul local constă în aplicarea de comprese cu soluţii de acid acetic 5%, nitrat de argint 0,5% sau violet de genţiană. În otita externă sunt eficace: acid acetic în alcool etilic 50%, polimixină 0,1% în acid acetic etc., iar când este necesar se recomandă drenajul chirurgical.

Infecţiile sistemice vor fi tratate cu ciprofloxacină singură sau în asociere cu tobramicin sau amikacin.

Infecţii virale

Verucile virale (negii) sunt printre cele mai frecvente leziuni cutanate întâlnite în copilărie. Ele sunt determinate de infecţia cu papilomavirusuri umane, virusuri ADN cu peste 60 tipuri descrise până în prezent, fiecare cu o anumită specificitate clinică a verucilor. Incidenţa maximă se situează în a doua decadă de viaţă.

Verucile vulgare (rugoase, de culoarea cărnii, rotunde, uşor de recunoscut), **verucile plantare** (cresc înăuntru din cauza presiunii plantare) şi **Condyloma acuminata** (veruci genitale, moi, de culoarea cărnii, papuloase sau pedunculate, uneori masive) sunt cele mai reprezentative entităţi clinice (fig. 23.1). Condyloma acuminata apărută sub vârsta de doi ani poate fi rezultatul contaminării în timpul pasajului pelvigenital, dar la copilul mare trebuie suspectat aproape întotdeauna un abuz sexual.

Tratament. Netratate, verucile virale cutanate pot dura de la câteva luni până la 5 ani. În medie, în jur de două treimi dispar în primii doi ani, dar autoinocularea şi transmiterea la alte persoane sunt fenomene cunoscute care impun măsuri terapeutice. Pentru formele banale poate fi suficientă aplicarea unui *tratament keratolitic* cu acid salicilic sau acid lactic în colodiu sau impregnat într-un pansament după spălarea şi răzuirea în prealabil cu piatră ponce a leziunilor. Alte topice eficace la îndemâna familiei: retinoizii topici, formolul, glutaraldehida etc.

Tratamentele aplicate de medicul practician (purtarea mănuşilor este obligatorie atât în timpul examinării, cât şi în cursul manevrelor terapeutice): cantaridina (verucile periungheale); nitratul de argint (creion); podofilina (verucile genitale, potenţial toxic, interzisă la vârsta de sugar); bleomicina intralezional în doze mici, repetate; interferonii alfa-2a şi 2b intralezional sau topic (creme). Injecţiile intralezionale trebuie repetate de 1-3 ori pe săptămână. În general tratamentul aplicat de medic trebuie repetat şi evaluat la 1-3 săptămâni în funcţie de evoluţie şi de toleranţa bolnavului.

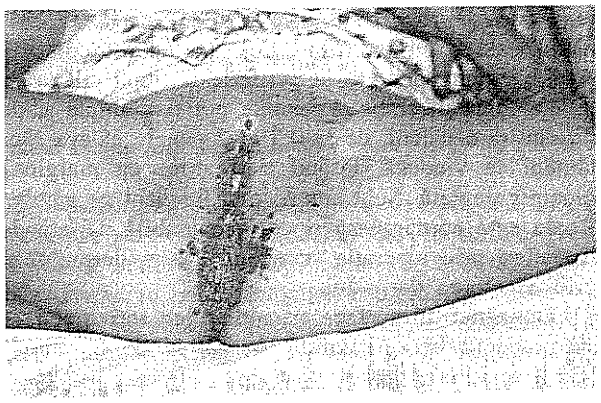


Fig. 23.1. – Condyloma acuminata la o fetiţă de 1 an şi 4 luni. (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

Tratamente chirurgicale: criochirurgie cu azot lichid (4-5 şedinţe la 1-3 săptămâni interval). EMLA (anestezic local) aplicat cu o oră înaintea curei cu azot lichid înlătură considerabil disconfortul metodei. Excizia chirurgicală, electrocauterizarea şi laserul cu dioxid de carbon sunt metode utilizate numai în cazuri recalcitrante.

Tratamentul sistemic: cimetidina p.o. în cure de trei luni este eficace în trei sferturi din cazuri (în leziuni extinse). Retinoizii orali (Etetrinate), interferonii şi interleukina 2 pot fi eficienţi dar recurenţele după încetarea tratamentului sunt descurajatoare, mai ales din perspectiva cost-beneficiu.

Molluscum contagiosum este provocat de *Molluscipoxvirus,* unul din cele patru genuri de poxvirusuri ADN. Leziunile sunt descrise cel mai plastic ca papule perlate, de dimensiuni variabile, de la o gămălie de ac, până la un diametru de peste 1 cm. Vârful leziunilor este aproape transparent, permiţând să se vadă centrul albicios (molluscum). Leziunile mai mari au mijlocul ombilicat şi pot varia ca număr de la câteva până la sute de elemente. În dermatita atopică şi în stările de imunodeficienţă (infecţia HIV), leziunile pot căpăta o extindere siste-

mică (fig. 23.2). Se apreciază că 10-20% din bolnavii cu SIDA suferă de molluscum contagiosum. Răspândirea acestora se face prin autoinoculare. Contactul cu bolnavul conduce la infectarea altor membri ai familiei sau colectivităţii respective. Diagnosticul pozitiv se stabileşte numai pe baza examenului clinic, uneori fiind necesară deschiderea leziunii cu ajutorul unui ac de mare calibru pentru extragerea conţinutului.

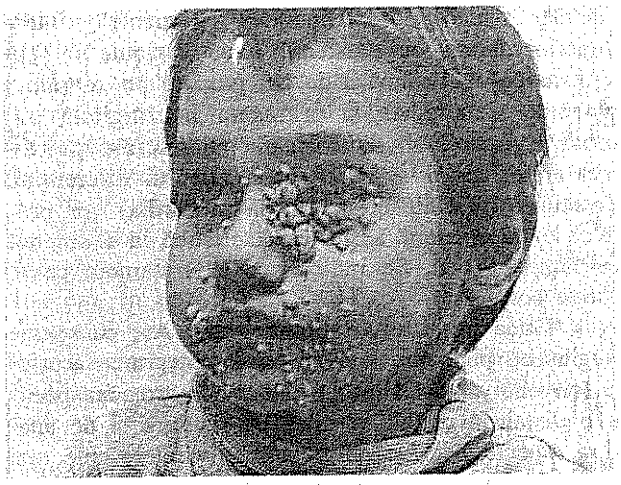


Fig. 23.2 – Molluscum contagiosum la un copil bolnav de SIDA.

Deşi boala este autolimitată, persistenţa leziunilor, timp de ani de zile uneori, şi insistenţa părinţilor impun măsuri terapeutice. Acestea constau în curăţarea leziunilor limitate ca număr sau în aplicarea de azot lichid, de podofilină sau de cantaridină. Recurenţele pot fi prevenite prin aplicarea de Tretinoin cremă 0,025%.

Infecţii fungice (dermatomicoze)

Sunt provocate în cele mai multe cazuri de două tipuri de agenţi fungici, *dermatofiţii* şi *levurile*.

Dermatofiţii sunt clasificaţi în trei genuri: *Microsporum, Trychophyton* şi *Epidermophyton*. La noi în ţară cel mai des întâlniţi sunt dermatofiţii din genurile Trichophyton (T. rubrum, T. mentagrophytes interdigitale, T. mentagrophytes asteroides etc.), Microsporum (M. canis, M. audouinii) şi Epidermophyton (E. floccosum). Levurile, în special genul *Candida*, determină mai rar leziuni cutanate, ele interesând îndeosebi mucoasele. Unele micoze superficiale pot avea însă alte etiologii, nedermatofitice: pitiriasis versicolor, geotricoza, eritrasma etc. Terminologia pentru dermatofitoze păstrează vechea denumire latină „tinea" bazată pe convingerea că leziunile rotunde cu margini proeminente şi serpinginoase caracteristice sunt provocate de viermi. Astfel, *tinea capitis* include leziunile scalpului, *tinea pedis* leziunile piciorului, *tinea corporis* pe cele corporale, iar *tinea cruris* pe cele inghinale.

Vârsta este un element important pentru unele infecţii fungice. De exemplu, tinea pedis este rareori întâlnită la copii, pe când tinea capitis este aproape absentă după pubertate.

• **Tinea capitis.** Este rar întâlnită după introducerea în terapeutică a griseofulvinei şi a derivaţilor de imidazol (ketoconazol).

Etiologie: există *forme cu transmitere interumană* (Microsporum audouinii, Trichophyton tonsurans, T. violaceum, T. sulfureum, T. schönleini) şi *forme transmise* de la animale (M. canis, T. mentagrophytes, T. verucosum) sau prin intermediul gunoiului sau reziduurilor de pe sol (M. gypseum).

Manifestări clinice: leziunile variază de la scuame şi arii circumscrise, similare seboreei, până la zone de alopecie cu părul rupt. În general, infecţia este asimptomatică, dar pot apărea pustule şi mase fluctuante (kerion), reprezentând o reacţie inflamatorie exagerată (hipersensibilizare) a gazdei faţă de toxinele parazitului. T. schönleini produce un răspuns tipic al gazdei – favus – caracterizat prin miros specific de şoarece şi cruste galben-brune. Apar cicatrice şi alopecie definitivă.

Diagnostic: examenul scalpului cu lampa Wood este o metodă screening la copiii cu infecţii suspecte. Numai M. audouinii şi M. canis răspund printr-o fluorescenţă tipică, galben-verzuie (tabelul 23.VI). Perii infectaţi cu T. schönleini produc o fluorescenţă variabilă, pe când alţi tricofitoni nu sunt fluorescenţi. În M. audouinii sporii se dezvoltă în jurul tulpinii firului de păr (ectothrix), pe când în infecţiile cu T. tonsurans şi T. violaceum tulpina se rupe la nivelul foliculului creând aspectul de „bulină neagră" (infecţia de tip endothrix, în care sporii cresc în interiorul firului de păr). După întrebuinţarea unor medicamente pot apărea fluorescenţe fals-pozitive sau fals-negative. Pentru diagnosticul pozitiv este necesar examenul microscopic direct al firelor de păr bolnave, într-o soluţie de hidroxid de potasiu 20%. Pentru identificarea speciei se indică efectuarea de culturi.

TABELUL 23.VI

TINEA CAPITIS, DIAGNOSTIC CLINIC

Agentul dermatofitic	*Semne clinice*	*Aspectul microscopic în KOH*
Microsporum audouinii (1%)	Fire de păr rupte şi îngroşate, cu fluorescenţă galben-verzuie la examinarea cu lampa Wood	Mici spori în afara părului (ectothrix). Filamente în interiorul firelor de păr
Microsporum canis (39%)	Fire de păr îngroşate rupte, cu fluorescenţă galben-verzuie. Pustule şi mase fluctuante (kerion)	Idem
Trichophyton tonsurans (60%)	Fire de păr rupte la 2-3 mm de folicul; aspect de „bulinuţe negre". Fluorescenţa absentă. Pustule şi mase fluctuante (kerion)	Filamente şi spori în interiorul firelor de păr (endothrix)

Diagnosticul diferenţial se face cu alopecia areata, tricotilomania, monilethrix şi căderea părului prin alte leziuni inflamatorii.

Tratament: griseofulvina este antibioticul activ faţă de toate speciile de dermatofiţi; doza: 15 mg/kg/zi, timp de 4-8 săptămâni.

• **Tinea corporis. Etiologie:** Trichophyton mentagrophytes, Microsporum canis, Epidermophyton. Infectarea se face prin contact cu animale sau cu persoane bolnave.

La *examenul clinic* se constată existenţa unor leziuni pruriginoase rotunde sau ovale şi descuamare eritematoasă, care se extinde în periferie şi se clarifică în centru. Marginile sunt intens inflamate, putând fi însoţite de vezicule.

Examenul microscopic direct al scuamelor din periferia leziunilor serveşte la diferenţierea infecţiei micotice de pitiriazis rosea, eczema numulara, pitiriazis alba, psoriazis şi de dermatită seboreică.

Tratament: aplicare locală de medicamente antimicotice (pomezi, pudre sau spray cu ketoconazol, econazol, miconazol, clotrimazol etc.). Dacă tratamentul local este ineficient se va asocia cu griseofulvină 15 mg/kg/zi per os, timp de 10-14 zile.

• **Tinea cruris** (epidermofiţia inghinală). Este rară la preadolescent. Mai frecvent este determinată de E. floccosum şi T. rubrum. Leziunile cutanate sunt similare leziunilor din tinea corporis. Infecţia este localizată pe faţa internă a coapselor şi pe tegumentele scrotale.

Diagnosticul diferenţial se face cu psoriazisul, dermatita seboreică şi neurodermita localizată.

Tratamentul este local (ca în Tinea corporis).

• **Tinea pedis** (epidermofiţia interdigitală, „piciorul de atlet"). reprezintă infecţia suprafeţelor intertriginoase dintre Regetele de la picioare şi a regiunii plantare, provocată de E. floccosum, T. rubrum şi T. interdigitale. Poate apărea şi la preadolescenţi, dar cel mai frecvent apare la adolescent şi la adult. Leziunile constau în macerarea şi fisurarea tegumentelor interdigitale, alături de existenţa unor vezicule de dimensiunea unei gămălii de ac, grupate pe suprafaţa plantară. Candidiaza şi eritrasma interdigitală pot produce aspecte similare. Examenul microscopic direct al leziunilor serveşte diagnosticului diferenţial. Ţesuturile infectate cu eritrasma (nocardia) vor produce o fluorescenţă roşie, caracteristică la examenul cu lampa Wood. Se indică acelaşi tratament ca în Tinea corporis.

• **Tinea unguium (onicomicoza).** Are ca semne fragilitatea platoului ungheal cu dezintegrarea acestuia (onycholysis). Coloraţia galbenă, îngroşarea porţiunii distale a unghiei urmată de fisurare şi de apariţia aspectului sfărâmicios sunt secvenţele cele mai reprezentative realizate de T. rubrum şi T. mentagrophytes. De regulă, sunt afectate 1-2 unghii. Dacă sunt implicate toate unghiile este mult mai probabil vorba despre un psoriazis sau un lichen plan.

Tratamentul constă în administrarea de griseofulvină 10-20 mg/kg timp de 6-12 luni pentru unghiile de la mâini şi 12-18 luni pentru cele de la picioare (Rosenthal, 1998). Ketoconazolul (hepatoxicitate!), itraconazolul şi fluconazolul au un spectru de acţiune mai larg (dermatofiţi, Candida şi Aspergillus), dar reacţiile adverse (gastrointestinale în special) sunt considerabile. Terbinafina pătrunde rapid în unghii şi persistă un timp mai îndelungat, permiţând scurtarea curei la 6 (unghiile mâinilor) şi respectiv 12 săptămâni (la picioare).

• **Tinea versicolor** (pitiriazis versicolor). Este o infecţie fungică cronică, superficială, benignă, provocată de Pityrosporum ovale (Malassezia furfur). În stratul cornos al pielii se constată existenţa a numeroase micelii scurte şi spori.

Epidemiologie: infecţia nu este bine cunoscută, dar există o susceptibilitate familială accentuată prin corticoterapie, boală Cushing, hiperhidroză etc. Deoarece este produsă de un agent fungic din flora normală, boala nu este contagioasă.

Tabloul clinic se caracterizează prin leziuni maculopapuloase, pigmentate sau hipopigmentate, dispuse sub forma unor pete mici sau în arii largi, confluente, cu o descuamare inaparentă, demonstrabilă însă printr-o uşoară zgâriere. Infecţia apare mult mai frecvent la nivelul trunchiului, dar poate afecta de asemenea gâtul, faţa şi rădăcina membrelor. La sugari există tendinţa de a se dezvolta la nivelul feţei şi zonelor acoperite de scutece.

Diagnosticul diferenţial se face cu pitiriazis alba, vitiligo, dermatita seboreică, de care se deosebeşte prin prezenţa microorganismelor la examenul microscopic direct al scuamei în hidroxid de potasiu.

Tratamentul constă în aplicarea unor agenţi topici la nivelul leziunilor, cum ar fi sulfura de seleniu 10-20 minute, timp de 1-2 săptămâni. Alte topice: imidazoli, zinc pirition, hiposulfit de sodiu, propilenglicol, ciclopirox olamine, acid salicilic, terbinafină etc. În cazuri extinse la nivelul pielii păroase a capului pot fi utilizate scurte cure de 1-2 săptămâni de ketoconazol sau de 5 zile cu itraconazol. Profilaxia recurenţelor este asigurată de aplicarea o dată pe lună a unui tratament topic.

Candidiazele (moniliazele). Reprezintă cea mai răspândită infecţie fungică oportunistică la copii. Pot provoca infecţii ale mucoasei bucale (stomatite), unghiilor (paronichia) sau vaginului (candidiaza mucoaselor), intertrigo-uri (candidiaze cutanate) şi, uneori, infecţii sistemice. Stomatita este obişnuită la nou-născut şi la sugari în primele luni de viaţă, distrofici, bolnavi sau chiar sănătoşi şi după tratamente cu antibiotice. După această vârstă boala nu mai este semnalată la indivizii sănătoşi. Infecţiile sunt provocate de: Candida albicans, Candida tropicalis, Candida guilliermondii, Candida stellatoidea şi Candida parapsilosis.

Exceptând perioada neonatală şi primele luni de viaţă, apariţia unei candidiaze semnifică existenţa unei stări patologice subiacente: imunodeficienţe congenitale sau dobândite, neoplazii, infecţia HIV, anumite endocrinopatii, diabet zaharat, malnutriţie, transplante de organe, tratamente imunosupresive etc.

Clinic, candidiaza cutanată debutează ca un intertrigo banal în regiunea fesieră şi inghinocrurală. Pielea este roşie, lucioasă, uneori acoperită de un strat albicios. La periferie apare un „guleraş" de descuamare, caracteristic (fig. 23.3). Netratate, leziunile se extind pe faţa internă a coapselor, ori la nivelul regiunii pubiene, fesiere şi lombosacrate, devenind

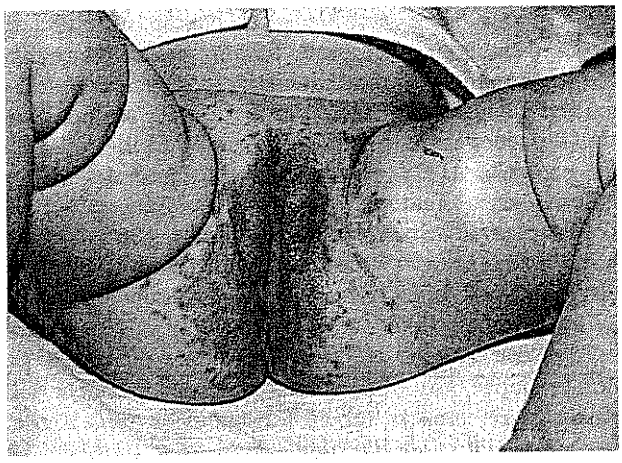


Fig. 23.3 – Candidiază vulvară. Sugar în vârstă de 6 luni tratat cu antibiotice.

papule eritematoase şi confluând în placarde. Este posibilă generalizarea sub forma unei eritrodermii cu candida de tip Leiner. Moniliaza genitocrurală, fesieră, axilară şi ombilicală se caracterizează prin leziuni precis delimitate, eritematoase, umede, cu pustule satelite superficiale, diseminate, a căror prezenţă poate conduce la confuzia cu piodermita.

Diagnostic diferenţial: este necesar examenul microscopic direct sau prin culturi pe mediul Sabouraud.

Tratament: spălarea suprafeţelor afectate cu clorură de benzalkonium 1:5000, de 3 ori pe zi, urmată de aplicarea locală a unei creme sau paste conţinând nistatin, clotrimazol sau amfotericină B. Candidiaza cutaneomucoasă cronică poate beneficia de tratament cu ketoconazol administrat per os.

Infestări parazitare

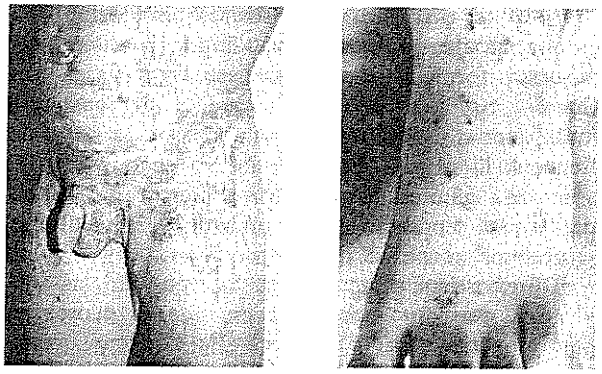
Pediculoza. În practica pediatrică prezintă importanţă îndeosebi pediculoza pielii capului, întâlnită mai ales în colectivităţile de copii şi în familiile defavorizate. Este o infestaţie cronică a scalpului şi uneori a pleoapelor, cu pediculus humanus, varietatea capitis. Parazitul se hrăneşte cu sânge şi, în absenţa gazdei, moare în 2-3 zile. Ouăle (popular: „lindini") sunt aglutinate de-a lungul firului de păr şi ajung la maturitate în 2-3 săptămâni. Leziunile pielii sunt minime la început, constând în mici zone eritematoase la locul hrănirii. Expuneri repetate conduc la

sensibilizare şi la apariţia unor papule inflamatorii la locul înţepăturii, urmate de un prurit intens, infecţie secundară şi limfadenopatie cervicală posterioară şi occipitală. În orice piodermită a scalpului se va avea în vedere posibilitatea ca factorul iniţial să fie pediculoza. Examinarea celorlalţi membri ai familiei este obligatorie.

Tratament: Se recomandă administrarea locală de *hexaclorciclohexan* (gamma benzene hexachloride) disponibil ca Lindan sau Lindanest, sub formă de pudră pentru zonele păroase sau unguent 1% aplicabil în strat subţire. Se lasă în contact cu pielea pe durata nopţii sau minimum 7 ore sub o bonetă sau basma. Aplicarea se repetă a doua zi şi după 8 zile. Se pudrează hainele şi lenjeria de pat timp de 12 ore. Tratamentul se aplică simultan tuturor membrilor familiei şi contacţilor. *Prudenţă la sugari şi copiii mici din cauza absorbţiei cutanate cu neurotoxicitate!* Alte tratamente disponibile, mai ales în caz de rezistenţă la Lindan, sunt reprezentate de *malation* 1% (şampon Specifthir), *piretrina* (Piriderm) şi de *benzil benzoic* (Benzocide). *Piretroizii sintetici* (Nix) sunt comparabili ca eficacitate cu Lindanul, dar posedă acţiune ovicidă mai bună şi mai rapidă decât acesta, cu o remanenţă de 7-10 zile. Ouăle (lindinile) pot fi distruse de asemenea prin aplicarea de oţet diluat timp de 10-15 minute şi spălarea părului.

Scabia. Este o dermatoză parazitară contagioasă, pruriginoasă provocată de Sarcoptes scabei – varietatea hominis, parazit animal artropod. Leziunile caracteristice sunt reprezentate de şanţul acarian şi papulovezicula perlată. Petele urticariene, escoriaţiile, piodermitele diverse (uneori limfangite, flegmoane şi adenopatii supurate) sunt considerate leziuni accesorii (fig. 23.4. A şi B). Locurile de predilecţie sunt spaţiile interdigitale, mâinile, coatele, regiunile axilară, genitală, fesieră, plantele şi, la sugari, faţa. În general, faţa (exceptând sugarii) şi spatele sunt respectate. În absenţa tratamentului, după săptămâni sau luni de evoluţie apar întinse leziuni eczematoase care pot masca leziunile primare. La imunodeprimaţi infestaţia masivă conduce la generalizarea leziunilor sub formă de cruste şi scuame (scabia norvegiană).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe existenţa pruritului nocturn şi a leziunilor localizate caracteristic, patognomonice fiind şanţul acarian şi leziunile papuloveziculoase. Examenul microscopic (imersie ori hidroxid de potasiu 10%) al prelevatului din papule ori din şanturile acariene intacte confirmă diagnosticul.



A B

Fig. 23.4 – A şi B: Leziuni extinse în scabie.

Diagnosticul diferenţial se face cu pediculoza (escoriaţii cu topografie caracteristică), cu urticaria şi prurigo strofulus.

Tratamentul „istoric" se face cu *sulf precipitat* (unguent cu sulf) aplicat o dată pe zi, 3 zile consecutiv. *Lindanul* (HCH) şi *Benzocidul* (benzil-benzoic) rămân opţiunile curente cele mai eficiente. Cel mai sigur tratament, în special pentru sugari (chiar şi sub vârsta de 2 luni), este reprezentat de *permethrin* (cremă 5%), o piretrină sintetică de utilizare unică, prin aplicare pe durata nopţii, urmată de baie matinală. Tratarea simultană a tuturor membrilor familiei este obligatorie. Pruritul persistent beneficiază de administrarea de difenhidramină 5 mg/kg/zi sau de hidroxizină 2 mg/kg/zi, în special seara. Infecţiile cutanate secundare vor fi tratate cu antistafilococice: cefalexină (30-50 mg/kg/zi divizate în 3 doze), cefadroxil (30 mg/kg/zi în 2 doze), Augmentin (20-40 mg/kg/zi în 2-3 doze) etc. Nodulii persistenţi după scabie (6-12 luni) pot necesita administrare de corticosteroizi (Triamcinolon acetonid 10 mg/ml) intralezional (0,1 ml per nodul). Lenjeria de corp şi de pat trebuie spălată cu apă fierbinte, iar paturile şi cuverturile izolate în saci de plastic timp de 7-10 zile.

BOLI ALE PIELII PRIN ALTERAREA REACTIVITĂŢII

Urticaria şi angioedemul

Se caracterizează prin apariţia de leziuni papuloase proeminente, bine delimitate, de dimensiuni variabile, localizate sau generalizate, colorate în roşu

(în întregime sau numai în periferie, centrul fiind alb-porţelaniu), pruriginoase. Urticaria poate fi localizată sau generalizată. Apare brusc şi sugerează aspectul înţepăturilor de urzică. Leziunile sunt tranzitorii, putând dispărea în 48 ore, dar în mod obişnuit apar altele noi, izolate sau în valuri. Când fenomenele persistă mai mult de 6 săptămâni se vorbeşte de urticarie cronică.

Histologic există edem în corionul superior, datorat dilataţiei şi creşterii permeabilităţii capilare. În urticaria gigantă (edemul angioneurotic), fenomenele se petrec în straturile profunde, subcutanat şi în alte ţesuturi. Sunt afectate căile respiratorii şi tubul digestiv. Distincţia între urticarie şi angioedem este adesea neclară, leziunile părând să difere numai prin profunzimea ţesutului implicat şi prin absenţa pruritului în angioedem. Se apreciază că 15-20% din populaţie a suferit cel puţin un episod de urticarie în antecedente. Sexul feminin pare mai frecvent afectat.

Fiziopatologie: urticaria reprezintă expresia clinică a conflictului, cu sediul în derm, dintre antigene şi anticorpii IgE fixaţi pe mastocite sau pe bazofile. Prezenţa IgE la alergeni specifici nu este obligatorie. C3a, C4a şi C5a generate fie prin implicarea sistemului complement în reacţia imună, fie pe o cale alternativă, fără participarea la reacţia Ag-Ac, acţionează ca anafilatoxine, putând elibera histamina prin degranulare mastocitară şi provoca urticarie şi prin alte mecanisme decât clasica reacţie alergică. Agentul vasoactiv cel mai des implicat este histamina, dar şi alte peptide vasoactive (bradikinina), precum şi PGD_2, PAF şi leucotrienele C, D şi E.

De asemenea unele *medicamente* (*opioizi, antibiotice*, agenţi *antiinflamatori nesteroidieni*) şi unele *substanţe neurohormonale*, cum ar fi *substanţa P* şi *neurotensina* pot provoca degranulare mastocitară. *Reacţiile inflamatorii* în urma cărora rezultă factori de eliberare a histaminei din limfocite, macrofage şi neutrofile, provoacă, de asemenea, eliberarea de mediatori din mastocite. În sfârşit, *agenţii fizici*, cum ar fi *căldura, frigul* şi *presiunea*, pot cauza, la indivizi susceptibili, eliberarea de mediatori mastocitari şi urticarie.

Etiologie (tabelul 23.VII): urticaria poate fi datorată alergiei mediate IgE, la diverşi „ingestanţi" alimentari (peşte, albuş de ou, lapte, ciocolată, cartofi, carne, zmeură, fragi, căpşuni, nuci, arahide, raci etc.) sau medicamentoşi (penicilină, streptomicină, aspirină, sulfamide, seruri terapeutice, transfuzii de sânge etc.), „contactanţi" (substanţe vegetale sau medicamentoase aplicate pe piele); salivă de câine sau de pisică. Mai pot provoca urticarie înţepăturile de insecte şi,

TABELUL 23.VII

CLASIFICAREA ETIOPATOGENICĂ A URTICARIEI ŞI ANGIOEDEMULUI
(după Soter, modificat)

Imunologică					***Neimunologică***		***Idiopatică***
IgE dependentă				Mediată de complement	Substanţe care degranulează direct mastocitele	Substanţe care alterează metabolismul acidului arahidonic	
Diateză atopică	Specifică de alergen	Fizică (prin agenţi fizici)	De contact				
Dermatită atopică	**Alimente** (peşte, crustacee, alune, nuci, albuş de ou, ciocolată, aditivi alimentari etc.) **Medicamente** (penicilină) **Alergeni inhalatori** (polenuri, mucegaiuri) **Venin de insecte** **Helminţi** **Păr** de animale	Dermografismul Angioedemul vibrator Urticaria la frig Urticaria solară Urticaria la presiune Urticaria colinergică (entităţe distinctă?) Sindromul anafilactic indus de efort	Plante (urzica) Medicamente topice Saliva de animale	Angioedemul ereditar Angioedemul dobândit din bolile maligne sau prin autoanticorpi Venulita necrozantă Boala serului Reacţiile la produsele de sânge	Opiacee Antibiotice Curara d-Tubocurarina Substanţe de contrast radiologice	Aspirina Antiinflamatorii nesteroidiene	Urticaria şi angioedemul idiopatic

mai rar, alergenii inhalanţi (polen, pulberi, cosmetice, păr, pene, diverşi alergeni industriali). Deşi urticaria este o manifestare tipică a alergiei mediate IgE în derm, etiologia alergică este dovedită doar într-o minoritate din cazurile de urticarie acută şi rareori în cea cronică, considerată de altfel „idiopatică".

Diagnosticul diferenţial al urticariei alergice se face cu manifestările urticariene produse prin alte mecanisme sau prin mecanisme necunoscute.

Urticaria colinergică se caracterizează prin apariţia unor elemente de 1-2 mm în diametru, înconjurate de edem, pruriginoase, interesând frecvent tegumentele gâtului. Poate fi produsă de efort, căldură şi în special de factori emoţionali. Pare a fi vorba de o sensibilitate crescută la acetilcolină a persoanelor afectate sau de un deficit de colinesterază.

Urticaria „la rece" este o boală de origine necunoscută, care apare uneori şi în cursul copilăriei. În zonele expuse la frig, apar leziuni urticariene care pot să nu fie pruriginoase. Uneori boala poate fi ameninţătoare, semnalându-se decese ca urmare a imersiei în apa rece. Apare sporadic sau cu caracter familial. În anumite cazuri de urticarie la frig a fost transferat pasiv un factor care induce urticaria, atât cu IgE cât şi cu IgM.

Urticaria solară apare la indivizi susceptibili (vezi erupţia polimorfă la lumină).

Urticaria pigmentată se diferenţiază uşor, prezentând un tablou clinic cu totul aparte.

În *eritemul multiform* sunt particulare afectarea mucoaselor şi leziunile cutanate „în semn de tras la ţintă", la acestea adăugându-se vârsta mică şi circumstanţe etiologice sugestive (infecţie virală, sensibilizare la medicamente).

Dermatografismul constă în apariţia la anumite persoane a unor papule de peste 3 mm diametru, după aplicarea unei presiuni (prin atingere sau zgâriere) corespunzând unei greutăţi de 200 g.

Urticaria din bolile sistemice (de colagen, hematologice) nu recunoaşte un mecanism imunoalergic.

Urticaria psihogenă este puţin probabil să aibă drept cauză primară emoţia, exceptând cazurile de urticarie colinergică.

Urticaria papuloasă (prurigo strofulus) apare sub forma unei erupţii papuloveziculoase cronice sau recurente, provocată de sensibilizarea la polipeptidele salivare injectate prin înţepături de purici, căpuşe, păduchi, ţânţari şi ploşniţe. Primele înţepături nu declanşează boala. Abia după 10 zile, timp în care s-a produs sensibilizarea, apar leziunile de urticarie papuloasă, după alte înţepături. Repetarea înţepăturilor conduce cu timpul, în câţiva ani, la o desensibilizare spontană şi de aceea boala dispare către vârsta de 7 ani. Erupţia asociată cu înţepături de purice apare cu o distribuţie centrifugă caracteristică în cursul lunilor de vară.

Diagnosticul diferenţial se face cu varicela, piodermitele, pediculoza şi scabia.

Tratamentul urticariei presupune identificarea cauzei şi înlăturarea sa şi evitarea factorilor care agravează leziunile prin vasodilataţie cutanată: alcoolul, aspirina, supraîncălzirea, efortul şi, în unele cazuri, stresul.

Pe durata perioadei simptomatice primul obiectiv al tratamentului este suprimarea leziunilor urticariene şi a pruritului. Antihistaminicele administrate oral reprezintă tratamentul de elecţie: difenhidramina (5 mg/kg/zi în 2 doze), hidroxizina (1-2 mg/kg/zi în 2 doze), ciproheptadina (0,2 mg/kg/zi în 3-4 doze) în primele câteva zile. Având un timp de înjumătăţire lung, atât difenhidramina, cât şi hidroxizina pot fi administrate într-o singură doză, iar ciproheptadina în două doze zilnice.

Profilactic, în urticaria colinergică hidroxizina şi danazolul sunt considerate eficiente, iar în urticaria la rece (hipotermia din chirurgia cardiovasculară) antihistaminicele H_1 şi H_2 induc o bună toleranţă. Dacă sedarea este persistentă, se poate recurge la noile antihistaminice nesedative: terfenadină, astemizol sau loratadină, ultima fiind cel mai mult utilizată. Tratamentul este recomandabil să continue încă 7-10 zile după remisiune, iar sevrajul să fie treptat. În cazuri severe cu răspuns nesatisfăcător la antihistaminice, administrarea de adrenalină 1:1000, în doză de 0,01 ml/kg până la maximum 0,3 ml/doză, remite rapid urticaria, chiar dacă numai pentru scurt timp.

În urticaria secundară alergiei la medicamente poate fi indicată corticoterapia sistemică cu prednison sau prednisolon.

Local pot fi utilizaţi corticoizii topici (vezi tabelul 23.V).

În urticaria cronică, în caz de eşec cu medicaţia antihistaminică, se poate recurge la doxepin (Sinequan), un antidepresiv triciclic cu efecte H_1- şi H_2-blocante, autorizat însă numai după vârsta de 12 ani. Cromoglicatul disodic este ineficace, exceptând unele cazuri de alergie alimentară.

Angioedemul ereditar este o formă severă de edem angioneurotic cu transmitere autozomal dominantă, cauzată de absenţa inhibitorului primului com-

ponent activat al complementului, C1-esterază. În absenţa inhibiţiei, activarea episodică a C1 conduce la atacuri de angioedem ca rezultat al generării de substanţe vasoactive, foarte probabil prin acţiunea sinergică a peptidei C2 şi a bradikininei.

Clinic: boala se caracterizează prin pusee acute recurente de edem subepitelial al pielii şi mucoaselor aparatului respirator şi digestiv, fără leziuni tipice de urticarie. Afectarea glotei poate impune intubaţia laringiană sau traheostomia. Edemul nu lasă godeu şi nu este pruriginos. Apariţia sa este precipitată de traumatisme.

Tratamentul curativ este nesatisfăcător, administrarea intermitentă de adrenalină s.c. având o eficacitate discutabilă. Plasma proaspătă şi C1-esteraza purificată sunt în curs de evaluare. Preventiv, hormonii androgeni nevirilizanţi (danazol şi stanozolol) pot induce sinteza de C1-esterază şi reduc la normal nivelul seric al C4 (C4 reprezintă de altfel testul screening pentru diagnostic). Ei sunt contraindicaţi la copil, administrarea lor fiind permisă numai în cele 5 zile care precedă o intervenţie chirurgicală sau o extracţie dentară. Mulţi bolnavi nu necesită nici un tratament.

Reacţii urticariene la medicamente

Apar cu o frecvenţă de 3 la 1000 tratamente în populaţia generală. Incidenţa lor este mai mare la bolnavii spitalizaţi (expunere mai mare), iar unele medicamente sunt mai des implicate (cotrimoxazol: 50 reacţii adverse la 1000 tratamente) decât altele (cloralhidrat: 0,2 la 1000 tratamente). Reacţiile la medicamente pot avea mecanisme imunologice (mediate IgE, prin complexe imune, citotoxice sau mediate celular) sau neimunologice (supradozare, toxicitate specifică, interacţiuni medicamentoase). Deşi la copii sunt mai rare, cei cu diateză atopică şi sugarii alimentaţi la sân de mame tratate cu medicamente cu potenţial alergizant sunt mai expuşi la astfel de reacţii.

Reacţiile cutanate pot fi sugestive în funcţie de tipul medicamentului, dar leziunile nu au nici o specificitate, ele putând îmbrăca aspectul oricărei dermatoze.

Urticaria, cea mai cunoscută expresie clinică a sensibilizării la medicamente, izolată sau asociată cu artrită sau artralgii (tip „boala serului"), poate fi indusă de amoxicilină, cefalexină, cotrimoxazol şi cefaclor (la a doua sau a treia utilizare, în special la copiii sub vârsta de 5 ani).

Exantemele similare erupţiilor virale, frecvente la copiii mici, sunt dificil de diferenţiat.

Eritemul multiform poate fi provocat de medicamente, dar, de cele mai multe ori, forma minoră este cauzată de VHS sau de alte infecţii.

Eritemul nodos, unele *vasculite*, *fotosensibilitatea cutanată* (fenotiazine, tetracicline) şi *necroliza epidermică toxică* pot avea de asemenea etiologie „medicamentoasă".

Eritemul fix medicamentos, sub forma unor plăci brune sau de eritem circumscris care apar la fiecare nouă expunere la acelaşi medicament, în acelaşi loc, este frecvent întâlnit în asociere cu cotrimoxazolul.

Histopatologic, modificările sunt nespecifice, biopsia cutanată fiind rareori indicată.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe circumstanţele etiologice sugestive şi pe aspectul clinic. Anamneza trebuie să depisteze medicamente utilizate în timpul sarcinii (nou-născuţi cu diverse dermatoze), în timpul alăptării la sân, medicamente topice (raport suprafaţă corporală/greutate crescut), prezenţa în mediul casnic de medicamente pentru alţi membri ai familiei.

Tratamentul presupune în primul rând identificarea şi eliminarea medicamentului, gest care – în funcţie de intensitatea fenomenelor clinice – poate fi suficient. Antihistaminicele (difenhidramina, hidroxizina) administrate oral ajută la combaterea pruritului, iar în cazurile severe corticoterapia pare indispensabilă. În formele cu veziculaţie întinsă sau cu bule gigante extensive cu denudare cutanată pot fi necesare suplimentarea lichidelor şi electroliţilor şi prevenirea infecţiilor secundare locale (unguente cu antibiotice) sau secundare (antibiotice cu spectru larg în caz de fluctuaţii neobişnuite ale curbei termice sau de alterare a conştienţei).

DERMATITE ECZEMATOASE

Dermatita atopică[1]

Este una dintre modalităţile de exprimare ale diatezei atopice, afectează 10-15% din copii până la vâr-

[1] Sinonime: eczemă infantilă, purigo Besnier, eczemă endogenă, neurodermatită circumscrisă. Denumirile de eczemă atopică şi dermatită atopică sunt interschimbabile în prezent.

sta de 14 ani, dar 95% din cazurile pediatrice apar în primii cinci ani.

Se caracterizează prin: prurit extrem de intens, grataj cu formare de papule eritematoase, escoriaţii, sângerări, exsudaţie, cruste, fisuri, suprainfecţia acestora şi, în ultimă instanţă, îngroşarea şi lichenificarea tegumentelor lezate.

Etiopatogenic, în producerea dermatitei atopice intervin trei categorii de factori: *genetici* (istoric familial sau personal de astm şi rinită alergică pozitiv în 70% din cazuri; boala este însă multifactorială); *imunologici* (titruri mari de IgE în ser: titruri IgE de 2-3 ori mai mari în piele[1]; titruri reduse de IgA; reactivitate imunocelulară anormală cu alterarea rolului reglator al limfocitelor T, stimulare limfocitară endogenă şi eliberare de limfokine – limfotoxine implicate în producerea leziunilor eczematoase); *neimunologici* (tendinţă la transpiraţie excesivă, producţie de sebum redusă; distonie neurovasomotorie cu vasoconstricţie generatoare de paloare caracteristică şi dermografism alb; răspuns alterat la stimuli farmacodinamici, cu apariţia de „albire întârziată" după administrarea de acetilcolină intradermic; blocaj beta-adrenergic; emotivitate excesivă, anxietate; absenţa capacităţii histamino-protectoare a serului; prag foarte scăzut de producerea pruritului[2]).

Tablou clinic (tabelul 23.VIII): numeroşi bolnavi parcurg trei stadii clinice:

1. *Eczema atopică a sugarului* apare între lunile a II-a şi a VI-a de viaţă, leziunile afectând caracteristic obrajii şi regiunea retroauriculară, trunchiul şi faţa extensoare a extremităţilor, poate dura până la 1½-2 ani, când intră în remisiune. La sugar există numai trei criterii majore de diagnostic: istoric familial pozitiv pentru atopie, dermatita pruriginoasă şi eczema tipică facială sau „extensoare" sau dermatita lichenificată. Două criterii majore sau un criteriu major asociat cu unul minor permit stabilirea diagnosticului.

2. O treime din sugari trec în *stadiul II de eczemă a zonelor de flexie* (gât, coapse, genunchi, coate şi mâini; dermatita flexurală a copilului mic).

3. O treime trec în stadiul III, *eczema adolescentului* (dermatita mâinilor şi picioarelor). După vârsta de 30 ani boala este neobişnuită.

[1] Transportate de limfocite circulante purtătoare de IgE.

[2] „Nu erupţia este puriginoasă, ci pruritul provoacă erupţie!"

Dermatita atopică se poate asocia în 30-50% din cazuri cu astmul sau cu rinita alergică. Purtătorii bolii dezvoltă, de asemenea, mai frecvent accidente alergice iatrogene.

Diagnosticul pozitiv este bazat pe date clinice, neexistând un marker specific (tabelul 23.VIII).

TABELUL 23.VIII

CRITERII DE DIAGNOSTIC ÎN DERMATITA ATOPICĂ[1]

I. Criterii majore
1. Prurit („paroxistic", „pruritul care spuzeşte")
2. Leziuni cutanate cu morfologie şi distribuţie caracteristice
   a) la nivelul feţei şi al suprafeţelor de extensie, la sugar şi copilul mic
   b) lichenificare în zonele de flexie („eczema flexurală"), la copilul mare şi la adulţi
3. Tendinţă la cronicizare şi/sau recurenţa leziunilor
4. Antecedente familiale sau personale de diateză atopică (astm bronşic, rinită alergică, dermatită atopică)

II. Criterii minore
1. Xerosis palmar sau ichtiosis
2. Pityriasis alba
3. Keratosis pilaris
4. Paloare facială şi cearcăne infraorbitale
5. Plici infraorbitale (Dennie-Morgan)
6. Titruri IgE crescute
7. Keratoconus
8. Dermografism alb şi/sau albire paradoxală prelungită după administrare de substanţe colinergice (răspuns vasoconstrictor paradoxal)
9. Cataracta anterioară subcapsulară (atopică)
10. Tendinţă la dermatite nespecifice ale mâinilor
11. Tendinţă la infecţii cutanate repetate

[1] Diagnostic cert: a) Toate criteriile majore prezente.
b) Prezenţa a trei criterii majore asociate cu trei sau mai multe criterii minore.

Teste de laborator preconizate pentru confirmarea diagnosticului: creşterea eozinofilelor în sânge, titruri ridicate de IgE, hiporeactivitate cutanată la histamină, fenomenul de albire paradoxală întârziată la administrarea de acetilcolină, IDR frecvent pozitiv de tip imediat la alergeni (praf de casă, polenuri, acarieni), măsurarea activităţii esterazei urinare.

Tratamentul în puseul acut are ca obiectiv suprimarea factorilor precipitanţi ai ciclului „prurit-grataj-prurit". Pansamentele (împachetările) umede pentru realizarea unei umidităţi a pielii de 90%, cu evaporare controlată până la 60% calmează pruritul prin senzaţia de răcorire. Tehnica umidificării presupune aplicarea unui unguent steroid şi înfăşarea cu scute-

ce de bumbac udate cu apă caldă şi stoarse, peste care se îmbracă al doilea rând de scutece uscate (într-o cameră adecvat încălzită pentru evitarea răcelilor). Scutecele se schimbă la 4-6 ore timp de 24-72 ore sau numai pe durata nopţii, timp de 5-10 nopţi consecutiv.

Antihistaminicele: difenhidramina (5 mg/kg), hidroxizina (2 mg/kg) în 4 prize repartizate la 6 ore, rămân o opţiune valabilă. În cazurile severe se utilizează numai în mod excepţional corticoterapia sistemică, dar aceasta ar trebui evitată. Excluderea din alimentaţie a laptelui de vacă, albuşului de ou etc. poate fi de beneficiu în cazurile în care puseele acute sunt declanşate de acestea. Alimentaţia la sân reduce incidenţa bolii.

Alte recomandări utile: evitarea supraîncălzirii (prin îmbrăcăminte adecvată); evitarea loţiunilor şi săpunului; aplicarea de topice cu excipienţi graşi zilnic; steroizi topici de 2 ori pe zi timp de 7-10 zile, apoi discontinuu cu o mometazonă furoat (Elocom), fluocinolon acetonid 0,2% etc. Agenţi lubrifianţi indicaţi pentru umidifierea tegumentelor: petrolat hidrofil, ulei de parafină etc. Ultravioletele B (UVB) şi psoralenul cu ultravioletele A (PUVA) sunt eficiente în dermatita atopică.

Complicaţii: suprainfecţia microbiană – 95% din bolnavii atopici sunt colonizaţi cu S. aureus (antibiotice antistafilococice!), eczema vaccinatum (vaccinările şi contactul cu copiii vaccinaţi sunt contraindicate), „eczema herpeticum". Infecţia cu VHS (frotiu Tzanck!) şi eczema herpeticum impun administrarea de Acyclovir 750 mg/m^2/zi divizat în 3 prize.

Prognostic: 50% dintre bolnavi intră în remisiune până la vârsta de 2 ani; ceilalţi dezvoltă o dermatită cronică cu astm bronşic sau rinită alergică („sindromul cutaneorespirator"). Factori care agravează dermatita atopică: pielea uscată, tendinţa la obstrucţie a canalelor sudoripare, stresul şi anxietatea şi infecţiile bacteriene secundare.

Dermatita de contact alergică

Este una dintre cele mai frecvente dermatite eczematoase la copiii între 2 şi 12 ani. Reacţia inflamatorie acută a pielii poate fi produsă la primul contact (în special cu substanţe chimice) la toţi subiecţii expuşi sau numai la persoanele anterior sensibilizate. La nivelul zonelor de contact (mâini, faţă sau alte regiuni expuse) apar leziuni maculopapuloeritematoase sau veziculoase, de aspect urticarian, foarte pruriginoase. Gratajul contribuie la răspândirea „contactanţilor" şi în alte zone, iniţial neexpuse. Agenţii cauzali, excluzând medicamentele, sunt articole de îmbrăcăminte, frunze de viţă de vie şi de iederă, primule etc., alergeni aeropurtaţi (fracţiunea eter-solubilă), jucării, cosmetice şi chimicale, prin intermediul hainelor şi pantofilor, detergenţi, metale (nichel) etc.

Histopatologic, există edem celular, vezicule intraepidermale, exocitoză, infiltrat perivascular. O reacţie de iritaţie primară diferă de una alergică prin migrarea leucocitelor polimorfonucleare în epiderm şi vezicule, în prima, şi a limfocitelor, în a doua. Răspunsul pielii la contactul cu alergenul depinde de intensitatea sensibilizării, variind de la eritem la formarea de vezicule.

Diagnosticul diferenţial se face cu eczema numulară şi reacţiile de fotosensibilitate. Circumstanţele instalării şi răspunsul la testări stabilesc agentul cauzal.

Tratamentul vizează evitarea sau înlăturarea contactului cu agentul cauzal. Corticosteroizii administraţi local (vezi tabelul 23.V) sau sistemic (în formele severe) reduc cel mai eficient reacţia inflamatorie. Cele mai bune rezultate se obţin când administrarea precedă apariţia veziculelor. Tratamentul sistemic este indicat numai în dermatitele întinse, în doze terapeutice uzuale, timp de 5-7 zile, fără riscul recurenţei, dacă a fost înlăturat contactul cu alergenul (în caz contrar, cura va dura 2-3 săptămâni). Spălarea minuţioasă a pielii cu apă şi săpun în primele minute de la contact previne dermatita. Copiii afectaţi vor fi instruiţi în vederea recunoaşterii şi evitării frunzelor de viţă de vie şi de iederă. Desensibilizarea prealabilă nu este recomandabilă. Antihistaminicele de uz oral (hidroxizina, difenhidramina) calmează pruritul.

• **Dermatita de scutece** (eritemul fesier) este o formă a dermatitei de contact alergice şi reprezintă una din cele mai frecvente boli cutanate la vârsta sugarului. Factorii cauzali sunt multipli, dar esenţial este contactul prelungit cu scutece calde şi ude, uneori impermeabile (material plastic). Modificările morfologice şi histopatologice variază, în funcţie de factorii cauzali şi de durata şi intensitatea expunerii, de la eritem difuz la leziuni papuloerozive.

Există două categorii majore de dermatită de scutece: *primară* (de iritaţie) şi *candidiazică*. Dermatita de scutece primară iritativă (autentica dermatită de scutece) se caracterizează prin leziuni eritematopapuloase, adesea lucioase, la nivelul suprafeţelor convexe aflate în contact cu scutecele, fără afectarea plicilor. Noduli şi ulceraţii apar numai la sugarii schimbaţi foarte rar, din cauza contactului cu scutecele murdare.

Dermatita candidiazică (Candida albicans) prezintă eritem inghinal, eroziuni superficiale şi numeroase pustule satelite şi eroziuni cu guleraş epidermic în periferie. Frecvent coexistă cu candidiaza bucală, în special la nou-născuţi şi sugarii mici.

Diagnosticul diferenţial se face cu impetigo (bulos), foliculită, furunculoză, infecţii micotice, psoriazis, herpes simplex etc.

Tratament: *tratamentul profilactic* vizează înlăturarea imediată a scutecelor după urinat cu spălarea şi uscarea pielii înaintea schimbării. Se exclud scutecele impermeabile şi se evită căldura excesivă prin înfăşare adecvată. Se aplică pe piele un strat fin dintr-o pastă protectoare (Cutaden, „pastă cu apă" etc.).

Tratamentul curativ: pe lângă măsurile anterioare, în funcţie de datele anamnestice şi de morfologia leziunilor, sugestive pentru o anumită etiologie, se vor administra local: unguent cu hidrocortizon 0,5-1% sau fluocinolon acetonid (sau similare); unguent conţinând stamicin (nistatin) sau buclosamid când este probabilă o infecţie micotică (persistenţa dermatitei peste 48-72 ore sugerează infecţia secundară cu Candida) şi antibiotice cu spectru larg (neomicina, bacitracina, mupirocina) când infecţia este bacteriană. Este, de asemenea, utilă expunerea regiunilor afectate, descoperite, la lumină (în aer liber).

Dermatita seboreică a sugarului

Este o boală inflamatorie care debutează în perioada neonatală, spre deosebire de dermatita atopică, diagnosticată cel mai frecvent la vârsta de 2-3 luni.

Clinic, la nou-născut dermatita este de regulă acută, cu prezenţă de scuame şi cruste grăsoase şi exsudaţie la nivelul pielii păroase a capului (fig. 23.5). Scalpul frontal şi parietal este acoperit cu cruste groase galben-brune, frecvent fisurate („crusta lactea"). Uneori, acestea se extind la nivelul zonei centrale a feţei, pe gât şi pe torace. În timpul evoluţiei, leziunile pot forma placarde, care se pot extinde dincolo de inserţia părului, în spaţiul retroauricular şi la nivelul pavilioanelor auriculare, complicându-se uneori cu otite externe. Afectarea pliurilor (intertrigo) este favorizată de scutecele şi îmbrăcămintea strânsă, care reţin umezeala în special la nivelul gâtului, axilelor şi regiunilor anorectale şi inghinale. Una din cele mai frecvente forme de prezentare la sugari este dermatita de scutece (diferită de cea prin iritaţie primară). Pe acest teren pot apărea infecţii oportuniste cu C. albicans, S. aureus etc.

Fig. 23.5 – Dermatită seboreică la un sugar în vârstă de 3 luni. Cruste seboreice la nivelul sprâncenelor, placarde eritematoase la nivelul toracelui.

Diagnosticul diferenţial se face cu: dermatita atopică (distribuţie caracteristică a leziunilor pe antebraţe şi gambe, screening RAST pentru anticorpi la albuş de ou şi lapte, titruri de IgE totale uşor crescute), psoriazisul neonatal, cu scabia şi histiocitoza X. Dermatita seboreică are o prevalenţă deosebit de ridicată la bolnavii de SIDA, dar atât distribuţia leziunilor, cât şi aspectul histologic diferă de forma convenţională.

Evoluţia se întinde pe săptămâni şi luni de zile cu remisiuni parţiale şi exacerbări. Rareori se poate complica cu o eritrodermie descuamativă.

Prognosticul este bun.

• **Eritrodermia descuamativă** (boala Leiner). Este o complicaţie a dermatitei seboreice a sugarului apărută prin confluenţa bruscă a leziunilor, cu extindere rapidă a eritemului descuamativ la nivelul întregii suprafeţe a pielii (eritroderma). Se însoţeşte de anemie, diaree, vărsături şi infecţii bacterie-

ie secundare, de obicei cu germeni gramnegativi, în cadrul unui tablou clinic de boală severă. Prognosticul este greu dacă nu se întreprind măsuri de terapie intensivă şi de tratament dermatologic adecvat. În formele familiale (rare) au fost comunicate ălterări ale funcţiilor leucocitare (chemotaxis) sau deficienţă a inhibitorului C4.

Tratamentul ambelor entităţi descrise mai sus constă în înlăturarea (de 2-3 ori pe săptămână) a crustelor scalpului cu acid salicilic 3-5% în ulei de olive sau într-o formă solubilă în apă, ulei de parafină, comprese cu ulei de olive, aplicarea de creme cu corticosteroizi cu acţiune slabă câteva zile, emoliente şi creme, şampoane uşoare pentru sugari. Intertrigo-ul va fi tratat cu loţiuni sicative (clioquinol în loţiune cu zinc, ulei cu zinc). În caz de candidiază se utilizează loţiuni sau creme cu nistatin sau amfotericină B. Leziunile zemuinde pot beneficia de badijonări cu violet de genţiană 0,1-0,25% şi de folosirea scutecelor de bumbac sau de muselină. Preparatele topice conţinând imidazol (creme, paste moi, loţiuni) pot fi, de asemenea, utile.

DERMATOZE VEZICULOBULOASE (prin alterarea coeziunii epidermice)

Eritemul multiform şi necroliza epidermică toxică

• **Eritemul multiform (EM)**[1] reprezintă în descrierea iniţială (von Hebra, 1860) o afecţiune exclusiv cutanată, caracterizată prin apariţia bruscă a unei erupţii papuloeritematoase polimorfe, unele leziuni căpătând în evoluţie aspectul de „semn de tras la ţintă", cercurile concentrice fiind, dinafară spre înăuntru, roşii, albe şi albăstrii (fig. 23.6). Ulterior au fost asociate şi leziuni bucale sub formă de ulceraţii superficiale prezente în 70% din cazuri, dar severe numai în 1% (Brice et al). Cei mai mulţi dintre bolnavi înregistrează 1-3 recurenţe anual.

• **Sindromul Stevens-Johnson (SSJ)** (1922) a fost descris ca un sindrom cutaneomucos acut cu debut brusc al leziunilor necrotice bucale şi manifestări oculare. Definit ulterior ca o necroză severă a 2 sau mai multe suprafeţe mucoase cu participarea obligatorie a mucoasei bucale, SSJ a fost asimilat

[1] Sinonim eritemul polimorf.

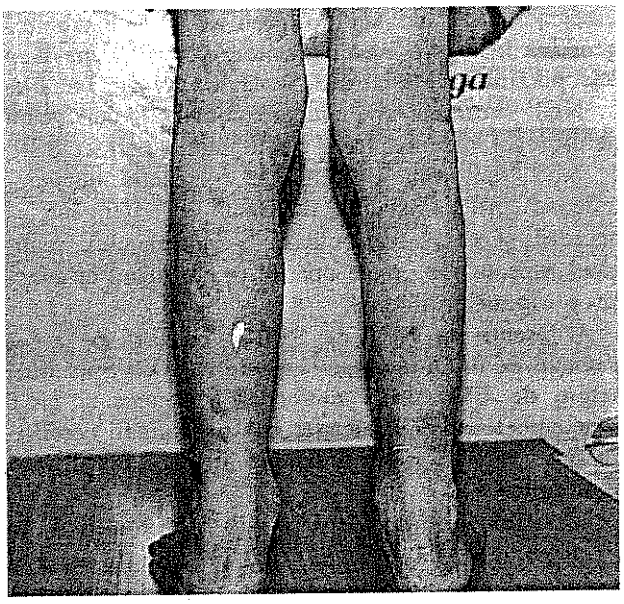


Fig. 23.6 – Eritem multiform. Erupţie maculopapuloeritematoasă polimorfă cu aspect de „semn de tras la ţintă", cercuri concentrice.

EM pe baza prezenţei leziunilor în semn de tras la ţintă, cu menţiunea că EM von Hebra ar reprezenta forma minoră, iar SSJ forma majoră a aceleiaşi boli. Totuşi, EM cu afectarea mucoaselor şi SSJ sunt afecţiuni clinice şi etiologice distincte.

• **Necroliza epidermică toxică (NET)** este considerată, de asemenea, o formă majoră a EM, indusă de medicamente, caracterizată prin prezenţa de bule gigante şi implicare cutanată difuză a tuturor straturilor, asociată cu afectarea extensivă a mucoaselor (Giroir, Ginsburg).

Etiologie: în absenţa unei definiţii certe, EM a fost asociat cu „sute" de etiologii. Se atrage atenţia că leziunile în semn de tras la ţintă sunt fixe şi posedă modificări epidermice în centrul acestora. Virtual, toţi pediatrii confundă EM cu urticaria gigantă (Weston). După 1989 s-a demonstrat că 70-80% din EM sunt precipitate de VHS (virus herpes simplex), glicoproteinele şi ADN-ul VHS fiind detectate în epiderm şi în centrul leziunilor caracteristice. Studii placebo-controlate au evidenţiat posibilitatea prevenţiei recurenţelor prin utilizarea continuă a tratamentului cu aciclovir.

Deşi a fost asociat cu Mycoplasma pneumoniae, studii epidemiologice demonstrează că, în cele mai multe cazuri, SSJ se corelează cu utilizarea unor

medicamente[1], existând o predispoziţie metabolică genetică la reacţii medicamentoase. Unii bolnavi cu SSJ prezintă acelaşi tip de leziuni cutanate întâlnite în NET (vezicule şi denudare cutanată), după cum pemfigusul paraneoplazic poate mima perfect SSJ.

NET (sindrom Lyell) este o reacţie cutaneomucoasă brutal instalată, dominată de eritem intens, necroză şi detaşarea buloasă a epidermului, realizând aspectul de „piele opărită", coexistând cu afectarea organelor interne.

Diferenţierea NET de SSJ se bazează pe argumentele de ordin cantitativ (tabelul 23.IX). Spre deosebire de EM forma minoră, EM major şi NET sunt ambele potenţial letale, rata mortalităţii corelându-se cu gradul şi profunzimea afectării epidermice şi dermice.

Cele mai frecvente complicaţii care contribuie la creşterea morbidităţii şi mortalităţii sunt: 1. depleţia volumului prin aport insuficient şi pierderi insensibile crescute; 2. hipoproteinemia (pierderea transdermică de plasmă); 3. complicaţii infecţioase (sepsis, ITU); 4. hemoragii gastrointestinale; 5. complicaţii oftalmologice (ulceraţii corneene, keratită uscată) cu tulburări de vedere permanente.

Tratamentul (tabelul 23.X) formelor severe de EM depinde de gradul afectării cutaneomucoase şi de severitatea toxicităţii sistemice. Măsurile „suportive" meticuloase şi „agresive" şi evitarea complicaţiilor iatrogene sunt considerate superioare oricărui tratament specific. Posibilii agenţi declanşatori (microbieni, medicamentoşi) vor fi cu promptitudine eliminaţi şi evitaţi ulterior. În formele severe de EM sunt esenţiale măsurile de îngrijire şi protecţie a tegumentelor: paturi speciale pentru a asigura distribuirea egală a greutăţii, în vederea evitării ulceraţiilor, spălarea zilnică pentru reducerea colonizării bacteriene şi examinarea de două ori pe zi a tegumentelor pentru depistarea celulitei şi a leziunilor infectate.

TABELUL 23.IX

TABLOU CLINIC COMPARATIV ÎNTRE ERITEMUL MULTIFORM, SINDROMUL STEVENS-JOHNSON ŞI NECROLIZA EPIDERMICĂ TOXICĂ (după Frisch şi Elias)

	EM - forma minoră	*EM - forma majoră (SSJ)*	*NET/EM*
Etiologie	VHS	Medicamente	Medicamente
Evoluţie	Acută, autolimitată; recurente	Acută, autolimitată; episodică	Acută, autolimitată; episodică
Prodrom	Absent sau moderat	Prezent	Prezent, sensibilitate cutanată
Erupţie	Diseminată, simetrică	Diseminată, confluentă	Morbiliformă; confluenţă până la eritem generalizat
Sediul de predilecţie	Extremităţi	Extremităţi, faţă	Faţă, trunchi
Leziuni cutanate	Fixe, leziuni în semn de tras la ţintă	Fixe, leziuni în semn de tras la ţintă	Macule, leziuni în semn de tras la ţintă nedistincte, eritem generalizat, detaşarea epidermei necrozate
Participarea mucoaselor	Absentă sau minimă	Proeminentă	Proeminentă
Histopatologie	Keratinocite în focare necrotice, edem moderat sau accentuat, infiltrat dermic mononuclear	Necroză keratinocitară întinsă, edem şi infiltrat mononuclear mai puţin pronunţat	Necroză keratinocitară extinsă, infiltrat mononuclear dermic slab sau absent
Afectarea organelor interne	Absentă	Ocazională	Nu este rară
Durată	1-3 săptămâni	2-4 săptămâni	3-6 săptămâni
Complicaţii	Nu	Rare (septicemie, pneumonie, complicaţii gastrointestinale, insuficienţă renală, insuficienţă cardiacă)	Frecvente (septicemie, pneumonie, gastrointestinale, hemoragice, insuficienţă renală, insuficienţă cardiacă)
Mortalitate	0%	5-15%	5-50%
Vindecare	Restitutio ad integrum	Sechele cauzate de cicatricele mucoase	Sechele cauzate de cicatrice mucoase frecvente

Veziculele şi bulele trebuie să rămână intacte, iar pe orice tip de leziune zemuindă trebuie aplicate comprese umede cu soluţie Burow (acetat de aluminiu).

[1] Antiinflamatorii nesteroidiene, anticonvulsivante, sulfamide, asocierea trimetoprim-sulfametoxazol.

TABELUL 23.X

PRINCIPII DE TRATAMENT ÎN SINDROMUL STEVENS-JOHNSON ŞI NECROLIZA EPIDERMICĂ TOXICĂ (Fritsch şi Elias, modificat)

1. Tratamentul în **secţii de arşi** este dezirabil în cazurile cele mai grave şi este în general obligatoriu.
2. Tratamentul trebuie **individualizat** în funcţie de etiologie, tip, stadiu evolutiv şi de prezenţa şi tipul complicaţiilor.
3. **Corticoterapia** nu trebuie instituită de rutină în EM major, ci numai în situaţii speciale şi cu precauţii deosebite. Poate fi justificată în stadiile foarte precoce ale EM tip SSJ indus de medicamente şi NET. Sunt necesare doze relativ mari (4 mg/kg/zi i.v. metilprednisolon) timp de 5 zile sau mai puţin, dacă boala nu mai progresează.
4. Tratamentul trebuie focalizat pe detectarea precoce şi prevenirea complicaţiilor fatale, cum ar fi infecţiile catastrofale. Tratamentul profilactic cu antibiotice ar trebui instituit chiar de la început, înainte ca semnele de infecţie să devină manifeste (culturi din leziunile cutanate şi mucoase, din sânge şi spută).
5. Monitorizări: hematocrit, gaze sanguine, balanţa lichidelor, electroliţilor şi proteinelor; linie pentru presiunea venoasă centrală.
6. Tratament de susţinere („suportiv"): îngrijiri respiratorii (aspirarea secreţiilor, drenaj postural), măsuri preventive oftalmologice (unguente oftalmice, toaleta conjunctivală etc.).
7. Debridarea zonelor necrozate necesită temporizare până la încetarea perioadei de stare a bolii.

Alte măsuri de îngrijire: debridarea tuturor zonelor necrotice, aplicarea de creme cu nitrat de argint la nivelul plăgilor deschise şi adânci. Bolnavii cu afectare cutanată foarte întinsă şi leziuni severe ar trebui transferaţi în secţii pentru arşi, în care se utilizează pansamente biologice (culturi autologe şi keratinocite). Aspirarea blândă a secreţiilor orale şi nazale şi toaleta bucală cu apă oxigenată reprezintă măsuri utile pentru calmarea durerilor.

Pe durata febrei se vor repeta zilnic urocultura şi hemocultura, comparându-le cu cele de referinţă recoltate la internare (va fi evitată cateterizarea vezicii urinare).

Consultul oftalmologic este obligatoriu la toţi bolnavii cu afectare oculară. Instilaţia largă de ser fiziologic este preferabilă instilaţiilor cu topice antibacteriene sau cu corticosteroizi.

Menţinerea volemiei (monitorizarea AV, a pulsului, timpul de reumplere capilară, debitul urinar) este esenţială, lichidele necesitând înlocuire „agresivă" fie pe cale enterală (când este posibil), fie parenterală. Alimentaţia orală trebuie tatonată continuu şi suplimentată pe sonda nazogastrică (dacă leziunile orale sunt dureroase) sau prin nutriţie parenterală. La nevoie vor fi administrate: masă eritrocitară, plasmă, albumină umană.

Antibioticele cu spectru larg (pentru germeni grampozitivi şi gramnegativi) vor fi introduse pe baza rezultatelor culturilor sau în caz de suspiciune clinică.

Corticosteroizii rămân controversaţi în tratamentul EM în absenţa unor studii clinice controlate. Studii retrospective demonstrează că aceştia nu ameliorează evoluţia bolii, ci, din contră, pot să o înrăutăţească.

Sindromul pielii opărite stafilococice (boala Ritter)

Este determinat de o exotoxină circulantă epidermolitică produsă de S. aureus. Leziunile cutanate exfoliate rezultă din clivajul intraepidermic realizat de toxină.

Clinic, debutul este brusc, cu apariţia unui eritem generalizat urmat în 24 ore de o erupţie buloasă cu exfolierea unor întinse suprafeţe cutanate în primele 48 ore. Semnul Nikolsky este pozitiv. Apare la nounăscuţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi 30 zile. Leziunile interesează de obicei extremitatea cefalică, gâtul, fesele, regiunea inghinală, axilele şi abdomenul, periombilical.

Histopatologic, apar cavităţi goale în stratul subcornos, fără necroză sau inflamaţie.

Diagnosticul diferenţial se face cu sindromul şocului toxic stafilococic (rareori prezent la nou-născut) şi cu necroliza epidermică toxică (NET), de asemenea excepţional întâlnită la nou-născut. Mastocitoza cutanată difuză prezintă mastocite în exces la biopsia cutanată, iar evoluţia sub forma unor episoade recurente nu se întâlneşte în sindromul pielii opărite. Culturile din nazofaringe, rect şi vezicule pot evidenţia S. aureus.

Sindromul Lyell este o necroliză epidermică acută descrisă la copilul mare şi adult. Deşi este aproape întotdeauna de origine medicamentoasă, etiologia stafilococică este posibilă în unele cazuri (sindromul Lyell stafilococic).

Tratamentul constă în administrarea de *antibiotice antistafilococice* eficiente şi *corectarea promptă a balanţei hidroelectrolitice* prin perfuzii „agresive" cu lichide şi electroliţi, ca în arsurile severe.

Izolarea este obligatorie pentru a preveni izbucniri epidemice în secţiile de nou-născuţi.

Evoluţia şi prognosticul depind de recunoaşterea precoce a bolii, altminteri potenţialul letal al acesteia fiind remarcabil.

Boala buloasă cronică a copilăriei

Este cea mai frecventă afecţiune buloasă la această vârstă. Apare în cazuri sporadice, cel mai frecvent în prima decadă de viaţă, între 18 luni şi 8 ½ ani. Evoluţia se caracterizează prin remisiuni spontane cu hiperpigmentaţie, dar fără cicatrice şi exacerbări, pe durata a 2 până la 4 ani.

Tabloul clinic este marcat de prezenţa de vezicule şi bule moderat pruriginoase, situate predominant pe fese, coapse, zona genitală şi perioral. Bulele pot fi de mari dimensiuni, în tensiune, cu conţinut clar sau hemoragic, tegumentele înconjurătoare putând fi normale sau eritematoase. Uneori leziunile pot avea aspectul unor placarde „în rozetă", cu centrul indemn şi margini inelare alcătuite din vezicule şi bule, cu elemente noi în jurul celor vechi realizând imaginea de „grămezi de bijuterii". Nu există afectarea mucoaselor şi nici leziuni herpetiforme. Aspectul clinic creează dificultăţi de diagnostic, cea mai frecventă confuzie fiind făcută cu impetigo-ul bulos.

Histopatologic, veziculele sunt situate subepidermic. Diferenţierea de alte leziuni similare se face prin studii de imunofluorescenţă ale fragmentului biopsiat, care demonstrează prezenţa depozitelor liniare de IgA în zona membranei bazale ce delimitează bulele. Se crede că aceste depozite conduc la activarea complementului şi la influxul de celule inflamatorii responsabile de apariţia leziunilor cutanate.

În multe cazuri apare HLA-B8 pozitiv, fără asocierea cu boala celiacă.

Tratamentul se bazează în primul rând pe administrarea de *dapsone*[1] în doză de 2 mg/kg/zi (până la maximum 400 mg/zi) sub supravegherea G6PD, hemogramei, testelor hepatice şi renale.

Sulfapiridina poate fi eficace (în special dacă este precedată de corticoterapie), în doză de 100-200 mg/kg/zi, divizată în 4 prize (până la doza maximă de 4 g/zi). Se recomandă aceleaşi precauţii ca şi la utilizarea dapsonei. În caz de eşec cu cele două medicamente se poate recurge la corticoterapie.

Epidermoliza buloasă

Reuneşte un grup de 5 până la 16 boli „mecanobuloase" ereditare (tabelul 23.XI) în care bulele, veziculele şi eroziunile apar după traumatisme minore. Formele obişnuite sunt autozomal dominante, în timp ce formele debilitante şi/sau letale sunt autozomal recesive. Au fost descrise şi forme cu transmitere X-linkată.

Forma autozomal dominantă a epidermolizei buloase simple necicatrizante, deşi are o evoluţie mai uşoară decât alte tipuri, poate fi severă la nou-născut. Evoluţia este favorabilă, dar leziunile se exacerbează la contactul cu apa caldă.

Cea mai severă formă de epidermoliză buloasă este cea recesivă (distrofică), cu manifestări prezente la naştere, interesând cu timpul întreaga suprafaţă a

TABELUL 23.XI

PRINCIPALELE TIPURI DE EPIDERMOLIZĂ BULOASĂ

	Tipul	*Modul de transmitere (genom)*	*Caracteristici clinice*
Necicatrizante	I. Epidermoliza buloasă generalizată necicatrizantă	Autozomal dominant [12q(K5); 17q(K14)]	Prezenţa la naştere, cu posibilă afectare a mucoaselor; deşi poate fi generalizată, cele mai frecvente leziuni apar la nivelul mâinilor şi picioarelor
	Epidermoliza buloasă localizată (Weber-Cockayne) (E.b. recurentă a mâinilor şi picioarelor)	Autozomal dominant	Debut obişnuit în primii 2 ani de viaţă; leziunile se limitează la mâini şi picioare. Poate fi confundată cu veziculele apărute prin fricţiune
	II. Epidermoliza buloasă joncţională (boala Herlitz)	Autozomal recesiv	Prezenţa la naştere sau imediat după, progresează; severitate variabilă. Ulcere granulomatoase periorale întinse, pierderea unghiilor, dinţi displazici. Complicaţii: infecţii, oprirea creşterii, anemie
Cicatrizante	III. Epidermoliza buloasă cicatrizantă (distrofică) dominantă	Autozomal dominant (3p)	Leziuni hiperkeratozice după dispariţia veziculelor; cicatrice hipertrofice; pierderea unghiilor; severitate variabilă
	Epidermoliza buloasă distrofică recesivă	Autozomal recesiv (3p)	Debut la naştere, cicatrizări progresive şi deformări; participare bucală; stenoze esofagiene; pierderea unghiilor; contracturi articulare; mâini şi picioare cu aspect de mănuşă cu un singur deget

[1] Dapsona – chimioterapic de sinteză din grupul sulfonelor.

tegumentelor; bulele sunt induse de traumatisme minore.

Prognosticul este grav, chiar în condiţiile celor mai bune îngrijiri. Infecţiile secundare, anemia, retardul creşterii, amiloidaza şi cancerul de piele sunt cele mai frecvente complicaţii. Există genotipuri cu ameliorare la pubertate şi forme cu durată medie de viaţă normală.

Tratamentul constă în îngrijirea atentă a tegumentelor pentru a preveni frecarea, menţinerea unei igiene riguroase, tratamentul infecţiilor secundare şi anemiei şi asigurarea unei nutriţii adecvate. În forma distrofică recesivă, difenilhidantoina s-a dovedit utilă.

Sfatul genetic şi diagnosticul prenatal pot ajuta părinţii în prevenirea apariţiei cazurilor noi.

DERMATOZE PAPULODESCUAMATIVE (prin alterarea cineticii şi diferenţierii celulare)

Psoriazisul

Este o boală genetică cu debut posibil în copilărie, vârstă la care prevalenţa este evaluată la 3/100000 copii. Gena responsabilă este situată pe cromozomul 6p lângă genele TNFα, TGFβ, HLA-C şi HLA-B. Se apreciază că 20% din cazuri debutează înaintea vârstei de 12 ani, iar 35% înainte de 20 ani. Traumatismele reprezintă factorul declanşator la persoanele susceptibile.

Diagnosticul pozitiv este stabilit pe baza leziunilor de psoriazis considerate caracteristice: papule, maculopapule sau placarde pe un fond eritematos, nepruriginoase, acoperite de scuame argintii. Distribuţia acestora este simetrică, placardele ocupând de obicei genunchii şi coatele, zone expuse unor traumatisme repetate. Scuamele se dezvoltă în straturi, înlăturarea lor provocând sângerări punctiforme (semnul Auspitz). Frecvent se întâlneşte fenomenul izomorfic (Koebner), care constă în apariţia unui rash la nivelul zonelor supuse acţiunii unor agenţi fizici, termici sau mecanici. La examinarea scalpului apar scuame groase şi aderente. Unghiile, afectate în 15% din cazuri, în număr variabil, de la 2-4 până la 20, prezintă „desene" punctiforme, „ciupituri", sunt decolorate şi sfărâmicioase (onicoliză). Palmele şi plantele pot fi la rândul lor descuamate şi fisurate. Alţi factori implicaţi în apariţia psoriazisului sunt: toxinele eritrogene ale streptococului beta-hemolitic grup A (psoriazisul gutat), arsurile solare, erupţiile medicamentoase şi infecţiile virale.

Histopatologic: hiperplazia epidermică şi inflamaţia cu neutrofile în epiderm şi limfocite în derm.

Forme clinice: *psoriazisul vulgar* (66% din cazuri) cuprinde întinse placarde la nivelul coatelor şi genunchilor, leziuni ale scalpului şi conductelor auditive externe, pliuri fesiere roze, fără descuamaţie (din cauza umidităţii locale crescute), leziuni la nivelul organelor genitale şi unghiilor.

Psoriazisul gutat (32%) apare sub forma unor discrete papule descuamative la 10-21 zile după o infecţie faringiană sau perianală cu streptococ.

Psoriazisul pustulos (1%) poate fi asociat la sugari cu leziuni ale oaselor lungi, iar cel *artropatic* (1%) afectează fie marile articulaţii (ca în artrita juvenilă) cu F.R. negativ, fie de tip spondilită anchilopoietică.

Tratamentul formelor uşoare cu extindere limitată se poate rezuma la medicaţia topică: corticosteroizii cu acţiune moderată sau intensă (fluorinaţi), aplicaţi de 2 ori pe zi timp de 3-4 săptămâni (fluocinolon acetonid, clobetazol propionat, betametazonă dipropionat etc.), *gudronul* de cărbune (Tar), *antralină topică, calcitriol* (cremă cu vitamina D_3) şi *UV, UVA, UVB*[1].

Tratamentul general în psoriazis include administrarea de retinoizi, metotrexat (psoriazisul artropatic), ciclosporină şi fotochimioterapie (psoraleni + UVA + metotrexat) în formele severe.

Ihtioze

Constituie un grup de afecţiuni caracterizate prin aspectul descuamativ-solzos foarte evident şi prin uscăciunea generalizată a tegumentelor.

Există următoarele forme: autozomal dominantă (ihtioza vulgară), forma X-linkată recesivă şi forma autozomal recesivă.

Ihtioza vulgară este cea mai frecventă variantă de ihtioză (1 la 250 persoane!). Apare de obicei după 3 luni de viaţă. Transmiterea este autozomal dominantă. În multe cazuri boala este confundată cu der-

[1] UV – raze ultraviolete (290-400 nm).
UVA – raze ultraviolete cu lungime de undă lungă (320-400 nm).
UVB – raze ultraviolete cu lungime de undă 290-320 nm.

matita atopică. Localizarea de elecţie se întâlneşte pe suprafeţele de extensie, mai frecvent pe faţa posterioară a trunchiului decât pe abdomen. Keratoza foliculară este obişnuită pe feţele de extensie ale braţelor şi membrelor inferioare. Boala involuează odată cu vârsta. Vremea călduroasă o influenţează favorabil. Histopatologic există hiperkeratoză cu diminuarea sau absenţa stratului granular. Tratamentul include hidratare locală, urmată de aplicarea de emoliente conţinând acid salicilic sau acid lactic. Soluţia apoasă de propilenglicol 40-60%, sub un înveliş ocluziv de celofan aplicată în cursul nopţii, diminuează descuamarea.

Ihtioza X-linkată recesivă reprezintă cea mai comună formă de ihtioză în primele 3 luni de viaţă (1/6 000 băieţi). La naştere bolnavul poate prezenta o dermatită coloidiană. Descuamarea generalizată începe adesea în prima săptămână de viaţă. La copii descuamarea interesează în special scalpul, faţa şi gâtul, pe când la adult abdomenul, membrele inferioare şi fosele poplitee (palmele şi plantele nu sunt respectate). La examenul cu lampa cu fantă se observă opacităţi corneene profunde, caracteristice.

Ihtioza autozomal recesivă, prezentă de la naştere, are prognosticul cel mai sever, conducând frecvent la deces prin septicemii sau prin tulburări electrolitice în primele luni de viaţă. Sunt descrise două subtipuri:

1. *Ihtioza lamelară* (collodion baby) cu scuame lamelare răspândite pe toată suprafaţa tegumentelor. Se discută despre o ihtioză lamelară clasică şi despre eritrodermia ihtioziformă congenitală nonbuloasă.

2. *Ihtioza buloasă* cu vezicule şi eritem, scuame brune grăsoase la nivelul zonelor de flexie, palmelor şi plantelor, cu respectarea feţei. „Fătul arlechin" (piele îngroşată, keratinoasă, fisurată) este o formă extremă de boală, cu evoluţie rapid fatală.

ANOMALII MELANOCITARE

Tulburări de pigmentaţie

Sunt rezultatul distribuţiei anormale a pigmentului sau a unei alterări a funcţiei melanocitelor. Se pot descrie forme localizate şi difuze. Cauzele sunt multiple: genetice, nutriţionale (kwashiorkor), endocrine (boală Addison congenitală). Pot produce, de asemenea, modificări de coloraţie a pielii: absorbţia de metale grele (plumb, bismut), ingestia unor precursori de vitamina A (din morcov), erorile metabolice congenitale (ocronoza), fototerapia (sindromul sugarului „bronzat" din hiperbilirubinemie). Tulburări ale melanogenezei pot fi întâlnite într-o serie de boli, cu hiperpigmentaţie (Peutz-Jeghers, Albright, neurofibromatoză, nevii pigmentari, urticaria pigmentară, lentiginoza generalizată ereditară, incontinentia pigmenti etc.) sau cu hipopigmentaţie (scleroza tuberoasă, ataxia-telangiectazia, boala Chédiak-Higashi, sindromul Waardenburg, vitiligo, albinismul, hipomelanoza Ito, pitiriazis alba, pitiriazis verzicolor etc.).

• **Petele mongoliene**, de dimensiuni variabile, situate de obicei în regiunea lombosacrată sau la nivelul feselor, au o culoare albastru-brună şi sunt imprecis delimitate. Sunt prezente la naştere şi dispar de obicei în prima copilărie.

Histologic se observă în dermul mijlociu melanocite grupate în ariile afectate.

• **Incontinentia pigmenti** este o dermatoză cu transmitere autozomal dominantă X-linkată. În 50% din cazuri ea este rezultatul unei mutaţii genice noi. Gena mutantă este letală pentru fătul de sex masculin, aşa încât boala este întâlnită în 97% din cazuri la fete.

Manifestările cutanate evoluează în trei stadii distincte, dar nu toate sunt prezente la toţi bolnavii afectaţi.

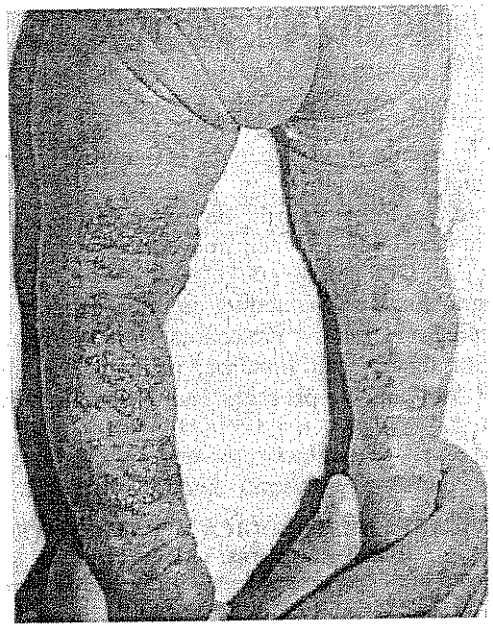
În stadiul I (veziculos), care durează de la naştere până la 3 săptămâni, apar numeroase vezicule dispuse în benzi liniare pe membre şi trunchi (fig. 23.7).

Stadiul II (hiperkeratozic-verucos) durează până la vârsta de 6 săptămâni, leziunile caracteristice fiind situate în special pe extremităţi, într-o dispunere de asemenea liniară (fig. 23.8).

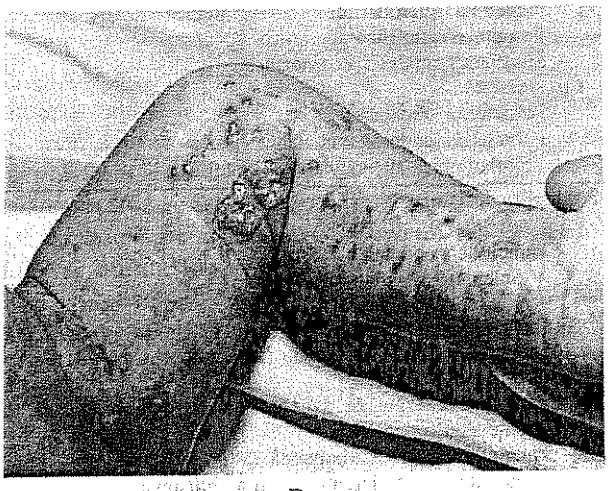
În stadiul III (pigmentar) apar leziuni hiperpigmentare care formează benzi sau spirale dispuse predominant pe trunchi, în timp ce leziunile precoce interesează mai ales extremităţile. Anomaliile pigmentare durează convenţional de la 12 până la 26 săptămâni. Stadiile se pot suprapune, coexistând astfel leziuni din stadii diferite.

În 80% din cazuri, sugarii afectaţi prezintă manifestări asociate la nivelul ochilor (risc de cecitate în 20% din cazuri), dinţilor (întârzierea erupţiei, anodonţie parţială), sistemului nervos central (retard mental, convulsii, paralizii spastice, microcefalie, hidrocefalie, ataxie cerebeloasă, atrofie corticală şi surditate congenitală, în 30% cazuri) şi scheletului.

În stadiul veziculos se constată eozinofilie sanguină pană la 65%, iar în vezicule sunt de asemenea



A



B

Fig. 23.7 – A şi B: Incontinentia pigmenti, stadiul I, vezicuos. Numeroase vezicule dispuse în benzi liniare. Sugar în vârstă de o lună.

prezente eozinofile. Eozinofilia dispare după vârsta de 4-5 luni.

Histologic, în stadiul veziculos există edem epidermic şi eozinofile în interiorul veziculelor. În stadiul II, hiperplazie epidermică, hiperkeratoză, iar în stadiul terminal, degenerescenţă a celulelor bazale epidermice şi melanină în melanofagele dermului superior. Leziunile pigmentare dispar către a treia decadă de viaţă.

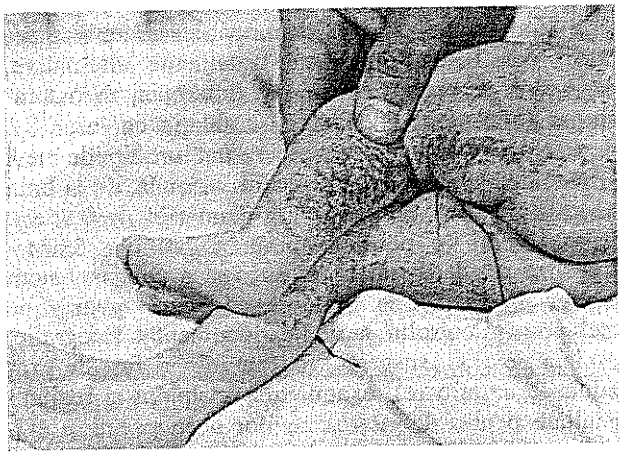


Fig. 23.8 – Incontinentia pigmenti, stadiile liniare II-III. Leziuni hiperkeratozice verucoase-pigmentare. Leziunile sunt situate predominant la nivelul membrelor inferioare. (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

Diagnosticul diferenţial este impus de confuzia din primele stadii ale bolii cu impetigo bulos, herpesul simplex şi mastocitoza. Dispunerea liniară a leziunilor sugerează obligatoriu acest sindrom neurocutanat.

Tratamentul în stadiile precoce vizează evitarea infecţiilor secundare ale leziunilor. Sfatul genetic este util. Durata de viaţă este normală în absenţa afectărilor severe ale SNC sau ale altor organe vitale.

Nevi melanocitari şi displazici

• **Nevii melanocitari congenitali** (nevii nevocelulari) sunt clasificaţi în două grupe: a) nevi congenitali mici (diametru sub 1,5 cm); b) nevi congenitali mari (cu diametrul peste 1,5 cm) şi nevi giganţi (peste 20 cm), mult mai rari. Nevii congenitali apar la 1% din toţi nou-născuţii şi sunt alcătuiţi din melanocite. Incidenţa melanomului malign la purtătorii de nevi melanocitari este diferit apreciată în literatură, de la 3% la 15% (vezi şi capitolul 14). Este necesară o evaluare sistematică şi repetată a tuturor nevilor congenitali la fiecare 6 luni, cu documentare fotografică.

Tratamentul chirurgical vizează nevii congenitali mici, cu excizie totală atunci când sediul acestora o permite. În cazul nevilor congenitali mari (giganţi), se indică biopsia sau excizia parţială dacă apar modificări de culoare (hiper- sau hipopigmen-

taţie), inflamaţie, atrofie, adenopatii satelite şi ulceraţii. Vor fi contraindicate tratamente alternative, cum ar fi electrocauterizarea, crioterapia, dermabraziunea, cauterizarea chimică şi ablaţia cu laser.

• **Nevii displazici** (atipici) sunt un tip de nevi nevocelulari dobândiţi, de culoare variabilă, de la brun deschis, la brun întunecat, cu diametrul de 0,5 cm. Apar rareori în perioada prepubertară, dar importanţa lor rezidă în riscul de apariţie a unui melanom malign în special în familiile cu istoric pozitiv de melanom. Controlul periodic documentat fotografic, excizia nevilor „suspecţi" (cu modificări faţă de examinările anterioare), examinarea scalpului şi regiunii genitale pentru depistarea nevilor necunoscuţi şi evitarea expunerii la soare sau protecţia cu creme ecranatoare sunt măsuri profilactice obligatorii.

Melanomul malign[1]

Înregistrează o tendinţă de creştere a incidenţei, dar rămâne o tumoră rară în comparaţie cu alte malignităţi cutanate. Cea mai importantă sursă a melanomului malign la copil este reprezentată de nevii congenitali, care cresc riscul de două ori şi jumătate faţă de cei care nu prezintă astfel de leziuni. Sediile de elecţie se află la nivelul extremităţilor, incluzând unghiile, palmele şi plantele. Nevii displazici favorizează de asemenea apariţia unor cazuri de melanom malign. Recunoaşterea precoce şi stabilirea diagnosticului sunt esenţiale. Apariţia unor zone nodulare sau a unei creşteri rapide a unui nev congenital de mari dimensiuni sau schimbarea caracteristicilor sale (prurit, inflamaţie) impune alertă maximă cu necesitatea efectuării biopsiei.

Tratamentul presupune excizia chirurgicală a întregului nev dacă melanomul se află în faza de creştere radială şi ocupă numai dermul papilar (melanom cu risc zero). Dacă tumora este considerabil mai profundă de 1 mm se practică de asemenea excizia totală. În perspectivă sunt promiţătoare terapii noi, incluzând interferonii, interleukinele, vaccinurile şi medicaţia citostatică.

Tamoxifenul introdus în tratamentul melanomului malign a înregistrat rezultate optimiste, iar protocoalele de terapie combinată cu *cisplatin*, *dacarbazină (DTIC)* şi *nitrozuree (Carmustine)* sunt utile încă, atât în formele fără, cât şi în cele cu diseminare.

[1] Vezi şi capitolul 14, „Melanomul malign".

AFECŢIUNI ALE ŢESUTULUI SUBCUTANAT (paniculite)

Paniculitele reprezintă un grup de boli care au în comun existenţa unui focar de inflamaţie în ţesutul subcutanat (panniculus).

Clinic, în toate tipurile de paniculite există noduli eritematoşi sau violacei, frecvent dispuşi pe membre, cu sau fără apariţia de ulceraţii.

Diagnosticul de paniculită implică biopsia cutanată obligatorie pentru precizarea tipului histologic: paniculita septală sau lobulară, primară septală sau primară lobulară cu prezenţa sau absenţa vasculitei (tabelul 23.XII).

TABELUL 23.XII

CLASIFICAREA HISTOLOGICĂ A PANICULITELOR
(Bondi şi Lazarus, modificat)

Paniculite septale
Fără vasculită
– Eritemul nodos[1]
– Paniculita sclerodermică
– Fasciita eozinofilică[2]
– Sindromul mialgiei eozinofilice
Cu vasculită
– Poliarterita nodoasă[2]
– Poliarterita nodoasă cutanată
– Tromboflebita superficială migratorie
Paniculite lobulare
Fără vasculită
– Paniculite neonatale[1]
• Sclerema neo-natorum
• Necroza grăsimii subcutanate
– Paniculita postcorticoterapie[1]
– Paniculite din boli sistemice (LES, sarcoidoză, limfoame, leucemii, infecţii etc.)
– Paniculite cauzate de agenţi fizici (frig, traumatisme, substanţe chimice etc.)
– Paniculita lobulară idiopatică (Weber-Christian)
– Paniculita din deficienţa de alfa-antitripsină
– Paniculita citofagică histiocitară[1]
Cu vasculită
– Vasculita nodulară (erythema induratum Bazin)

[1] Aceste paniculite sunt prezentate pe larg în text.
[2] Vezi capitolul 15.

Paniculite neonatale

Sunt reprezentate de scleremul neonatal şi necroza grăsimii subcutanate. Ambele entităţi se întâlnesc numai în perioada neonatală din cauza susceptibilităţii la frig a nou-născutului. (Nou-născuţii au un

raport crescut între suprafaţa şi greutatea corporală iar grăsimea lor subcutanată are de asemenea un raport crescut între grăsimile saturate şi nesaturate, cu puncte de topire şi de solidificare mai ridicate).

Scleremul neonatal (SNN) apare de regulă la nou-născuţii cu boli subiacente severe, adesea fatale (s-a propus o ipotetică deficienţă enzimatică pentru a explica profunda alterare a raportului dintre acizii graşi saturaţi şi nesaturaţi). Necroza grăsimii subcutanate (NGS) apare la nou-născuţi la termen cu o stare bună de sănătate, rareori fiind în corelaţie cu hipotermia din chirurgia cardiovasculară.

Tablou clinic: SNN apare în primele zile de viaţă sub forma unei indurări progresive cu extensie rapidă a tegumentelor, începând cu fesele şi coapsele, simetric, putând cuprinde eventual întreaga grăsime subcutanată. Pielea este îngroşată şi ceroasă, iar la palpare dură şi rece.

În NGS leziunile sunt localizate sub forma unor noduli fermi eritematoşi sau violacei, apăruţi în primele săptămâni de viaţă la nivelul obrajilor, spatelui, feselor, braţelor şi coapselor. În primele zile pot apărea noi leziuni, în timp ce primele se pot contopi în placarde. Evoluţia se caracterizează prin resorbţia spontană a nodulilor şi placardelor, cu cicatrizare discretă sau absentă. Rareori apare calcificarea acestora în asociere, în unele cazuri, cu o severă hipercalcemie. Nou-născuţii afectaţi nu prezintă alte semne de boală pe durata NGS, având un aspect altminteri normal.

Histopatologic: în SNN: paniculită lobulară fără necroza grăsimii, cu un redus grad de inflamaţie. În lobulii de grăsime se observă lipocite mărite, conţinând nişte despicături aciforme dispuse radial care, din punct de vedere histochimic, reprezintă fostele sedii ale cristalelor de trigliceride dizolvate pe parcursul prelucrării histologice normale.

În NGS există o inflamaţie granulomatoasă caracteristică alcătuită din limfocite, celule epitelioide şi celule gigante. Despicături aciforme se observă atât în lipocite, cât şi în celulele gigante.

Prognosticul este întunecat în SNN, decesul apărând în cazurile în care evoluţia durează câteva săptămâni. Pot fi recuperate rarele cazuri în care boala subiacentă este depistată prompt şi rapid tratată.

NGS are un prognostic bun, vindecarea spontană a leziunilor permiţând evitarea oricăror intervenţii terapeutice.

Paniculita lobulară postcortizonică

A fost descrisă numai la copii şi este excepţional de rară. Apare la 1 până la 13 zile după sevrajul cortizonic sub forma unor noduli cutanaţi, la bolnavi care au primit doze mari de steroizi pentru scurte perioade de timp (sindrom nefrotic, leucemie, encefalopatie hepatică). Leziunile apar în zonele cu cea mai mare acumulare de grăsimi pe durata corticoterapiei, lezarea lipocitelor fiind determinată de rapida înlocuire a lipidelor după sevraj. Modificările dispar prompt dacă se reintroduce corticoterapia. Nu se asociază cu semnele sistemice cunoscute ale sevrajului cortizonic.

Tablou clinic: nodulii apar pe obraji, braţe şi trunchi şi au dimensiuni cuprinse între 1 şi 4 cm. În general sunt asimptomatici, rareori pruriginoşi.

Histopatologic, aspectul leziunilor este similar cu cele din NGS a nou-născutului.

Tratamentul nu este necesar în formele uşoare, care se remit de obicei spontan. Dacă erupţia este severă, devine obligatorie reinstituirea corticoterapiei până la dispariţia leziunilor, cu un sevraj lent ulterior. Au fost comunicate cazuri fatale asociate cu necroza grăsimii intestinale.

Eritemul nodos

Este o paniculită caracterizată prin dezvoltarea unor noduli de 2-3 cm (extreme: 1-10 cm) diametru, proeminenţi, dureroşi, roşii, calzi, lucioşi, de formă ovalară, simetrici, dispuşi de obicei pe gambe şi pe coapse, fese şi extremităţile superioare (fig. 23.9). Erupţia poate fi precedată sau însoţită de febră, alterarea stării generale şi artralgii. La examenul radiologic se poate constata adenopatie traheobronşică. Leziunile cutanate au o progresiune caracteristică. Astfel, după o perioadă de câteva zile, devin protuberante şi capătă o nuanţă violacee. După 1-2 săptămâni induraţia descreşte şi păleşte, rămânând cu o echimoză întinsă care lasă pete brune reziduale. Apariţia sub vârsta de 6 ani este neobişnuită. Sexul feminin este mai afectat.

Etiologie: eritemul nodos (EN) este un mod de reacţie comun la o serie variată de stimuli (tabelul 23.XIII).

Histopatologic, EN este o paniculită septală fără vasculită. Iniţial apare un infiltrat cu neutrofile, edem,

Fig. 23.9 – Eritem nodos.

hemoragie septală şi mici rozete de histiocite şi limfocite frecvent dispuse radial în jurul unor venule sau septuri conjunctive. Tardiv, predomină un infiltrat de tip mononuclear şi histiocitele gigante. Niciodată nu apar leziuni de vasculită leucocitoclazică sau de necroză a grăsimii subcutanate.

Examene de laborator: reactanţii de fază acută au fost găsiţi pozitivi, în special VSH semnificativ crescută. Exsudatul faringian pozitiv şi ASLO crescut demonstrează etiologia streptococică. În funcţie de zona geografică, investigaţiile etiologice pot fi extinse, dar, de regulă, virajul tuberculinic, radiografia pulmonară, investigaţiile pentru fungi (IDR la histoplasmină, coccidioidină), virusuri, titruri pentru Yersinia etc. orientează diagnosticul în peste 50% din cazuri.

Tratament: EN este o boală autolimitată, de regulă într-un interval de 2-3 săptămâni, leziunile cutanate putându-se remite spontan în 3-6 săptămâni fără sechele. Atunci când se identifică o boală subiacentă sau un alt agent cauzal (medicamente) se poate institui un tratament specific. În mod obişnuit se administrează aspirină sau alte antiinflamatorii nesteroidiene (ibuprofen, naproxen). Corticoterapia sistemică trebuie rezervată numai unor cazuri severe, putând fi nocivă atunci când nu sunt excluse cauze infecţioase subiacente. Iodura de potasiu pe cale generală şi heparina local sunt eficiente la adulţi dar, ca şi colchicina şi dapsona, nu sunt recomandate la copii.

TABELUL 23.XIII

ETIOLOGIA ERITEMULUI NODOS
(după Bondi şi Lazarus, modificat)

Sarcoidoza	**EN induse de medicamente**
Infecţii streptococice	Sulfamide
(SBHA)	Bromuri
Tuberculoza	Contraceptive orale
Alte infecţii bacteriene	
Yersinia enterocolitica	**Boala inflamatorie**
Mycoplasma pneumoniae	**cronică a intestinului**
Lepra	Colita ulceroasă
Leptospiroza	Boala Crohn
Tularemia	
Infecţii fungice	**Boli neoplazice**
Coccidioidomicoza	Limfoamele
Blastomicoza	Leucemia
Histoplasmoza	Terapia postiradiere
Dermatofiţi	
Infecţii cu virusuri şi Chlamydia	**Sindromul Behçet**
Paravaccinia	**LES**
Mononucleoza infecţioasă	
Limfogranulomatoza venerianã	
Boala zgârieturii de pisică	
Psittacoza	
Hepatita B	

DERMATITE DE ETIOLOGIE NECUNOSCUTĂ

Pitiriasis rosea

Este o afecţiune inflamatorie de cauză necunoscută, caracterizată de apariţia unor placarde de mari dimensiuni (până la câţiva cm), circulare sau ovale, de culoare roz sau brun deschisă, pruriginoase, situate la nivelul trunchiului. În acest stadiu boala poate fi confundată cu tinea corporis sau cu eczema localizată. Ulterior apar nenumărate leziuni mai mici (sub 2 cm în diametru), ovale, descuamative şi papule

ocalizate iniţial pe trunchi care, privite de la o dis-nţă de 1-2 m, au aspectul unor ramuri de pin, rin dispunerea lor simetrică în jurul liniilor de ten-une cutanată normale. Durata erupţiei este prelun-ită adesea peste o lună, uneori 2-3 luni.

Diagnosticul diferenţial la adolescenţi se face bligatoriu cu erupţia de sifilis secundar prin efec-uarea VDRL.

Tratamentul constă în controlul simptomatic al ruritului cu antihistaminice (difenhidramină, hidro-izină) şi emoliente simple conţinând mentol şi fenol. Evoluţia bolii nu pare însă influenţată de nici un atament topic sau sistemic.

ichen planus

Este caracterizat printr-o erupţie pronunţat pru-ginoasă, localizată sau generalizată. Leziunile ca-acteristice, situate la nivelul pliurilor şi pe faţa exten-oare a antebraţelor, sunt reprezentate de papule cu ârful aplatizat, poligonale, purpurii sau violacee, are în evoluţie confluează în placarde. Examinarea eziunilor cu lupa decelează fine linii albe (striiuri Vickham), care pot fi observate de asemenea şi la ivelul leziunilor asimptomatice situate în cavitatea ucală. Durata leziunilor atinge 8-18 luni. Deoarece eziuni similare pot fi induse şi de unele medica-ente cu administrare sistemică, istoricul bolii va onsemna toate tratamentele de acest gen din ulti-ele 1-2 săptămâni.

Tratamentul implică antihistaminice cu adminis-are orală (difenhidramină, hidroxizină) pentru calma-ea pruritului şi aplicarea de unguente cu cortico-teroizi cu acţiune medie, de 2-4 ori pe zi. Cortico-erapia sistemică (prednison, 1 mg/kg/zi) în doză uni-ă zilnică este indicată în cazurile cu prurit rebel.

ATOLOGIA CUTANATĂ INDUSĂ DE RADIAŢIA OLARĂ (fotomedicina)

Studiază interacţiunea dintre radiaţia vizibilă şi cea ltravioletă (UV) şi ţesuturile corpului uman. Sursa ajoră a acestor radiaţii care interacţionează cu ielea este lumina solară. Radiaţia solară care atinge ământul este divizată în trei tipuri, în funcţie de ungimea de undă: ultravioletă (290-400 nm); vizibi-ă (400-760 nm) şi infraroşie (760-1800 nm).

În timp ce lumina vizibilă este rareori implicată în procesele de fotosensibilitate, radiaţia ultravioletă este responsabilă de marea majoritate a patologiei cu-tanate de tip acut (arsurile solare şi reacţiile foto-toxice) sau cronic (cancerul de piele şi îmbătrânirea pielii). Deşi creşterea incidenţei cancerului de piele este cauzată de mai mulţi factori, radiaţia ultravioletă este în primul rând incriminată. Societatea moder-nă este mai expusă la UV, din cauza unor tendinţe care includ popularizarea vieţii în aer liber, a pielii bronzate, mirajul litoralului, reducerea stratului de ozon. Ultravioletele B (290-320 nm) provoacă arsuri-le, cancerul cutanat şi îmbătrânirea pielii, iar UVA (320-400 nm) contribuie la fotosensibilitate şi la îm-bătrânirea pielii, accentuează eritemul şi cresc riscul carcinogenetic al UVB. Ultravioletele C (200-290 nm) sunt adsorbite de stratul atmosferic superior, dar re-ducerea păturii de ozon ar putea schimba situaţia în viitor.

Proprietăţile optice ale ţesuturilor determină pro-funzimea atinsă de radiaţiile menţionate. Anumiţi fo-toni sunt absorbiţi de moleculele din ţesuturi. Nu-mai această radiaţie absorbită poate iniţia răspunsuri biologice.

Acest proces evoluează în cinci stadii: 1. absorb-ţia radiaţiei de către molecule din piele (ADN, pro-teine, porfirine), care devin „cromofori"; 2. molecu-lele cu înaltă încărcătură energetică, aflate într-o stare de excitaţie, sunt transformate prin modificări chimice în „fotoproduşi"; 3. fotoproduşii iniţiază pro-cese biochimice complexe (fluxuri ionice, refaceri enzimatice, iniţierea replicării ADN etc.); 4. efectele celulare produse de răspunsurile biochimice (prolife-rarea, mutageneza, pierderea unor markeri celulari de suprafaţă, toxicitatea); 5. efectele fotobiologice evi-dente clinic (eritem, îmbătrânire cutanată, hiperpla-zie, inducţie tumorală etc.).

Se apreciază că două treimi din doza de ultra-violete primită de-a lungul întregii vieţi se înregis-trează până la vârsta de 18 ani. Din cauza expunerii la soare pe timpul verii, copiii primesc anual de trei ori mai multe UVB decât adulţii. Arsurile solare dureroase şi veziculoase din copilărie şi adolescenţă cresc de peste două ori riscul apariţiei unui mela-nom malign. Factorii de risc intrinseci (pielea „sen-sibilă" care nu se bronzează, ochii de culoare des-chisă, părul blond, nevii multipli, tendinţa la pistrui) cresc susceptibilitatea copilului la efectele negative ale expunerii la soare.

Măsurile de prevenire includ limitarea activităţi-lor în aer liber între orele 10^{00} şi 14^{00}, când radia-

ţia solară este cea mai intensă. Aceasta presupune o reconsiderare a acţiunilor recreative din taberele de copii. Adăpostirea sub umbrelă sau „la umbră" pe plajă este considerată periculoasă pentru piele, deoarece lumina reflectată de nisip şi de apă ajunge oricum la copil. Protecţia prin ecrane solare topice, chimice sau fizice, care blochează radiaţiile UV este larg utilizată.

Ecranarea chimică previne arsurile prin absorbţia UVB în special şi esterii PABA, cinamaţii, benzofenonele sau combinaţiile între acestea.

Ecranarea fizică se bazează pe reflectarea UV şi a radiaţiei vizibile de dioxidul de titan şi oxidul de zinc. Copiii în vârsta de 6 luni sau mai mari ar trebui să fie protejaţi prin ecranarea cu substanţe impermeabile rezistente 80 minute în apă. Ele vor fi reînnoite din două în două ore. Substanţele chimice pot fi însă iritante pentru ochi şi de aceea ecranarea cu dioxid de titan micronizat este preferabilă pentru protecţia feţei la sugari şi copiii mici. Sugarii ar trebui să fie feriţi complet de expunerea la lumina solară. Îmbrăcămintea de bumbac creşte protecţia faţă de radiaţia solară, recomandându-se mâneci lungi, pantaloni şi şepci cu vizor.

Fotodermatoze

Cuprind bolile în care fotosensibilitatea nu apare fără expunerea la soare. Cel mai frecvent exemplu este reprezentat de **erupţia polimorfă la lumină (EPL)**, care constă în apariţia de papule, macule eritematoase, placarde, vezicule sau leziuni eczematoase la nivelul suprafeţelor expuse la soare, după 1 până la 72 ore. Erupţia este pruriginoasă şi poate dura zile şi săptămâni. Apare la 10% din populaţie în special sub vârsta de 30 ani şi poate fi provocată de radiaţiile din spectrul vizibil, UVA şi UVB.

Poate fi prevenită cu ajutorul unei îmbrăcăminţi adecvate şi prin aplicarea de topice ecranante cu spectru larg. Curativ, corticoterapia sistemică şi antimalaricele, deşi eficace, au restricţii de utilizare pe termen lung sau în cure repetate din cauza reacţiilor adverse cunoscute.

Xeroderma pigmentosum este o dermatoză cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată prin fotosensibilitate foarte accentuată, debut precoce (la naştere), cu hipersensibilitate la razele solare şi fotofobie.

Clinic, apar hiper- şi depigmentări cutanate, leziuni precanceroase şi carcinoame ale zonelor expuse la soare, tumori ale conjunctivei, corneei şi pleoapelor.

Patogenic, este invocat defectul enzimatic de replicare a ADN indus de UVB.

Diagnosticul trebuie stabilit cât mai precoce (in utero) pentru a permite protecţia contra UV atât a tegumentelor, cât şi a ochilor (ochelari speciali absorbanţi ai UV, purtaţi permanent).

Tratamentul leziunilor precanceroase (keratoze actinice) cu azot lichid, 5-fluorouracil topic şi/sau cu retinoizi sistemici (acidul 13-cis-retinoic) poate stopa evoluţia acestora. Tumorile şi/sau leziunile precanceroase vor fi biopsiate şi excizate cât mai precoce posibil.

Hydroa vacciniformă, sindromul Bloom (boală autozomal recesivă, cu rupturi şi rearanjamente cromozomice, caracterizată dermatologic prin eritem telangiectatic, după expunerea la soare), **sindromul Rothmund-Thomson** (fotosensibilitate oculocutanată ereditară), **pelagra** (fotodermatoză cauzată de deficitul de niacină, similară cu ingestia de izoniazidă) şi **porfiriile** (porfiria eritropoietică) sunt cele mai importante entităţi incluse în grupul fotodermatozelor.

Fotosensibilitatea indusă de medicamente şi de alte substanţe chimice

Reacţia clasică de fotosensibilitate este iniţiată de cele mai multe ori direct de medicamentul sau substanţa incriminată. Majoritatea acestora au o masă moleculară între 300 şi 500 g/mol şi toate absorb radiaţia fie în spectrul vizibil, fie în cel ultraviolet, de regulă UVA. Există însă şi căi indirecte, trei fiind cele mai cunoscute: 1. apariţia manifestărilor cutanate în urma producţiei hepatice de porfirine în cadrul bolii hepatice provocate de ingestia unei substanţe chimice (hexaclorobenzen); 2. leziunile pelagroide asociate cu tratamentul tuberculostatic cu izoniazidă (competiţie între medicament şi nicotinamidă); 3. LE indus de ingestia de hidralazină sau procainamidă, medicamente care participă la reacţii imunologice asociate cu alterarea ADN.

Există două mecanisme majore de mediere a fotosensibilităţii induse de medicamente, *fototoxicitatea* şi *fotoalergia*, ambele iniţiate de absorbţia fotonilor

specifici ai energiei din spectrul ultraviolet sau din cel vizibil.

Răspunsul fototoxic se caracterizează prin eritem intens, frecvent edematos şi reprezintă o reacţie de iritaţie primară asociată cu senzaţia de arsură. Agenţii fototoxici provoacă încă de la prima expunere un răspuns advers la 100% din populaţie după o curbă corelată cu doza.

Fotoalergia are o morfologie diferită, de tip veziculos sau eczematos. Ea nu apare de la prima expunere şi afectează numai un mic procentaj dintre indivizii expuşi, fiind necesare concentraţii mai mici de substanţă decât pentru răspunsul fototoxic.

Manifestările cutanate interesează numai suprafeţele expuse la lumină (faţa, gâtul, „V"-ul cervical), feţele extensoare ale antebraţelor şi faţa dorsală a mâinilor, cu respectarea regiunii submentoniere).

Agenţii fototoxici sunt extractele de gudron de cărbune (antracen, pireni, fenantren, fluoroantren în spectrul UVA, adiţional fiind incluse acridina şi benzopirina); tetraciclinele (doxiciclina în spectrul UVA); amiodarona (fototoxicitate în 50% din cazuri urmată de hiperpigmentaţie); antiinflamatoriile nesteroidiene (benoxaprofen, naproxen, piroxicam); fenotiazine (clorpromazina); 8-metoxipsoralenul (efectul fototoxic este utilizat în psoriazis pentru inhibiţia creşterii ţesuturilor) etc.

Mediatorii fototoxici sunt histamina, proteazele, prostaglandinele şi complementul.

Fotoalergia este o reacţie de tip hipersensibilitate întârziată. Lumina este esenţială pentru formarea fotoantigenului (complex haptenă-proteină). După apariţia acestuia, derularea mecanismului de apariţie respectă regulile din dermatita de contact alergică „convenţională".

Alte fotodermatoze, cum ar fi urticaria solară, erupţia polimorfă la lumină şi LE, deşi au sau pot avea o componenţă imunologică, nu sunt incluse în această categorie.

Dermatita de contact fotoalergică la chinidină (spectrul UVA) este o reacţie atipică, cu aspect de lichen plan pe o bază eritematoasă.

Diagnosticul pozitiv, bazat pe anamneza şi examenul clinic, este completat prin testul „Photopatch"[1] cu ajutorul căruia se identifică substanţa inductoare a fotoalergiei.

Diagnosticul diferenţial al fotosensibilităţii induse de droguri (termenul include pe lângă medicamente şi alte substanţe chimice) poate fi făcut separat pentru fototoxicitate şi fotoalergie, cu toate că există numeroase suprapuneri. Reacţia fototoxică sugerează un puternic eritem solar şi poate fi confundată cu LES, dermatomiozita şi porfiria eritropoietică dar circumstanţele etiologice (anamneza) şi testele de laborator elimină aceste entităţi. Fotoalergia cu aspect eritematoveziculos poate fi confundată cu dermatita de contact obişnuită, cu dermatita atopică, erupţia polimorfă la lumină etc. Anamneza şi testul „Photopatch" sunt edificatoare.

Tratamentul constă în evitarea medicamentelor şi substanţelor inductoare recunoscute sau a surselor de lumină, măsuri care remit rapid leziunile în câteva zile sau săptămâni. În fazele precoce ale vindecării sunt foarte utile cremele care conţin fotoabsorbanţi de UVB şi UVA sau blocanţi fotonici (dioxidul de titan) şi îmbrăcămintea adecvată. În faza cronică se aplică steroizi topici, emoliente şi medicamente antipruriginoase. Corticoterapia sistemică de scurtă durată este indicată numai în cazurile severe.

Fototerapia în pediatrie

Fototerapia în pediatrie (tratamente dermatologice cu radiaţii ionizante) are o aplicabilitate relativ limitată.

Hiperbilirubinemia neonatală: fototerapia este eficientă în tratamentul hiperbilirubinemiei, în special la nou-născuţii prematuri[1]. Ea a redus astfel numărul de cazuri în care era indicată exsanguinotransfuzia. Ritmul reducerii nivelului bilirubinemiei este proporţional cu intensitatea luminii. În acest scop au fost propuse sisteme de fototerapie de înaltă intensitate, dar în lipsa lor tuburile fluorescente cu lumină albastră sau albă sunt cele mai utilizate.

Mecanismele de acţiune sunt fotooxidarea bilirubinei şi creşterea excreţiei biliare. Cele mai eficiente lungimi de undă sunt cele cuprinse între 400 şi 520 nm. Fototerapia are un efect fiziologic imediat, demonstrat de hiperpigmentarea bilei şi de creşterea pronunţată a bilirubinei neconjugate în bilă încă din primele minute după începerea expunerii. Bilirubina

[1] Plasturele se aplică în duplicat în regiunea dorsolombară, unul dintre sedii fiind iradiat cu UVA, fie din lumină solară, fie dintr-o sursă artificială, după aplicarea substanţei suspectate într-o concentraţie de 1-5% într-un excipient petrolat. Citirea se face la 48-96 ore.

[1] Vezi şi capitolul 7.

suferă o izomerizare *cis-trans* şi o izomerizare structurală. Excreţia lumirubinei, un izomer structural, pare să concentreze cel mai mult pigment eliminat, deoarece în forma izomerizată bilirubina nu mai necesită conjugare enzimatică pentru eliminare.

Efectele secundare sunt: rash tranzitoriu, eliminare de scaune verzi, „sindromul sugarului bronzat" (la sugarii cu bilirubinemie conjugată crescută în cadrul unor boli hepatice), tahipnee, creşterea pierderilor insensibile de apă etc. A mai fost incriminată alterarea relaţiei mamă-copil prin acoperirea ochilor pe durata fototerapiei într-o perioadă foarte critică a dezvoltării funcţiei vizuale.

Psoriazisul a beneficiat în principal de fototerapia cu UV artificială, singură sau în asociere cu adjuvante topice, dar dozimetria şi radiometria UV sunt destul de vag descrise în literatură („până la apariţia eritemului pe zonele indemne"). Fotochimioterapia cu psoralen oral pare a fi deschis o nouă etapă în utilizarea metodei (UVB în combinaţie cu PUVA[1], metotrexat şi retinoizi).

Pruritul din urticaria cronică şi urticaria fizică (solară, la frig, colinergică, dermografism), pruritul din insuficienţa renală cronică, dermatite eczematoase (dermatita atopică), pitiriazis rosea şi acnee par de asemenea să beneficieze de fototerapia cu UVB.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BONDI E.E., LAZARUS S.G.: Disorder of Subcutaneous Tissue (Panniculitis). In T.B. Fitzpatrick (ed.): Dermatology in general medicine, ed. a 4-a. p. 1338-1340.

CASALE B.Th.: Urticaria and Angioedema. In F.A. Oski (ed.): Principles and Practice of Pediatrics. Lippincott, 1990, p. 208-211.

ELLIS F.E.: Urticaria. In: Gellis and Kagan's Current Pediatric Therapy, ed. a 15-a. W.B. Saunders, 1996, p. 517-518.

FRITSCH O.P., ELIAS M.P.: Erythema Multiforme and Toxic Epidermal Necrolysis. In T.B. Fitzpatrick (ed.): Dermatology in general medicine, ed. a 4-a. p. 585-599.

GEORMĂNEANU M., IAGĂRU N.: Boli de piele. In: Pediatrie. Edit. Didactică şi Pedagogică Bucureşti, 1978, p. 120-139.

GIROIR P.B., GINSBURG CH.M.: Erythema multiforme. In: Gellis and Kagan's Current Ped. Therapy, ed. a 15-a. W.B. Saunders, 1996, p. 519-520.

GUZZO CYNTHIA: Atopic dermatitis. In: Gellis and Kagan's, Current Pediatric Therapy, ed. a 15-a. W.B. Saunders, 1996, p. 516-517.

HARBER C.L: Abnormal responses to ultraviolet radiation: drug-induced photosensitivity. In T.B. Fitzpatrick (ed.): Dermatology in general medicine, ed. a 4-a. p. 1677-1686.

HIRSCHMANN V.J., FEINGOLD D.S.: Staphylococcal and Streptococcal Skin or Soft Tissue Infections. In Gorbach, Bartlett and Blacklow (eds.): Infectious diseases, ed. a 2-a. W.B. Saunders, 1998, p. 1265-1267.

HONIG J.P: Erythema nodosum. In: Gellis and Kagan's, Current Pediatric Therapy, ed. a 15-a. 1996. p. 519.

JOHNSON L.B.Jr.: Nevi and nevoid tumors. In: Gellis and Kagan's Current Pediatric Therapy, ed. a 15-a. W.B. Saunders, 1996, p. 535-538.

LEUNG Y.M.D., RHODES R.A., GEHA S.R., SCHNEIDER L., RING J: Atopic Dermatitis (Atopic eczema). In T.B. Fitzpatrick (ed.): Dermatology in general medicine, ed. a 4-a. 1996, p. 1543-1560.

MORLEY N.W.: Atopic Dermatitis. In Forfar J.O. and Arneil G.C. (eds.): Textbook of Pediatrics, 1978.

MOSS M.E.: Atopic Dermatitis. Pediatr. Clin. North Am. 1978: 225-228.

MOSS B.: Poxviruses. In Gorbach, Bartlett and Blacklow (eds.): Infectious diseases, ed. a 2-a. W.B. Saunders, 1998, p. 2113-2117.

PAUL S.B., LARKÖ O., SWAMBECK G., PARRISH J.A.: Therapeutic Photomedicine: Phototherapy. In T.B. Fitzpatrick (ed.): Dermatology in general medicine, ed. a 4-a. p. 1717-1725.

RACHELEFSKY S.G., JACOBS H.A.: Atopic dermatitis. In: Allergic Diseases. W.B. Saunders, 1980, p.410-430.

ROSENTHAL R.Jr.: Fungal infections of the Skin. In Gorbach, Bartlett, Blacklow (eds.): Infectious diseases, ed. a 2-a. W.B. Saunders, 1998, p. 1276-1295.

ROTHMAN F.K., BERNHARD J.D.: Warts. In Gorbach, Bartlett and Balcklow (eds.): Infectious diseases, ed. a 2-a. W.B. Saunders, 1998.

SHAPIRO G.G.: Urticaria and Angioedema. In: Allergic Diseases. W.B. Saunders, 1980, p. 440-446.

SOTER A.N.: Urticaria and Angioedema. In T.B. Fitzpatrick (ed.): Dermatology in general medicine, ed. a 4-a. 1996, p. 1483-1490.

TUNNESSEN W.W.Jr.: Pediatric Dermatology. In F.A. Osky (ed.): Principles and practice of Pediatrics. p. 825-875.

YAMAMOTO K.: Urinary Esterase Activity of Patients with Atopic Dermatitis and Effects of t-AMCHA on it. Med. Probl. Paediatr. Vol. XX. Karger, Basel, 1978, p. 69-72.

YAMAMOTO K. şi colab.: HLA Antigens in Atopic Diseases. Med. Probl. Paediatr. Vol. XX. Karger, Basel, 1978.

VULCAN P.: Micozele cutanate. Med. Modernă 1996; 3(1): 8-11.

VULCAN P: Candidozele. Med. Modernă 1996; 3(1): 619-621.

WARREN BIERMAN C., PEARLMAN S.D.: Allergic Diseases of Infancy. In: Childhood and Adolescence. W.B. Saunders, 1980.

WESTON L.W.: Skin. In Kampe, Silver, O'Brien and Fulginiti (eds.): Current Pediatric Diagnostic and Treatment, ed. a 9-a. 1987.

WESTON L.W., A.T. LANE: Neonatal Dermatology. In T.B. Fitzpatick (ed.): Dermatology in general medicine, ed. a 4-a. 1996.

*** Consensul Naţional privind utilizarea dermatocorticoizilor Simpozionul "România–Dermatologia 2000" (Sinaia, Nov. 1996).

[1] PUVA: psoralen + UVA.

Capitolul 24

BOLI INFECŢIOASE ŞI PARAZITARE

TUBERCULOZA COPILULUI

Ioan Gherghina, Dumitru Matei, Mirela Iuşan

Omenirea s-a confruntat cu tuberculoza încă din antichitate, după cum o dovedesc studiile făcute pe mumiile egiptene din anul 2400 î.Hr. care au descoperit leziuni caracteristice tuberculozei pe fragmente de coloană vertebrală.

Termenul de *phtisis*, boală consumptivă, caşectizantă, a apărut pentru prima dată la greci. Hipocrate, în anul 460 î.Hr., a considerat ftizia ca fiind cea mai răspândită boală în epoca respectivă.

Descrierea anatomopatologică a bolii datează din secolul al XVII-lea. În 1882, Robert Koch a descoperit agentul etiologic al bolii, Mycobacterium tuberculosis (bK). Vilhem Konrad von Röntgen a descoperit în 1895 radiaţia care îi poartă numele şi care a avut şi are un rol important pentru diagnostic.

În 1943, Selman A. Waksman a descoperit streptomicina, agent terapeutic eficient şi astăzi împotriva M. tuberculosis, care a deschis epoca chimioterapiei tuberculozei (TBC).

În epoca modernă, în ţările industrializate incidenţa TBC a înregistrat un declin semnificativ între anii 1700 şi 1940, înaintea apariţiei medicamentelor anti-TBC. S-a atribuit această scădere a frecvenţei cazurilor de TBC îmbunătăţirii stării de nutriţie şi de viaţă în general, ventilării mai bune a locuinţelor şi a locurilor de muncă, pasteurizării laptelui şi izolării în sanatorii a cazurilor de tuberculoză cu înaltă contagiozitate. În S.U.A., între anii 1953 şi 1983, incidenţa anuală a TBC a scăzut cu 8% pe an, pentru ca între anii 1985 şi 1992 să crească cu 20%, iar în rândul copiilor cu 40% între anii 1987 şi 1993. Creşteri similare s-au înregistrat şi în alte ţări dezvoltate. Recrudescenţa TBC în aceste ţări s-a explicat prin epidemia cu HIV, creşterea imigrării din zone în care TBC evoluează endemic, creşterea şomajului şi a consumului de droguri, sărăcia şi, foarte important, scăderea eficienţei infrastructurii de sănătate publică destinată controlului tuberculozei în rândul populaţiei cu risc crescut pentru boală.

În zilele noastre, la sfârşit de mileniu II, tuberculoza este una dintre cele mai prevalente boli infecţioase, având o contribuţie considerabilă la morbiditatea şi mortalitatea din întreaga lume.

Se estimează că aproximativ o treime din populaţia globului este infectată cu Mycobacterium tuberculosis şi că un număr de 7-8 milioane cazuri noi de TBC sunt înregistrate în fiecare an. Tuberculoza este şi cea mai ucigătoare dintre toate bolile infecţioase, înregistrându-se 2-3 milioane de decese anual. Astfel, cumulativ, între anii 1990-1999 au fost înregistrate în total 88 milioane de cazuri noi de tuberculoză şi 30 milioane de decese prin această boală. Dintre acestea, 1,3 milioane cazuri noi şi 450 000 decese s-au înregistrat anual la copii.

Frecvenţa cea mai mare a bolii s-a înregistrat în Asia şi Africa, urmate de America de Sud şi Europa de Est. În Europa de Est s-au înregistrat în ultima decadă circa 2 milioane cazuri noi de tuberculoză. Cele mai puţine cazuri în această perioadă s-au înregistrat în Australia şi în Noua Zeelandă, cu 30 000 cazuri înregistrate, şi America de Nord, cu 320 000 cazuri noi.

Incidenţa tuberculozei a crescut constant în ultima decadă în întreaga lume. Date recente de la CDC[1] (aprilie 1999) anunţă, totuşi, că frecvenţa TBC a început să scadă în S.U.A. – ca urmare a mobilizării cu succes a resurselor principale de luptă împotriva TBC.

---

[1] CDC – Center of Diseases Control, Atlanta, Georgia.

Un alt aspect negativ este însă faptul că se raportează tot mai multe persoane bolnave cu TBC multirezistentă la chimioterapia specifică, care sunt extrem de greu de tratat şi care contribuie la răspândirea bolii.

Infecţia cu HIV are încă un rol deosebit de modest la creşterea incidenţei TBC în lume, după datele OMS 4,3% în 1990, 8,4% în 1995 şi se apreciază că va fi 13,9% în anul 2000. Aceste cifre se estimează că sunt în evidentă creştere odată cu extinderea pandemiei de infecţie cu HIV.

În România, evoluţia indicatorilor epidemiologici ai TBC înregistrează cele mai ridicate valori din Europa, cu 250 bolnavi la 100 000 locuitori.

Din 1985, numărul copiilor cu TBC a crescut de 3 ori. Această situaţie poate fi considerată că exprimă şi un eşec al aplicării programelor Ministerului Sănătăţii cu privire la tratamentul şi dispensarizarea TBC în România, pe fondul recesiunii economice înregistrate în ultima decadă.

Etiologie. Tuberculoza pulmonară umană este determinată de 3 agenţi etiologici: Mycobacterium (M.) tuberculosis (descoperit de R. Koch), M. bovis şi M. africanum, care face parte din ordinul Actinomycetae, familia Mycobacteriacee. Alte mycobacterii (considerate nontuberculoase – NTM) rareori determină boala pulmonară la copiii imunocompetenţi. Cel mai frecvent, NTM determină la copii limfadenopatia cervicală. Mai puţin obişnuit, NTM poate determina osteomielită, infecţii cutanate, otită medie şi boală pulmonară. Mai recent s-au descris şi infecţii diseminate cu NTM apărute mai ales la copii cu deficienţe congenitale sau dobândite ale imunităţii specifice mediate celular, cum este cazul copiilor cu SIDA.

Bacilii tuberculoşi sunt nesporulaţi, imobili, uşor încurbaţi, cu dimensiuni de 2-4 milimicroni în lungime; sunt aerobi, slab grampozitivi, cresc pe medii sintetice care conţin glicerol ca sursă de carbon şi săruri de amoniu ca sursă de azot. Asemenea medii considerate selective pentru cultura bK sunt mediul Löwenstein-Jensen (solid) şi mediul Youmans (lichid). Aceste mycobacteriacee cresc cel mai bine la o temperatură de 36-41°C şi au particularitatea comună de a fi acido- şi alcoolo-rezistente – de unde derivă capacitatea de a forma complexe stabile cu anumiţi coloranţi, cum ar fi cristal-violet, carbofuxina etc., care rezistă la decolorare cu etanol sau acizi. Peretele celular bogat în lipide explică rezistenţa lor la acţiunea bactericidă a anticorpilor şi complementului.

Mycobacterium tuberculosis are o morfologie particulară a coloniilor care produc niacină, dar nu şi pigment, reduc nitratul şi produc catalaze. Mycobacteriaceele cresc lent, timpul lor de generaţie fiind de 12-24 ore. Izolarea de la bolnavi pe mediile selective se obţine în mod obişnuit după 3-6 săptămâni, iar testarea sensibilităţii la tuberculostatice mai necesită încă 4 săptămâni. Utilizarea unor medii lichide selective – ca, de exemplu, sistemul radiometric BACTEC, poate realiza o creştere detectabilă a coloniilor 1-3 săptămâni, iar susceptibilitatea la medicamente să se obţină în 3-5 săptămâni.

Identificarea M. tuberculosis la bolnavi poate fi realizată în câteva ore prin reacţia în lanţ a polimerazei (PCR), iar argumente în favoarea existenţei infecţiei cu bK se pot obţine la fel de rapid prin teste bazate pe ELISA.

Este recunoscută rezistenţa bK în afara organismului. În praful din locuinţe rezistă până la 60 zile, iar în produsele patologice eliminate de bolnavi până la 4-5 luni. Această persistenţă a bK în mediul extern este favorizată de lipsa de igienă, slaba circulaţie a aerului din încăperi, nepătrunderea luminii solare reflectate, dar mai ales directă în locuinţe.

Expunerea la lumina solară face să dispară bK în circa 2 ore, iar din produsele biologice în 3-4 zile. Dezinfecţia unei încăperi cu lampa emiţătoare de raze ultraviolete o sterilizează în circa 30 minute.

Epidemiologie. Epidemiologia tuberculozei este influenţată de 2 factori majori:

– primul factor este expunerea la o sursă de infecţie;

– al doilea factor este susceptibilitatea de a face boala după ce infecţia s-a produs.

Calea de transmitere a bK de la sursa de infecţie la receptor, respectiv persoana infectată, depinde de natura sursei de infecţie.

Sursa de infecţie cea mai importantă este reprezentată de bolnavul adult de tuberculoză pulmonară, eliminator de bK în mediul înconjurător. Riscul transmiterii de către bolnavul de tuberculoză pulmonară a bK creşte când acesta are infiltrat extensiv sau cavitar în lobul superior, are tuse frecventă şi spută abundentă. După începerea tratamentului eficient, cei mai mulţi bolnavi nu mai elimină

bK în mediul înconjurător în câteva zile până la 2 săptămâni; unii pacienţi rămân însă contagioşi mai multe săptămâni, iar cei cu multirezistenţă la chimioterapia specifică rămân în permanenţă sursă de infecţie până se reuşeşte sterilizarea lor.

Produsele patologice sau de excreţie infectate cu bK ajunse în contact cu o persoană receptivă reprezintă o modalitate mai rară de transmitere a bolii.

Copiii cu tuberculoză infectează excepţional alţi copii sau adulţi. bK sunt prezenţi în secreţiile endobronşice ale copiilor cu tuberculoză, dar la ei tusea şi mai ales expectoraţia cel mai adesea lipsesc.

Vacile bolnave de tuberculoză sunt surse importante de infecţie tuberculoasă cu M. bovis în anumite zone ale lumii, inclusiv la noi în ţară.

Vaccinul BCG care conţine bK insuficient atenuaţi (care, pe lângă proprietăţile imunogene îşi mai păstrează şi pe cele patogene) poate reprezenta extrem de rar o sursă iatrogenă de infecţie tuberculoasă.

Calea de transmitere variază în funcţie de sursa de infecţie. Bolnavul eliminator de bK transmite cel mai frecvent infecţia la receptorul sănătos pe cale aerogenă cu ajutorul picăturilor infectante, care au dimensiunile de 10 μm în diametru şi care pot ajunge până la alveole. Această cale de transmitere este favorizată de tuse, strănut sau acele împrejurări care-l fac pe bolnavul de tuberculoză să-şi intensifice mişcările respiratorii. Această cale de transmitere, prin contact direct de la om la om, ca şi din produsele patologice eliminate în mediu şi care, prin deshidratare, permite bK să se integreze în praful „menajer", este favorizată de spaţiile închise, neaerisite, în care există o slabă circulaţie a aerului.

Acelaşi rol favorizant al transmiterii infecţiei la copii îl au aglomerările din şcoli, centre de îngrijire a copiilor, procesiuni, autobuze.

Când sursa de infecţie este o vacă bolnavă, M. bovis este transmis la receptorul sănătos prin laptele şi produsele lactate insuficient sterilizate.

Vaccinarea cu BCG incomplet atenuat a determinat, este drept rar, adevărate „epidemii" iatrogene de TBC la nou-născuţii şi copiii astfel vaccinaţi. Ultimul accident de acest fel a fost înregistrat în Kazahstan, în anul 1998, şi victime au fost 133 copii.

Populaţia receptivă este reprezentată de persoanele neinfectate cu bK. Pentru a face tuberculoză după infecţie, la aceştia trebuie să acţioneze cel de-al doilea factor major, respectiv alterarea sistemului imun specific celular. Se disting în consecinţă persoane cu risc pentru infecţia cu bK şi persoane cu risc pentru a face boala dintre cei infectaţi.

Persoane cu risc pentru infecţia tuberculoasă sunt: persoane care se află sau provin din ţări sau zone cu incidenţă crescută a tuberculozei, persoane care provin din familii sărace sau care nu au o locuinţă stabilă; cei care utilizează droguri cu administrare i.v., personalul care îngrijeşte pacienţi cu tuberculoză, copiii în contact cu adulţii expuşi de a contracta tuberculoză. Dintre aceştia, odată infectaţi, există o categorie cu risc mai mare de a face chiar tuberculoza-boală, şi anume: coinfecţia cu HIV, vârstele extreme cu un risc deosebit pentru copiii sub 3 ani şi mai ales pentru sugari – la care infecţia cu bK înseamnă în marea majoritate a cazurilor şi existenţa bolii sau iminenţa acesteia; tratamente imunosupresive, cancer, boli renale în stadiul final, diabet, malnutriţie severă, intervenţii chirurgicale pe tractul gastrointestinal superior; cei care utilizează droguri i.v. sunt expuşi de a face şi boala mai frecvent decât cei infectaţi care nu utilizează droguri. Rezultă că grupul de populaţie care prezintă risc crescut de a prezenta tuberculoza-boală include atât persoanele cu risc crescut de expunere la infecţie, cât şi pe cei cu risc crescut de a face boala activă.

La adulţi, boala predomină la bărbaţi (până la 2/3 din cazuri). La copii există o frecvenţă uşor mai crescută la sexul feminin.

În general, în grupul de populaţii defavorizate tuberculoza este mai frecventă la adulţii tineri şi la copiii sub 5 ani. Grupul de vârstă între 5 şi 14 ani are cea mai scăzută rată a infecţiei cu bK în toate categoriile de populaţie, motiv pentru care este numit şi „vârsta favorizată".

Istoricul natural al infecţiei tuberculoase este ilustrat în fig. 24.1. Un individ susceptibil se infectează cel mai frecvent pe cale respiratorie atunci când este în contact cu o persoană bolnavă ce prezintă de obicei o tuberculoză pulmonară netratată. Imediat intră în joc o serie de mecanisme de apărare nonimunologice, respectiv: mecanismele de filtrare din căile respiratorii superioare, clearance-ul mucociliar al germenilor şi uciderea microorganismelor ajunse în alveole de către macrofage. Aceasta explică de ce, chiar după un contact strâns cu o persoană infectată, numai aproximativ 30% dintre

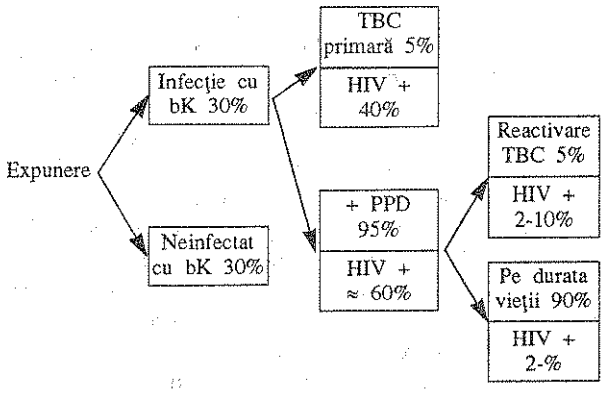


Fig. 24.1 – Istoricul natural al infecţiei tuberculoase.

contacţii acesteia dobândesc infecţia, care poate fi dovedită prin IDR la PPD ce devine pozitivă. După infecţia iniţială, germenii ajung în alveole, unde se produce replicarea intracelulară a bK, urmată de diseminarea acestuia pe cale limfatică şi hematogenă.

În majoritatea cazurilor infecţia este asimptomatică. La o mică parte dintre cei infectaţi, infecţia iniţială poate progresa spre forme clinice-active de boală într-un interval de până la 2 ani, realizând ceea ce a fost numită tuberculoza pulmonară primitivă. Factorii de risc pentru evoluţia spre tuberculoză primară sunt: imunodepresia (în special infecţia cu HIV etc.), vârstele extreme, dar mai ales copiii sub 3 ani şi în special vârsta de sugar, infecţia masivă cu un număr mare de bK. Pentru majoritatea persoanelor infectate însă, infecţia tuberculoasă rămâne latentă pentru mai mulţi ani din punct de vedere clinic şi biologic. Reactivarea tuberculozei survine după mai mulţi ani de la infecţia iniţială la o proporţie mai mică de pacienţi. Factorii de risc care reactivează tuberculoza-boală sunt: vârsta înaintată, deprimarea imunităţii (în special HIV), diabetul, insuficienţa renală, folosirea drogurilor cu injectarea i.v., malnutriţia şi intervenţiile chirurgicale pe tubul digestiv superior. *De reţinut însă că majoritatea persoanelor infectate cu M. tuberculosis nu prezintă boala niciodată manifestă clinic.*

Considerăm utilă prezentarea unui sistem de diagnostic stadial al tuberculozei, important atât din punct de vedere epidemiologic, cât şi pentru sănătatea publică, propus de Richard E. Chaisson de la Departamentul de Boli Infecţioase de la Universitatea John Hopkins din S.U.A. (1999):

Clasificarea tuberculozei din punct de vedere epidemiologic:

TBC 0: Fără expunere, nu este infectat.

TBC 1: Expus la tuberculoza prin contact cu un bolnav; statusul infecţiei necunoscut.

TBC 2: Infecţie latentă; nu s-a declanşat boala, dar IDR la PPD este pozitivă.

TBC 3: Tuberculoză activă.

TBC 4: Tuberculoză inactivă, vindecată sau tratată adecvat.

TBC 5: Posibil tuberculoză, status necunoscut.

Patogenie. Complexul primar tuberculos se formează din leziunea locală („afectul primar") provocată la poarta de intrare de către bK şi din adenopatia satelită. În 98% din cazuri poarta de intrare a bK în organismul uman este respiratorie. Ajunşi în plămân, bK se multiplică iniţial în alveole şi în ductele alveolare. Mare parte din bacili sunt omorâţi de către mecanismele de apărare nonimunologice, dar unii supravieţuiesc chiar în macrofagele care ar fi trebuit să-i inactiveze şi, prin circulaţia limfatică, sunt transportaţi la ganglionii limfatici regionali. Când poarta de intrare a infecţiei tuberculoase este plămânul, cel mai frecvent ganglionii hilari realizează adenopatia regională, respectiv hilară. În unele cazuri, un focar tuberculos primar localizat în lobul superior poate forma complexul primar tuberculos împreună cu ganglionii paratraheali. Afectul primar + adenopatia satelită alcătuiesc complexul primar tuberculos.

În următoarele 2-12 săptămâni care urmează infecţiei primare are loc o intensificare a reacţiei tisulare în parenchimul pulmonar şi în ganglionii limfatici.

În zona din parenchimul pulmonar a complexului primar sunt posibile două modalităţi de evoluţie: vindecarea completă prin fibroză sau calcificare – care este cea mai frecventă, sau, mult mai rar, leziunea pulmonară primară, numită şi afect primar, continuă să se extindă, rezultând o pneumonie focală cu reacţie pleurală şi cu cazeificare centrală. Când cazeificarea este intensă, centrul leziunii se lichefiază şi se elimină în bronhia învecinată, rezultând o cavitate care este caverna primară. În componenta ganglionară a complexului primar infecţia tuberculoasă poate evolua de asemenea în două modalităţi: spre vindecare prin fibroză şi încapsulare, care în cele mai multe cazuri este mai puţin completă decât cea din leziunea parenchimului pulmo-

iar. În aceste leziuni focale din ganglioni pot persista timp îndelungat bK viabili. De remarcat că în multe cazuri de infecţie primară cu bK ganglionii limfatici rămân la dimensiuni normale, ceea ce înseamnă că absenţa creşterii în volum a ganglionilor hilari nu poate infirma în toate cazurile existenţa tuberculozei de primo-infecţie.

Evoluţia spre necroză cazeoasă a ganglionilor poate duce la erodarea peretelui bronşic din vecinătate şi determinarea tuberculozei endobronşice, cu formarea de traiecte fistuloase.

În cazul evoluţiei complexului primar are loc *diseminarea* bK pe cale hematogenă şi limfatică către majoritatea ţesuturilor. Diseminarea bK are consecinţe diferite în funcţie de numărul germenilor diseminaţi. Dacă acest număr este mare, apare tuberculoza diseminată. De cele mai multe ori însă, numărul bacililor diseminaţi este mic, realizând focare metastatice inaparente clinic în multe organe. Aceste focare de infecţie tuberculoasă la distanţă de complexul primar, în mod obişnuit, se încapsulează; ele pot fi cauza atât a tuberculozei extrapulmonare, cât şi a reactivării tuberculozei în unele cazuri. Timpul scurs din momentul infecţiei iniţiale până la boala aparentă clinic este variabil. Tuberculoza diseminată sau meningiană este o manifestare precoce, apărând cel mai frecvent între 2-6 luni de la infecţie. Tuberculoza ganglionară şi tuberculoza endobronşică apar de regulă între 3-9 luni. Leziunile tuberculoase osteoarticulare se manifestă abia după câţiva ani în mod obişnuit, iar tuberculoza renală devine evidentă după zeci de ani de la primo-infecţie.

Tuberculoza pulmonară care apare într-un an de la infecţia primară este în mod obişnuit determinată de redeşteptarea bacililor existenţi în leziunile parţial încapsulate. Această reactivare a tuberculozei este rară la copii, ea survenind mai frecvent la adolescenţi şi adulţii tineri. Cea mai obişnuită formă clinică a tuberculozei de reactivare este tuberculoza pulmonară infiltrativă sau cavitară la nivelul vârfului lobilor superiori, unde fluxul sanguin este mai mare. Diseminarea bK în timpul tuberculozei secundare este rară la gazdele imunocompetente, fiind mai frecventă la adulţii cu SIDA sau alte cauze de imunodeficienţă. Numai 5-10% din adulţii imunocompetenţi infectaţi cu bK vor dezvolta tuberculoza manifestată clinic.

Copiii cu infecţie tuberculoasă netratată pot dezvolta boala într-un procent de 40% din cazuri într-un interval de 1-2 ani. Riscul scade ulterior. Dintre copiii cu tuberculoză, aproximativ 25-35% dezvoltă manifestări extrapulmonare, faţă de 10% din adulţii imunocompetenţi care au această boală.

Tuberculoza congenitală este rareori întâlnită în practică, pentru că infertilitatea este cea mai frecventă consecinţă a tuberculozei tractului genital feminin.

Tuberculoza congenitală se realizează mai frecvent în următoarele împrejurări:

– transmiterea infecţiei de la leziunile tuberculoase din placentă pe calea venei ombilicale;

– când infecţia primară a mamei se realizează în timpul sarcinii sau în perioada imediat premergătoare sarcinii (mult mai rar din leziuni tuberculoase anterioare – reactivate);

– prin aspirarea sau ingestia de lichid amniotic infectat, bK ajung mai întâi în ficatul fetal, unde se formează un focar primar cu adenopatie periportală, apoi bK trec în circulaţia fetală prin care infectează mai multe organe, inclusiv plămânul; bk din plămâni rămân în stare latentă până după naştere, când oxigenarea pulmonară creşte semnificativ şi le favorizează multiplicarea.

Cea mai frecventă cale de infecţie cu bK a nounăscutului este transmiterea pe cale respiratorie postnatală de la un adult cu tuberculoză pulmonară. În cazul în care mama este cea bolnavă de tuberculoză pulmonară, transmiterea infecţiei cu bK la propriul nou-născut (ca şi la alţi copii din jur) este realizată constant. Din acest motiv, despărţirea nounăscutului de mama sa care este bolnavă de tuberculoză pulmonară este obligatorie, pentru a evita transmiterea postnatală a infecţiei.

Imunitate. Infecţia tuberculoasă, odată produsă, declanşează reacţia imună a organismului.

În prima etapă acţionează mecanismele nonimunologice, care încearcă să împiedice pătrunderea bacililor în organism, respectiv la nivelul plămânilor, care sunt de departe poarta de intrare cea mai frecventă pentru bK. În primele săptămâni după infecţie, multiplicarea bK este împiedicată de acţiunea macrofagelor, care reuşesc să distrugă majoritatea germenilor ajunşi la nivel alveolar. O parte dintre aceştia reuşesc să supravieţuiască şi apoi să se multiplice în continuare datorită sulfatidelor din peretele celular al M. tuberculosis, care inhibă fuziunea dintre fagozomii şi lizozomii macrofagelor, împiedicând, astfel, acţiunea bacteriolitică a enzimelor intracelu-

lare. Bacilii tuberculoşi care au supravieţuit, dar au suportat o „prelucrare" sau o „digestie menajată" din partea macrofagelor care le-au „dezvăluit" determinanţii antigenici, au capacitatea să stimuleze limfocitele imunocompetente B şi T, determinând reacţia imunităţii specifice umorale şi celulare împotriva lor.

Infecţia tuberculoasă determină o importantă reacţie imună de tip umoral, dovedită de un nivel crescut al anticorpilor specifici împotriva antigenelor bK. *Aceşti anticorpi specifici se pare că au un rol minor în protecţia gazdei împotriva infecţiei tuberculoase. Ei sunt însă utili pentru un diagnostic precoce prin reacţii de tip antigen-anticorp folosite în tehnica ELISA,* care pot susţine diagnosticul chiar la cazurile la care reacţia cutanată de tip întârziat nu s-a produs încă sau nu se produce din diferite cauze.

Reacţia imună specifică de tip celular se dezvoltă între 4-8 săptămâni de la infecţie aproape paralel în timp cu hiperreactivitatea tisulară locală. Aceasta este provocată de un număr relativ mic de limfocite T care, după recunoaşterea caracterului non-self al determinanţilor antigenici ai M. tuberculosis, proliferează şi secretă limfokine şi alţi mediatori care atrag şi alte limfocite şi macrofage în zona infectată. Unele limfokine activează macrofagele determinând producerea unei mai mari concentraţii de enzime litice, care cresc capacitatea bactericidă asupra bK. Limfocitele helper reglatoare şi supresoare modulează această reacţie imună. Dezvoltarea reacţiei imune specifice celulare previne progresia infecţiei primare la cele mai multe persoane.

Evenimentele patogene în infecţia tuberculoasă primară par să depindă de echilibrul dintre încărcătura antigenelor bK, respectiv numărul de germeni implicaţi în infecţie, imunitatea mediată celular, care intensifică distrugerea intracelulară a germenilor, şi hiperreactivitatea extracelulară, care realizează distrugerea extracelulară a bK.

Când încărcătura antigenică este mică şi gradul reactivităţii tisulare este mare, se realizează formarea unui granulom, prin aglomerarea organizată a limfocitelor, macrofagelor şi fibroblaştilor în jurul zonei infectate. Când atât încărcătura antigenică, cât şi reacţia tisulară sunt înalte, formarea granulomului este mai puţin organizată; necroza tisulară este incompletă, rezultând formarea de material cazeos.

Când gradul reactivităţii tisulare este redus, ceea ce se întâmplă cel mai frecvent în cazul copiilor sau adulţilor imunocompromişi, reacţia este difuză şi infecţia nu este bine „stăpânită", ducând la diseminarea bK şi distrucţia tisulară locală. Factorul de necroză tumorală (TNF) şi alte citokine eliberate de limfocitele specifice favorizează distrugerea tisulară.

Infecţia tuberculoasă în sine poate supresa reacţia imună a gazdei, fără să se ştie exact mecanismele implicate.

Testul cutanat la PPD. Dezvoltarea reacţiei imune mediate celular are loc la majoritatea persoanelor infectate cu bK. Testul cutanat la PPD după tehnica Mantoux se efectuează prin injectarea intradermică a 0,1 ml din PPD care conţine 1 U.I., 2 U.I., 5 U.I. sau 10 U.I. de tuberculină, respectiv derivat proteic purificat al acesteia. Folosirea concentraţiilor de 1 U.I. este rezervată numai cazurilor la care se suspectează o reacţie severă la testarea cu 2 U.I., 5 U.I. sau 10 U.I. Există şi concentraţii mult mai mari de PPD (250 U.I.), care nu sunt de regulă utile pentru diagnosticul de TBC, pentru că interpretarea reacţiei nu a fost standardizată, testele pozitive pot exprima reacţie încrucişată cu mycobacterii netuberculoase, iar absenţa reacţiei nu exclude tuberculoza.

În mod obişnuit, la noi în ţară se folosesc concentraţiile de 2 U.I. şi 10 U.I. În alte ţări, se folosesc pe scară largă şi concentraţiile de 5 U.I. de PPD.

Reacţia pozitivă se manifestă sub forma unei induraţii (papulă) eritematoase (uneori flictenulară, în reacţiile excesive), care se dezvoltă la locul injecţiei, de regulă în 24-72 ore de la efectuarea acesteia şi care trebuie estimată de o persoană instruită. În unele cazuri, începutul induraţiei poate apărea după 72 ore de la injecţie, reacţia în aceste cazuri fiind de asemenea pozitivă.

Când debutul induraţiei este mai precoce de 48-72 ore, reacţia se menţine în tot acest interval. În general, o reacţie la PPD > 10 mm la copiii vaccinaţi BCG sau la adulţi indică infecţie cu M. tuberculosis care necesită evaluarea diagnosticului şi tratament. *Vaccinarea BCG nu reprezintă contraindicaţie de testare la tuberculină.*

Interpretarea reacţiei la tuberculină trebuie făcută în funcţie de factorii epidemiologici.

La copiii fără factori de risc pentru tuberculoză, o reacţie mai mică la testul cutanat este în mod

obişnuit un rezultat fals pozitiv. Noţiunea de contact cu un adult cu risc înalt pentru tuberculoza pulmonară este un element crucial pentru determinarea riscului de infecţie cu bK la copil şi, implicit, pentru interpretarea reacţiei cutanate la PPD. Mărimea limitelor reacţiei pozitive trebuie interpretată în funcţie de factorii de risc individuali pentru infecţie. Astfel, o anumită mărime a papulei indică un test pozitiv în funcţie de factorii epidemiologici.

O reacţie mică la testul cutanat, la copiii fără factor de risc pentru tuberculoză este în mod obişnuit un rezultat fals pozitiv.

O reacţie cu papulă ≥ 5 mm este considerată pozitivă, indicând infecţia cu M. tuberculosis la adulţii şi copiii cu risc ridicat de infecţie sau risc crescut de boală dacă sunt deja infectaţi, contacţi recenţi cu persoane infectate, infectaţi cu HIV sau cu alte boli imunodeficitare, indivizi cu leziuni pulmonare tuberculoase demonstrate radiografic şi copiii mici.

O papulă ≥ 10 mm este considerată pozitivă la persoanele cu risc nominalizate la capitolul despre epidemiologia tuberculozei şi la toţi copiii sub 3 ani.

O reacţie cu papulă ≥ 15 mm este considerată pozitivă, atestând prezenţa infecţiei cu M. tuberculosis la toate celelalte categorii (fig. 24.2).

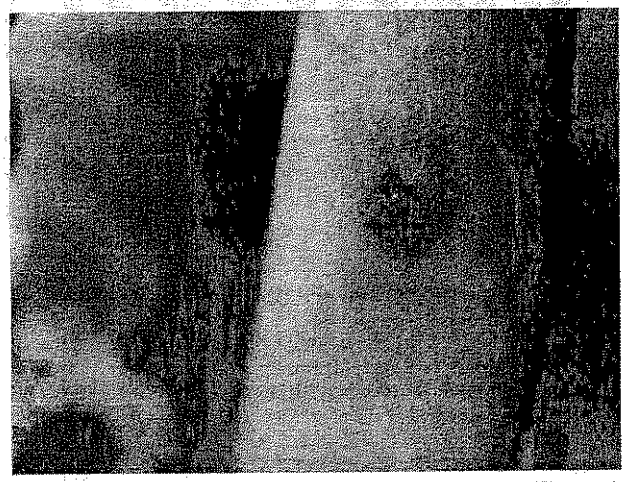


Fig. 24.2 – IDR-PPD pozitivă (papulă 20/40 mm). Hiperergie la tuberculină, reacţie flictenulară la 72 ore. (Colecţia IOMC.)

Reacţia cutanată fals negativă (deci la persoane infectate cu bK) poate fi realizată de o serie de factori care acţionează asupra organismului gazdă: vârsta foarte mică, malnutriţia, imunosupresia prin boală sau medicamente, infecţiile virale (rujeolă, parotidită epidemică, varicelă), vaccinurile cu virusuri vii. Tratamentul corticoid poate scădea reacţia la tuberculină, dar cu efect variabil. Din acest motiv, se recomandă efectuarea IDR la PPD la debutul tratamentului cu corticosterioizi.

Aproximativ 10% dintre copiii imunocompetenţi care au tuberculoză şi până la 50% dintre cei cu meningită sau tuberculoză diseminată nu reacţionează iniţial la PPD; reacţia cutanată la tuberculină se poate pozitiva la majoritatea din acest grup abia după câteva luni de tratament specific antituberculos.

Lipsa de reacţie cutanată poate fi specifică la tuberculină sau la o varietate mai mare de antigene. Rezultă că *un test cutanat negativ la tuberculină niciodată nu exclude tuberculoza.* De avut în vedere şi faptul că, cel mai frecvent, o reacţie cutanată fals negativă la tuberculină se datorează unei tehnici defectuoase în realizarea ei sau în interpretarea rezultatului.

Reacţia cutanată fals pozitivă la tuberculină poate avea mai multe cauze:

– sensibilizare încrucişată la antigenele mycobacteriilor netuberculoase, care este în mod obişnuit tranzitorie în câteva luni sau câţiva ani şi produce o papulă mai mică de 10-12 mm;

– vaccinarea anterioară cu BCG poate de asemenea fi cauza unei reacţii fals-pozitive la PPD – această reacţie dezvoltă în general o induraţie mai mică de 10 mm, care în mod obişnuit scade în 2-3 ani. Cele mai multe cazuri se pierd după 5-10 ani de la vaccinare.

În general, o reacţie la tuberculină ≥ 10 mm la copiii sau adulţii vaccinaţi BCG indică infecţia cu M. tuberculosis. Vaccinarea BCG nu este contraindicată pentru testarea cutanată la tuberculină.

Manifestări clinice. Manifestările clinice ale tuberculozei la copil sunt numeroase şi cu variate forme de manifestare, creând probleme dificile de diagnostic şi tratament. De departe cea mai frecventă formă clinică la copil este tuberculoza pulmonară, prezentă în peste 98% din cazuri, motiv pentru care acest capitol va fi prezentat mai în detaliu.

I. Tuberculoza pulmonară primară

Complexul primar pulmonar este format din leziunea parenchimatoasă, care este iniţială, şi adenopatia regională satelită, „care-i urmează cronologic",

reprezentată de adenopatia hilară, în cele mai multe cazuri, şi mai rar de către adenopatia paratraheală. În 25% din cazuri pot fi prezente 2 sau mai multe focare lezionale iniţiale. Se consideră că toate segmentele pulmonare au risc egal de grefare a infecţiei iniţiale. Aproximativ 70% din leziunile pulmonare au sediul subpleural, ceea ce face din pleurezia localizată o manifestare obişnuită a bolii. Elementul esenţial pentru diagnosticul tuberculozei pulmonare îl reprezintă dimensiunea relativ mare a adenopatiei regionale în comparaţie cu dimensiunea relativ mică a focarului iniţial pulmonar.

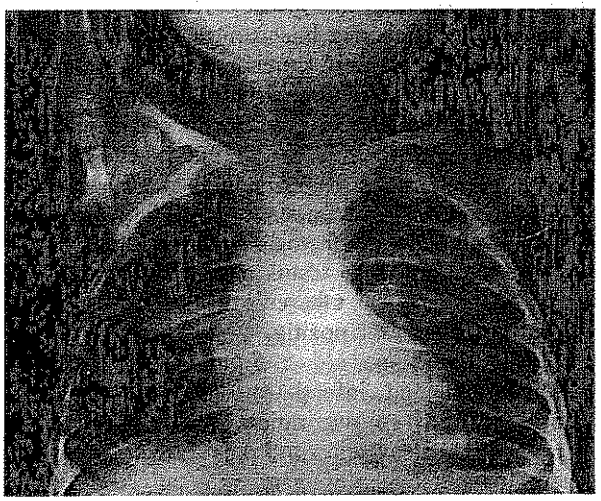
Manifestările clinicoradiologice ale tuberculozei de primo-infecţie depind de evoluţia complexului primar.

În cele mai multe cazuri, infiltratul parenchimatos şi adenopatia se vindecă precoce.

La unii copii, în special cei de vârstă mică, adenopatia hilară începe să se mărească şi să comprime bronhia adiacentă până la obstrucţia completă a acesteia. Rezultatul este hiperinflaţia şi ulterior atelectazia segmentului pulmonar corespunzător bronhiei respective. Radiologic se realizează o imagine specifică de „tuberculoză segmentară" (fig. 24.3 A şi B, 24.4 A şi B, 24.5 A şi B).

Rareori infiltratul pulmonar poate evolua extensiv ca o pneumonie lobară fără o adenopatie hilară evidentă.

Tabloul clinic al tuberculozei pulmonare primare la copii, în multe cazuri (peste 50%), este surprinzător de sărac în comparaţie cu modificările radiologice, care pot fi chiar impresionante, pentru că ei pot să nu prezinte modificări la examenul fizic pulmonar. *Boala este o „descoperire radiologică"*, de cele mai multe ori determinată de controlul „activ" al contacţilor unei persoane bolnave de tuberculoză, de regulă un adult. Este posibil şi invers, pentru că sugarii, cei mai vulnerabili la infecţia cu bK, prezintă de regulă unele manifestări clinice care determină examenul radiologic pulmonar şi celelalte investigaţii, inclusiv ancheta epidemiologică în focar. Manifestările clinice cele mai obişnuite la aceştia sunt tusea iritativă şi dispneea moderată. Mai puţin frecvente sunt manifestările sistemice, ca: febra, transpiraţiile nocturne, anorexia şi evitarea efortului fizic. Unii sugari prezintă o creştere deficitară, uneori o distrofiere progresivă severă, care necesită tratamente îndelungate pentru recuperare. Există şi cazuri în care tuberculoza evoluează la un sugar cu o stare de nutriţie bună.



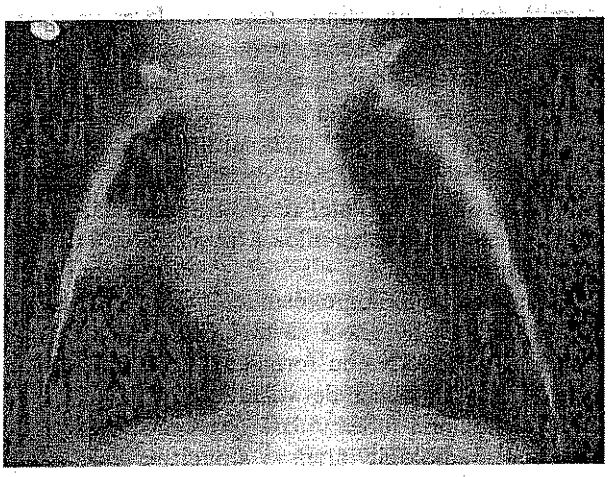
A

B

Fig. 24.3 – Complex primar tuberculos. Hiperergie la tuberculină, pacient în vârstă de 2 ani. Radiografia pulmonară în proiecţie antero-posterioară (A) evidenţiază afectul primar în câmpul pulmonar mediu drept, în timp ce în proiecţia de profil (B) este distinctă adenopatia hilară satelită. (Colecţia IOMC.)

În caz de obstrucţie bronşică, în tabloul clinic mai pot fi prezente wheezingul sau diminuarea mur-

A

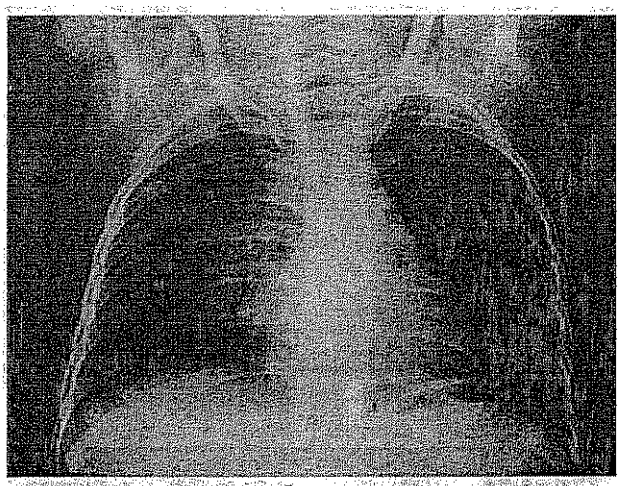


B

Fig. 24.4 – Complex primar tuberculos. Sugar în vârstă de 4 uni cu hiperergie la tuberculină. A: Radiografie toracică, proecţie antero-posterioară: afect primar în câmpul pulmonar drept. 3: Tomografia pulmonară evidenţiază afectul primar şi adenoatia satelită parahilar drept – imagine „în pişcot". (Colecţia IOMC.)

murului vezicular sau chiar insuficienţa respiratorie. Aceste manifestări pulmonare pot fi ameliorate ranzitor de antibioticele uzuale, ceea ce sugerează o suprainfecţie bacteriană.

În unele cazuri, complexul primar tuberculos se manifestă clinic ca un sindrom febril prelungit. Evoluţia progresiv-distructivă a complexului primar este realizată de lichefierea infiltratului pulmonar şi formarea „cavernei primare" (fig. 24.6 A, B, C).



A

B

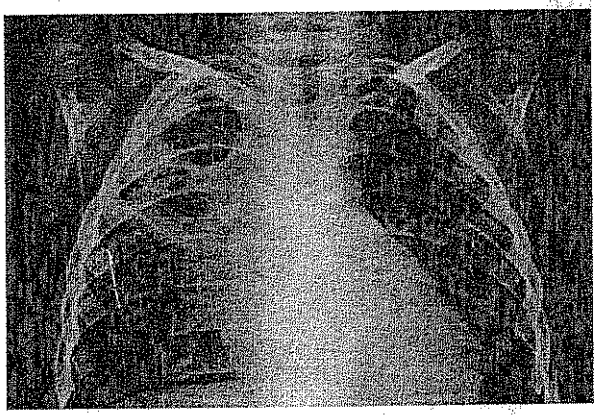
Fig. 24.5 – Complex primar tuberculos. Radiografie pulmonară în proiecţie antero-posterioară (A) şi tomografie pulmonară convenţională (B). Este evidentă adenopatia hilară bine delimitată. În fig. B este vizibilă şi adenopatia hilară stângă. (Colecţia IOMC.)

Pot apărea leziuni buloase în plămâni, care prin extindere şi rupturi pot determina pneumotorax. Creşterea adenopatiei hilare poate determina compresie esofagiană şi rareori fistulă bronhoesofagiană.

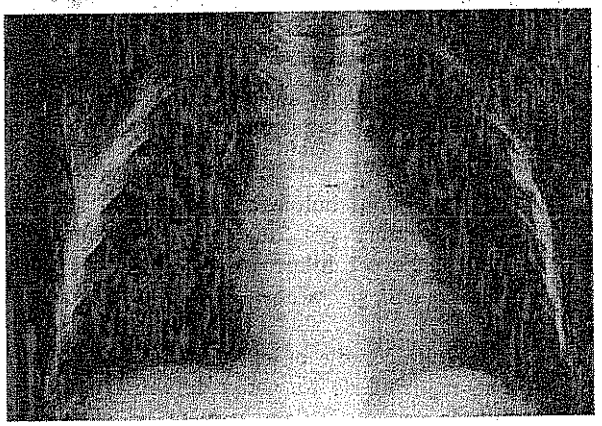
O formă clinicoradiologică de o gravitate particulară este realizată de formarea de infiltrate extensive, multiple sau confluente, urmate de cazeificare masivă şi lichefiere, cu formare de cavităţi în care se găsesc numeroşi bK (fig. 24.7).

Un rol important în producerea acestora îl are evoluţia adenopatiei spre cazeificare şi formarea de fistule gangliobronşice, prin care infecţia este practic diseminată în focare numeroase în întreg plă-

A



B



C

Fig. 24.6 – A: Pneumonie cazeoasă (lobită tuberculoasă) apical drept. B: Acelaşi caz după 7 zile de evoluţie. Cavernă primară tuberculoasă, apariţia de imagini clare la nivelul lobului superior drept. C: Acelaşi caz; tomografie pulmonară convenţională. Două caverne primare la nivelul lobului superior drept. (Colecţia IOMC)

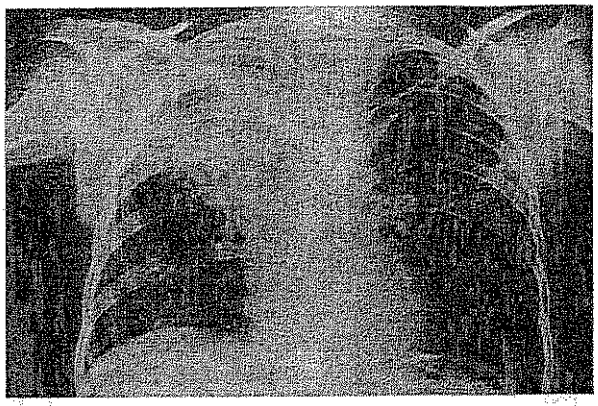


Fig. 24.7 – Tuberculoză pulmonară diseminată. Lobită tuberculoasă apical drept, granulie, scizurită stângă. (Colecţia IOMC)

mânul pe cale bronhogenă, cât şi pe cale hematogenă, cu punct de plecare ganglionul cazeificat. Rezultă două forme clinice deosebit de grave: pneumonia şi respectiv bronhopneumonia tuberculoasă. De regulă acestea se însoţesc de un tablou clinic mai zgomotos, febră mare, tuse severă cu expectoraţie, pierdere ponderală, transpiraţii nocturne.

Murmurul vezicular este diminuat, sunt prezente raluri, există submatitate, respiraţie suflantă. Uneori bronhopneumonia tuberculoasă poate avea un debut mai puţin zgomotos.

Examenul radiologic este cel care diferenţiază aceste două forme grave de tuberculoză şi care contrastează întotdeauna cu formele care evoluează mai „estompat" din punct de vedere clinic.

În pneumonia tuberculoasă (pneumonia cazeoasă) examenul radiologic arată o opacitate care ocupă aproape în întregime un lob pulmonar, cu delimitare scizurală şi apariţie de imagini aerice în plină opacitate.

În bronhopneumonia tuberculoasă aspectul radiologic este de opacităţi micro- sau mai ales macronodulare diseminate în ambele câmpuri pulmonare, cu apariţia de imagini aerice în unele din acestea, formând aspectul radiologic caracteristic, comparat cu „miezul de pâine".

Adenopatia caracteristică este prezentă în ambele forme.

II. Tuberculoza secundară (de reactivare)

La adult, tuberculoza pulmonară este realizată în mod obişnuit de reactivarea endogenă a unei infecţii tuberculoase anterioare. Această eventualitate este rară

la copil, ea poate însă apărea mai ales la adolescenţi.

Copiii cu infecţie tuberculoasă vindecată, dobândită înainte de vârsta de 2 ani, rareori dezvoltă o tuberculoză pulmonară cronică de reactivare. Aceasta se întâlneşte mai frecvent la acei copii care dobândesc infecţia după vârsta de 7 ani. Localizările pulmonare care se reactivează cel mai frecvent sunt leziunile parenchimatoase iniţiale, ganglionii limfatici şi focarele apicale apărute ca urmare a diseminării hematogene din cursul infecţiei precoce. Această formă de boală în mod obişnuit rămâne localizată în plămâni, pentru că reactivitatea imună deja existentă previne diseminarea extrapulmonară a bK.

Forma radiologică cea mai frecventă a acestui tip de tuberculoză este *infiltratul pulmonar extensiv.*

Copiii mai mari şi adolescenţii care au tuberculoză reactivată prezintă în mai mare măsură manifestări clinice în comparaţie cu copiii care au tuberculoză de primo-infecţie. Cel mai frecvent, în tabloul clinic al acestora se constată febră, anorexie, pierdere ponderală, transpiraţii nocturne, tuse productivă şi dureri toracice. Examenul fizic pulmonar poate fi însă nesemnificativ chiar în prezenţa unui infiltrat extensiv sau cavitar. Această formă de tuberculoză poate fi deosebit de contagioasă dacă există şi bronhoree cu expectoraţie.

Confirmarea cea mai specifică a tuberculozei pulmonare este izolarea M. tuberculosis. Culturile se obţin din sucul gastric recoltat matinal 3 dimineţi consecutive înainte ca undele peristaltice să golească stomacul de secreţiile acumulate în timpul nopţii. Culturile astfel recoltate sunt pozitive în mai puţin de 50% din cazuri.

Identificarea leziunilor şi culturile din secreţiile recoltate prin bronhoscopie au rezultate modeste. Culturile negative nu exclud diagnosticul de tuberculoză la copil. În cele mai multe cazuri, *IDR la PPD pozitivă, asociată cu radiografie pulmonară concordantă cu TBC şi cu un istoric de expunere la un adult cu TBC reprezintă argumente convingătoare pentru diagnostic.*

Susceptibilitatea la tuberculostatice testată la adultul care a fost sursă de infecţie poate fi utilizată pentru recomandarea celui mai bun tratament.

Când sursa de infecţie nu este cunoscută sau are bK rezistenţi la tuberculostatice trebuie obţinute culturi de la copil.

• **Pleurezia tuberculoasă** localizată sau masivă este determinată de pătrunderea bK în spaţiul pleural, după ce au fost diseminaţi de la nivelul focarului pulmonar subpleural sau al ganglionilor limfatici cazeificaţi.

Reacţia pleurală localizată asimptomatică este atât de frecventă în tuberculoza primară, încât poate fi considerată o componentă a complexului primar. Reacţia pleurală importantă şi semnificativă clinic apare în timp, după câteva luni sau după câţiva ani de la infecţia primară.

Pleurezia tuberculoasă este mai puţin frecventă la copiii mai mici de 6 ani şi rară sub vârsta de 2 ani. În mod obişnuit pleurezia este unilaterală, dar ea poate fi şi bilaterală. Este rară în tuberculoza diseminată şi nu se asociază niciodată cu tuberculoza pulmonară segmentară.

Debutul clinic al pleureziei este adeseori acut, cu febră moderată sau înaltă, dureri toracice în inspir profund, diminuarea amplitudinii toracice şi a murmurului vezicular, asociată cu matitate la acest nivel. IDR la PPD este pozitivă la numai 70-80% din cazuri. Examenul radiologic precizează diagnosticul. Confirmarea diagnosticului etiologic se poate realiza prin examinarea lichidului pleural obţinut prin puncţie pleurală şi examenul pleurei. Lichidul pleural este de regulă galben-citrin şi numai rareori hemoragic; densitatea specifică este 1 012-1 025, proteinele 2-3 g/dl şi glucoza este scăzută. Examenul citologic arată leucocite în număr de câteva sute până la câteva mii/mm^3, cu o predominanţă la debut a polimorfonuclearelor neutrofile urmată apoi de creşterea procentuală a limfocitelor.

Culturile pentru bK din lichidul pleural sunt pozitive într-un procent de 30-70% din cazuri. Biopsia pleurală permite izolarea unor culturi pozitive de bK într-un procent mai mare şi poate demonstra formarea granuloamelor specifice.

• **Pericardita tuberculoasă** este forma cea mai comună de afectare cardiacă în TBC. Este rară, afectând 0,5-4% din cazurile de TBC la copil. Se produce prin invazia directă a pericardului de către bK sau pe calea limfaticelor de la ganglionii regionali. Tabloul clinic este mai puţin specific la debut, cu stare subfebrilă, astenie, scădere în greutate, durerile toracice fiind neobişnuite la copil. Ulterior se pot percepe frecătura pericardică şi pulsul paradoxal. Lichidul pericardic este de regulă serofibri-

nos sau hemoragic. Culturile sunt pozitive în 30-70% din cazuri. Biopsia pericardică pentru culturi de bK şi demonstrarea granulomului specific pot preciza diagnosticul. În caz de evoluţie spre pericardită constrictivă, este necesară pericardotomia parţială sau completă.

III. Tuberculoza diseminată

În toate cazurile de tuberculoză, bK sunt diseminaţi la distanţă de complexul primar sau de focarul reactivat în ficat, splină, segmentele pulmonare apicale, piele, oase, articulaţii, rinichi, sistemul nervos central. Diseminarea se face pe cale limfohematogenă.

Tabloul clinic determinat de diseminarea limfohematogenă depinde de numărul bK eliberaţi din focarul primar sau reactivat şi de eficienţa răspunsului imun al gazdei. În mod obişnuit, diseminarea limfohematogenă este asimptomatică. La un număr mic de pacienţi diseminarea limfohematogenă se prelungeşte datorită eliberării intermitente de bK din focarele cazeoase prin erodarea peretelui vascular în plămâni. Tabloul clinic poate fi zgomotos, de tip acut în unele cazuri. De cele mai multe ori boala evoluează insidios şi prelungit, cu croşete febrile care marchează eliberarea bK în circulaţie. Implicarea organică multiplă este comună, manifestându-se prin hepatomegalie, splenomegalie, limfadenite superficiale şi profunde, tuberculide papulonecrotice tegumentare, implicare osteoarticulară, renală şi meningiană.

• **Tuberculoza miliară.** Forma cea mai semnificativă clinic de tuberculoză diseminată este tuberculoza miliară, care apare când un număr mare de bK sunt eliberaţi în circulaţie, determinând boala în două sau mai multe organe. Tuberculoza miliară complică de regulă infecţia primară, debutând la 2-6 luni de la infecţia iniţială. Se întâlneşte mai frecvent la sugarii şi copiii mici, malnutriţi şi imunocompromişi, ceea ce sugerează rolul imunodepresiei în patogenia bolii. Se poate manifesta şi la adolescenţi şi adulţi, ca urmare a reactivării unei leziuni pulmonare primare vindecate. Manifestările clinice sunt variabile în funcţie de numărul de bK diseminaţi şi de sediu. Cele mai numeroase şi mai mari leziuni sunt la nivel pulmonar, splenic, hepatic şi măduva osoasă.

Debutul clinic al tuberculozei miliare este uneori brutal, de tip acut, pacientul prezentând în câteva zile tabloul unei boli grave.

Mai frecvent debutul este insidios, cu semne sistemice apărute precoce, respectiv anorexie, pierdere ponderală şi febră moderată. De regulă, în acest stadiu al bolii nu se constată modificări la examenul clinic al bolnavului. Abia după câteva săptămâni, în 50% din cazuri se dezvoltă limfadenopatia generalizată şi hepatosplenomegalia. Febra creşte şi poate evolua ca un sindrom febril prelungit. În primele săptămâni ale bolii radiografia toracică arată date normale şi nu se percep simptome respiratorii sau acestea sunt minore. Între timp, în plămâni se dezvoltă un număr mare de bK şi încep să apară şi să se intensifice manifestările respiratorii: dispnee, tuse, raluri, wheezing. Examenul radiografic identifică pentru prima dată leziunile pulmonare atunci când acestea ating 2-3 mm diametru. Ulterior, leziunile mici fuzionează şi formează infiltrate mari, uneori cu aspect extensiv. Pe măsură ce componenta pulmonară a bolii progresează, se formează un bloc alveolocapilar cu insuficienţă respiratorie (respectiv hipoxie) ce se poate complica mecanic cu pneumotorax şi/sau pneumomediastin. În 20-40% din cazuri, la pacienţii în această etapă avansată a bolii sunt prezente şi semne ale meningitei sau peritonitei.

Cefaleea recurentă sau persistentă la pacienţii cu tuberculoză miliară indică prezenţa meningitei, iar durerile abdominale pe cea a tuberculozei peritoneale.

Leziunile cutanate sunt reprezentate de tuberculide papulonecrotice, noduli sau purpură. Tuberculoizii apar în 13-87% din pacienţi şi sunt specifici, argumentând diagnosticul de tuberculoză miliară.

Diagnosticul este dificil, fiind necesară prezumţia clinică care să declanşeze investigaţiile specifice. IDR la PPD poate fi negativă la 40% din bolnavii cu tuberculoză diseminată. Culturile din spută şi din aspiratul gastric sunt neconcludente în cele mai multe cazuri, mai ales în primele stadii ale bolii. Biopsia hepatică sau de măduvă osoasă supusă unui examen bacteriologic şi histologic corespunzător poate realiza un diagnostic precoce. Esenţial pentru diagnostic este istoricul bolii, care arată existenţa contactului recent cu un adult bolnav de TBC.

Rezoluţia tuberculozei miliare este lentă, chiar sub tratament corespunzător. Febra scade în 2-3 săptămâni, dar modificările radiologice persistă câteva luni. Corticoterapia poate grăbi ameliorarea clinică în special în cazul obstrucţiei bronşice, peri-

tonitei şi al meningitei. Dacă diagnosticul este precizat precoce şi tratamentul este adecvat, prognosticul poate fi favorabil.

• **Tuberculoza sistemului nervos central (SNC).** Este considerată cea mai severă complicaţie a tuberculozei la copil şi are evoluţie fatală în absenţa tratamentului specific. Realizează două forme anatomoclinice: meningita tuberculoasă şi tuberculomul.

Meningita tuberculoasă este produsă de leziunile metastatice cazeoase iniţiale din cortextul cerebral sau meninge, care, la rândul lor, se formează în timpul diseminării limfohematogene a infecţiei primare.

Leziunile iniţiale cresc în dimensiuni şi elimină un număr mic de bK în spaţiul subarahnohidian. Exsudatul gelatinos rezultat poate infiltra vasele sanguine corticomeningiene producând inflamaţia, obstrucţia şi ulterior infarctizarea cortextului cerebral. Creierul este de multe ori sediul unor leziuni importante, care asociază frecvent disfuncţii ale nervilor cranieni II, VI şi VII. Exsudatul rezultat formează obstacole în circulaţia lichidului cefalorahidian în interiorul şi exteriorul sistemului ventricular, la nivelul cisternelor bazilare, ceea ce duce la hidrocefalie. De asemenea, leziuni importante, ca vasculita, infarctul, edemul cerebral şi hidrocefalia, reprezintă afectarea severă a SNC, care se poate instala rapid sau gradat în etape. Se pot asocia şi dezechilibre hidroelectrolitice importante, determinate de secreţia inadecvată de hormon antidiuretic.

Meningita TBC complică 0,3% din infecţiile primare netratate la copil. Este mai frecventă la grupa de vârstă cuprinsă între 6 luni şi 4 ani.

Tabloul clinic al meningitei TBC diferă după tipul evoluţiei, aceasta fiind rapidă sau lentă.

Evoluţia rapidă survine în special la sugarii şi copiii mici, care în câteva zile de la debut prezintă manifestările clinice ale hidrocefaliei, convulsiilor şi edemului cerebral.

Evoluţia lentă este mai frecventă. În această formă clinică semnele şi simptomele bolii progresează lent, în câteva săptămâni, realizând 3 stadii.

Stadiul I durează 1-2 săptămâni şi este caracterizat prin simptome nespecifice: febră, cefalee, iritabilitate, astenie, somnolenţă, stagnare sau pierdere ponderală (în special la vârstele mici). Semnele neurologice de focar sunt absente.

Stadiul al II-lea are manifestări clinice care exprimă gravitatea bolii: letargie, redoarea cefei, convulsii, semnul Kernig sau Brudzinski pozitiv, hipertonie, vărsături, paralizii are nervilor cranieni şi alte semne neurologice de focar.

Paralel cu agravarea stării clinice evoluează hidrocefalia, creşterea presiunii intracraniene şi vasculita. Unii copii prezintă un sindrom encefalitic exprimat clinic prin dezorientare, mişcări dezordonate, tulburări de vorbire.

Stadiul al III-lea de evoluţie se caracterizează prin comă, hemiplegie sau paraplegie, hipertensiune intracraniană, postură de decerebrare, alterarea funcţiilor vitale şi moarte.

Prognosticul meningitei tuberculoase depinde de stadiul evoluţiei clinice în care se află boala în momentul începerii tratamentului. Majoritatea pacienţilor aflaţi în stadiul I au un prognostic foarte bun, în comparaţie cu cei aflaţi în stadiul al III-lea, dintre care majoritatea supravieţuitorilor rămân cu sechele neurologice severe, definitive: paralizie, orbire, pierderea auzului, diabet insipid sau retard mental.

Prognosticul copiilor de vârstă mică este mai rezervat decât cel al copiilor mari. Este absolut necesar ca tratamentul antituberculos să fie luat în considerare la orice copil care dezvoltă meningită sau hidrocefalie fără o etiologie demonstrată. De multe ori, esenţială pentru diagnosticul corect este identificarea contactului cu un adult cu infecţie TBC. Din cauza perioadei scurte de incubaţie, în meningita TBC este posibil ca adultul respectiv să nu fie încă diagnosticat.

Diagnosticul meningitei TBC poate fi dificil în stadiile precoce ale bolii, când este necesar un înalt grad de suspiciune a clinicianului.

IDR la PPD poate fi negativă în peste 50% din cazuri, radiografia pulmonară poate fi normală la 20-50% din cazuri.

Cel mai important argument pentru diagnosticul meningitei TBC este examenul lichidului cefalorahidian (LCR) recoltat prin puncţie lombară.

LCR este clar, comparabil cu „apa de stâncă" şi are particularitatea că „lasă văl". Se efectuează examen citologic, biochimic şi bacteriologic al LCR. Numărul leucocitelor în LCR variază între 10-500 elemente celulare/mm^3. Iniţial predomină leucocitele polimorfonucleare, iar ulterior, în majoritatea cazurilor, se înregistrează o predominanţă numerică a limfocitelor.

Glicorahia este scăzută de regulă sub 40 mg/dl sau chiar sub 20 mg/dl, în unele cazuri.

Proteinorahia este crescută, atingând nivele foarte înalte, de 400-5 000 mg/dl, ceea ce semnifică blocaj în scurgerea normală a LCR, eventual hidrocefalie. Faţă de aceste modificări evidente ale LCR recoltat prin puncţie lombară, LCR ventricular recoltat prin puncţie fontanelară la acelaşi pacient poate avea date normale ale examenului citologic şi chimic, datorită faptului că s-a recoltat LCR de la un nivel aflat proximal de inflamaţie şi obstrucţie. Clororahia este scăzută.

Examenul bacteriologic se face prin însămânţări pe medii specifice, inoculări etc. Obţinerea unor rezultate probatorii pentru diagnostic prin examenul microscopic al sedimentului şi examen bacteriologic din LCR depinde de mărimea mostrei de LCR examinate (raport direct proporţional). Examinarea culturilor efectuate dintr-o cantitate mică de LCR este puţin probabil să identifice bK. Când mostra de LCR supusă examinării este de 5-10 ml, sedimentul este pozitiv în peste 30% din cazuri iar culturile în 50-70% din cazuri.

Examenul bacteriologic din aspiratul gastric şi urină poate ajuta la confirmarea diagnosticului.

Studiile radiologice pot fi utile. Examenul CT sau RMN al creierului pacienţilor cu meningită TBC poate fi normal în stadiile precoce ale bolii. Pe măsură ce boala evoluează însă, prin aceste examene se pot pune în evidenţă existenţa şi evoluţia hidrocefaliei, edemul cerebral sau ischemia focală precoce.

Unii copii de vârstă mică care au meningită TBC pot dezvolta unul sau mai multe tuberculoame, mai frecvent în cortextul cerebral sau în regiunile talamice, care pot evolua fără expresie clinică în stadiile precoce ale bolii.

Tuberculomul se prezintă clinic ca o tumoră cerebrală, atingând o frecvenţă de până la 40% dintre tumorile cerebrale în unele zone ale lumii, în care şi TBC este foarte frecventă; se întâlneşte rar în S.U.A. La adulţi, tuberculoamele sunt mai frecvent supratentoriale, dar la copii sunt subtentoriale, localizate la baza creierului, lângă cerebel. Cel mai frecvent este unic, dar există şi tuberculoame multiple.

Tabloul clinic arată, de regulă, o boală severă a SNC, fiind dominat de cefalee, febră şi convulsii. IDR la PPD este de cele mai multe ori pozitivă.

Radiografia pulmonară poate fi normală. Examenul CT sau RMN evidenţiază tuberculomul ca pe o leziune discretă, cu un important edem în jur. Studiile angiografice arată că tuberculomul este o tumoră avasculară, în contrast cu majoritatea celorlalte tipuri de tumori cerebrale. În multe cazuri se practică intervenţie chirurgicală şi excizia tumorii pentru a diferenţia tuberculomul de alte tumori cerebrale.

Totuşi, îndepărtarea neurochirurgicală nu este necesară, pentru că cele mai multe tuberculoame se rezolvă cu tratament medical. Corticoterapia poate fi necesară şi se recomandă în primele câteva săptămâni alături de tratamentul specific anti-TBC sau în perioada imediat postoperatorie, pentru diminuarea edemului cerebral şi ameliorarea simptomelor.

S-au comunicat şi cazuri cu dezvoltare paradoxală a tuberculomului la pacienţii cu meningită TBC care primesc un tratament antituberculos adecvat, fără să se cunoască cauza acestui fenomen. El trebuie însă avut în vedere întotdeauna când copiii cu meningită TBC prezintă alterarea stării clinice sau dezvoltă semne neurologice de focar în timpul tratamentului. Alte leziuni pot persista luni şi chiar ani.

• **Tuberculoza tractului respirator superior.** Este reprezentată de laringita tuberculoasă şi otita medie supurată tuberculoasă.

Laringita tuberculoasă se manifestă clinic ca un sindrom laringian, cu evoluţie cronică: voce răguşită, tuse lătrătoare, disfagie, asociat sau nu cu tuberculoza pulmonară apicală evolutivă.

Otita medie supurată tuberculoasă este realizată prin diseminare hematogenă sau aspiraţie în urechea medie a secreţiilor infectate cu bK. Clinic se manifestă ca otoree cronică dureroasă, unilaterală, care poate fi asociată cu acufene, hipoacuzie, pareză facială, perforarea membranei timpanului, adenopatie preauriculară şi/sau cervicală anterioară. Diagnosticul este dificil, deoarece culturile şi frotiurile din secreţia otică sunt frecvent negative, iar examenul histologic al ţesuturilor afectate arată de cele mai multe ori o inflamaţie cronică fără formare de granulom.

• **Tuberculoza ganglionară superficială (scrofuloza).** Este cea mai comună formă de tuberculoză extrapulmonară la copil. Multe cazuri, în trecut, au fost determinate de M. bovis, transmis prin laptele de vacă infectat şi incorect sterilizat. Majoritatea cazurilor în prezent debutează la 6-9 luni sau chiar după câţiva ani de la infecţia iniţială.

Grupele ganglionare superficiale complicate secundar prin extensia infecţiei de la leziunea primară localizată în plămâni sau abdomen sunt ganglionii cervicali anteriori, submandibulari şi supraclaviculari, de regulă unilateral şi mai rar bilateral. Implicarea ganglionilor inghinali, epitrohleeni sau axiali reprezintă limfadenita regională a tuberculozei cutanate sau osoase. La examenul clinic, în stadiile iniţiale ganglionii cresc în volum, devin fermi, dar nu duri şi nu sunt dureroşi. Sunt fixaţi de ţesuturile sub- şi supraiacente. Mai rar, se realizează o masă ganglionară fluctuentă cu celulită satelită. Febra este moderată. În unele cazuri boala poate debuta acut, cu mărirea rapidă de volum a ganglionilor limfatici, febră ridicată, durere şi fluctuenţă locală (fig. 24.8 A şi B).

În 70% din cazuri radiografia pulmonară este normală. În evoluţia naturală este posibilă vindecarea dar, cel mai frecvent, adenita TBC evoluează spre cazeificare şi necroză, cu ruperea capsulei ganglionare şi răspândirea infecţiei la ganglionii adiacenţi.

Tratamentul cu tuberculostatice este eficient, obţinându-se vindecarea, cu revenirea lentă la dimensiunile normale a ganglionilor, după luni şi chiar ani de tratament.

Tratamentul chirurgical nu este considerat oportun, avându-se în vedere că boala ganglionară este doar o componentă a infecţiei sistemice.

Diagnosticul pozitiv al adenitei TBC se bazează pe: IDR la PPD reactivă, leziuni specifice vizibile pe radiografia pulmonară (în 30% din cazuri). Contactul cu un adult bolnav de tuberculoză este esenţial, dar certitudinea o dă numai confirmarea histologică şi/sau bacteriologică efectuată pe un ganglion recoltat prin biopsie, din grupul ganglionar afectat.

Diagnosticul diferenţial este dificil şi el trebuie realizat cu adenitele determinate de mycobacterii netuberculoase, boala zgârieturii de pisică, tularemia, bruceloza, toxoplasmoza, limfoame, tumori, chisturi branhiale şi adenite supurate cu germeni piogeni.

• **Tuberculoza cutanată.** Infecţia tuberculoasă cu localizare cutanată survine mai frecvent la imunodeprimaţi, reprezentaţi de pacienţii infectaţi cu HIV, malnutriţi şi la cei cu igienă deficitară.

Tipul leziunilor cutanate depinde de virulenţa agentului cauzal, de starea de sănătate a pacientului şi în special de răspunsul imun al acestuia, de modul de pătrundere al bK la nivelul tegumentelor.

A

B

Fig. 24.8 – A: Adenopatie laterocervicală tuberculoasă, confirmată histopatologic şi bacteriologic. Pacient în vârstă de 3 ani infectat cu Mycobacterium tuberculosis, varietatea bovis. B: Acelaşi caz la vârsta de 7 ani. Cicatrice definitivă după fistulizarea ganglionului cervical. (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

Tuberculoza cutanată primară este rară, reprezentând 1-2% dintre persoanele cu tuberculoză în S.U.A. Apare mai frecvent la sugarii şi copiii mici. Toate formele cutanate de tuberculoză sunt determinate de M. tuberculosis, M. bovis şi mult mai rar de bacilul Calmette-Guérin (BCG), care este o formă atenuată de M. bovis. După invazia pielii, fiecare mycobacterie se multiplică intracelular în

macrofage determinând o boală progresivă sau infecţie localizată limitată de reacţia imună a gazdei.

Leziunea primară, respectiv şancrul tuberculos, se formează când M. bovis pătrund direct în tegument sau membrana mucoasei traumatizate. Localizările cele mai frecvente sunt: faţa, extremităţile membrelor inferioare şi zona genitală. Leziunea iniţială se dezvoltă în 2-4 săptămâni de la inocularea bK în ţesutul lezat, sub forma unei papule de culoare roşie-maronie, care se măreşte treptat, formând o ulceraţie superficială, cu margini ferme (se poate forma şi un abces satelit). Unele leziuni au un caracter crustos, asemănător cu impetigo, iar altele, marginale devin verucoase. În o treime din cazuri leziunea primară TBC apare sub forma unei ulceraţii dureroase la nivelul conjunctivei, mucoasei gingivale, mucoasei palatine sau ca o paronichie dureroasă.

Adenopatia regională dureroasă apare la aproximativ 3-8 săptămâni de la inoculare şi poate fi asociată cu limfangita, limfadenita sau chiar supuraţia suprafeţei cutanate, formând scrofuloza. În 10% din cazuri apare eritemul nodos.

În evoluţia naturală, leziunile de tuberculoză cutanată primară se pot vindeca lăsând cicatrice în circa 12 luni, dar se pot şi reactiva, formând lupus vulgaris sau, mai rar, pot determina o formă de TBC miliară acută.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe cultivarea M. tuberculosis şi M. bovis din leziunile cutanate sau ganglionare satelite. De multe ori însă, mai ales atunci când infecţia este controlată, bK nu poate fi cultivat.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu numeroase boli cu expresie cutanată şi evoluţie cronică, cum sunt: şancrul sifilitic, infecţiile cu mycobacterii atipice sau infecţiile fungice, lepra, tularemia, boala zgârieturii de pisică, nocardioza, leishmanioza, reacţia la substanţe străine, ca nylon pentru suturi chirurgicale, beriliu, talc, amidon, acneea rozacee papulară, lupusul miliar diseminat al feţei.

Tratamentul antituberculos este indicat.

Vaccinarea BCG, în mod obişnuit, produce o papulă care se dezvoltă la aproximativ 2 săptămâni de la vaccinare. Papula creşte în dimensiuni şi se ulcerează între 2 şi 4 luni, apoi se vindecă lent cu cicatrizare. Complicaţii specifice ale vaccinării BCG pot să apară la 1-2 milioane de vaccinări, sub următoarele forme clinice: limfadenita, lupusul vulgar, scrofuloza, formarea de abcese subcutanate.

Inocularea cutanată directă a bK la persoane infectate anterior, care au deci un grad de imunitate moderat până la înalt, produce o serie de forme clinice de tuberculoză cutaneomucoasă, pe care le prezentăm doar în caracteristicile lor principale.

Tuberculoza cutanată verucoasă se formează când papula devine hiperkeratozică; prin confluenţa câtorva papule adiacente sau prin extinderea unei papule rezultă o placă verucoasă acoperită de cruste, de culoare roşie-maronie până la violacee, având un caracter exsudativ. Copiii prezintă asemenea leziuni în special la nivelul membrelor inferioare, favorizate de traumatisme şi contact cu sputa infectată cu bK.

Lupusul vulgaris este o formă rară, cronică, progresivă a tuberculozei cutanate, care se dezvoltă la persoane cu un grad moderat până la înalt de sensibilitate la tuberculină, indusă de infecţia anterioară.

Incidenţa este crescută în climatul rece şi umed şi la persoanele de sex feminin. În 90% din cazuri se manifestă la nivelul capului şi gâtului şi la nivelul nasului şi obrajilor sub forma unei papule netede, de culoare roşie-cafenie, care se extinde periferic.

Se pot dezvolta noduli sau plăci care sunt plate sau hipertrofice şi verucoase sau edematoase. După câţiva ani de evoluţie se poate dezvolta un carcinom scuamos celular, cu potenţial înalt de metastazare.

Diagnosticul pozitiv este greu de realizat, pentru că demonstrarea prezenţei bK este extrem de dificilă, iar modificările histologice sunt cele ale granulomului tuberculos, fără cazeificare.

Diagnosticul diferenţial se face cu sarcoidoza, lepra, infecţiile cu mycobacterii atipice, blastomicoza, actinomicoza, leishmanioza, LES, limfocitomul şi boala Bowen[1]. Tratamentul anti-TBC este eficient.

Scrofuloza cutanată (scrofuloderma) rezultă din formarea abcesului rece asociată cu reacţia ganglionilor limfatici, cel mai frecvent în regiunea cervicală, cu interesarea şi a ţesutului cutanat supraiacent. În evoluţie apar ulceraţii liniare sau serpiginoase şi fistule disecante sau traiecte subcutanate „în butonieră". Leziunile sunt nedureroase şi, de regulă, nu se asociază cu manifestări sistemice. Punctul de plecare poate fi tuberculoza laringiană. Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu goma luetică,

[1] Boala Bowen = eritrodermie ihtioziformă.

infecţiile fungice profunde, actinomicoza şi adenopatiile supurate.

Tratamentul TBC este recomandat şi eficient.

Tuberculoza orificială este reprezentată de leziuni sub formă de noduli dureroşi galbeni sau roşii, care formează ulceraţii cu inflamaţii şi edem în jur, la nivelul mucoaselor şi tegumentelor periorificiale apărute după autoinoculare cu bK de la focarele de infecţie progresivă. Reprezintă semne avansate de boală cu prognostic nefavorabil. Este necesară identificarea sursei de infecţie şi a tratamentului specific anti-TBC.

Tuberculoza miliară (tuberculoza primară hematogenă) are şi **manifestări cutanate,** sub formă de macule eritematoase sau purpurice, papule sau vezicule dispuse simetric. Leziunile se pot ulcera, acoperi cu cruste şi pot forma traiecte sinuoase sau gome subcutanate, în special la copiii malnutriţi cu alterarea imunităţii. De altfel, această formă de TBC cutanată apare mai frecvent la sugari şi persoane imunosupresate după chimioterapie, rujeolă sau infecţie cu HIV. Se pot asocia o reacţie leucemoidă sau anemia plastică. În leziunile active se pot identifica relativ uşor bK. Evoluţia poate fi fulminantă, motiv pentru care se recomandă un tratament anti-TBC agresiv şi instituit de urgenţă.

Abcesele tuberculoase metastatice, unice sau multiple, se pot dezvolta la nivelul extremităţilor membrelor şi la nivelul trunchiului prin diseminarea hematogenă a bK de la focarul primar de infecţie în timpul perioadelor de scădere a imunităţii, în special la copiii malnutriţi şi imunosupresaţi. Nodulii subcutanaţi se pot ulcera şi forma fistule.

Tuberculidele reprezintă o reacţie tegumentară cu caractere histologice de tuberculoză, sub formă de papule necrotice, nedureroase, de culoare roşu-închis, care însă nu conţin bK detectabili.

Sunt dispuse simetric, în zonele de extensie a membrelor şi în regiunea fesieră. Evoluează recurent, se pot ulcera şi vindeca cu cicatrice circulară depresibilă.

Tratamentul specific anti-TBC duce la vindecarea leziunilor.

Lichenul scrofulos este o variantă de tuberculide sub formă de papule roz sau roşii, adeseori foliculare, de mărimea gămăliei de ac, grupate, asimptomatice, care formează plăci discoide în special la nivelul trunchiului. Se poate vindeca fără cicatrice în urma tratamentului specific.

Infecţia cu mycobacterii atipice poate determina leziuni cutanate la copil.

M. aqvarium trăieşte în apă sărată şi dulce şi îmbolnăveşte peştii. Boala este transmisă de la peştii din acvariu şi din bazinele de înot. Leziunile traumatice ale pielii constituie poarta de intrare. Sunt reprezentate de leziuni sub formă de papulă unică roşiatică, care evoluează spre un nodul ce se ulcerează şi formează o crustă sau un abces. Leziunile se întâlnesc la nivelul coatelor, picioarelor şi genunchilor înotătorilor şi la nivelul mâinilor şi degetelor, când infecţia este contactată în acvariu.

Nu sunt prezente simptome sistemice. Biopsia leziunilor cutanate arată un infiltrat granulomatos cu caracteristici ale TBC; bK intracelular pot fi identificaţi prin coloraţii specifice. Răspund la tratamentul cu tetraciclină, rifampicină şi etambutol. Se vindecă şi spontan, cu cicatrizare, după câteva luni până la doi ani.

M. Kamasi rareori determină leziuni cutanate la organismele imunodeprimate, sub formă de ulceraţii acoperite de cruste sau plăci verucoase.

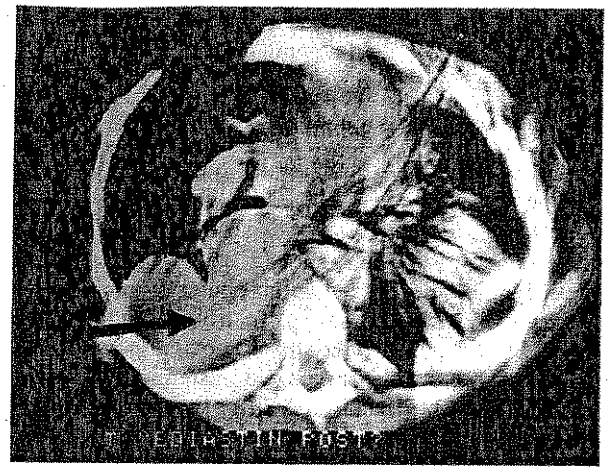
M. scrofulaceum determină la copiii mici limfadenite cervicale (scrofuloză), care ulcerează şi drenează. Evoluează favorabil după excizie şi tratament anti-TBC.

Complexul M. avium format din 20 subtipuri determină ocazional limfadenite cervicale şi osteomielită. Leziunile cutanate pot apărea rareori prin inoculare primară şi mai frecvent sunt determinate precoce de infecţia diseminată sub diferite forme: papule eritematoase, pustule, noduli, abcese, ulceraţii.

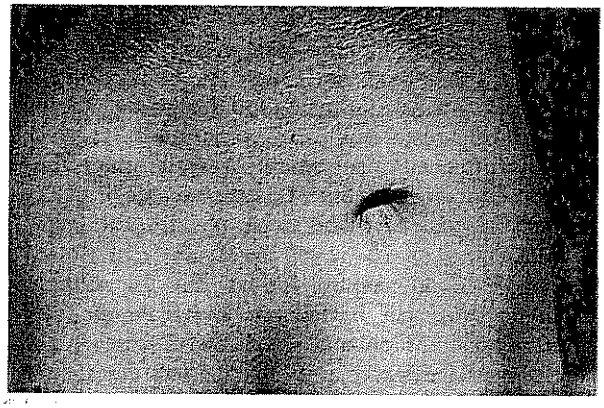
Complexul M. fortuitum format din 2 subtipuri pot determina leziuni asemănătoare prin inoculare cutanată primară prin leziuni traumatice după 4-6 săptămâni. Tratamentul se bazează pe identificarea şi testarea susceptibilităţii la antibiotice a agentului cauzal.

• **Tuberculoza osteoarticulară.** Tuberculoza scheletului este o complicaţie tardivă a tuberculozei şi este considerată mai rară de la introducerea tratamentului chimioterapic specific.

Spondilita tuberculoasă reprezintă evoluţia progresivă către complexul clinic cunoscut sub numele de „morbul" Pott, fiind manifestarea clasică a afectării osteoarticulare în tuberculoză. Spondilita tuberculoasă reprezintă grefarea infecţiei tuberculoase la nivelul corpurilor vertebrale, având drept consecinţă distrucţia acestora, ceea ce duce la deformări ale



A



B

Fig. 24.9 – A: Spondilită tuberculoasă cu abces rece paravertebral. Imagine CT, secţiune la nivel toracic. B: Cicatrice definitivă sub formă de sinus dermal paravertebral lombosacrat drept la sediul de drenare spontană a abcesului rece paravertebral, acelaşi caz din figura precedentă. (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

coloanei vertebrale de tip cifoză sau chiar gibozitate (fig. 24.9 A şi B, 24.10 A şi B).

Artrita tuberculoasă este rară, ea manifestându-se ca o boală granulomatoasă cronică la nivel articular, cu afectarea mai frecventă a articulaţiei genunchiului, urmată de articulaţia pumnului, şoldului şi a articulaţiilor metacarpofalangiene.

• **Tuberculoza gastrointestinală şi abdominală: Tuberculoza cavităţii bucale şi a faringelui** este rară. Se poate manifesta sub formă de ulceraţii dureroase la nivelul mucoaselor, palatului sau amigdalelor, asociate cu adenopatie regională.

A

B

Fig. 24.10 – A: Sechele osoase după spondilită tuberculoasă la nivelul T11. Radiografia de profil a coloanei vertebrale evidenţiază aspectul cuneiform al corpului vertebral şi micşorarea spaţiilor intervertebrale supra- şi subiacente. B: Spondilită tuberculoasă, aceeaşi imagine CT. Zonă întinsă de decalcificare la nivelul corpului vertebral T11. Ascensionarea rinichiului stâng, secundară atelectaziei lobului pulmonar inferior stâng prin tuberculoză endobronşică, cu stenoza bronhiei lobare inferioare stângi. (Colecţia IOMC, Dr. Carmen Ciofu.)

Tuberculoza esofagiană, de asemenea rară la copil, se poate complica cu fistulă traheoesofagiană a sugari.

Aceste două forme sunt asociate de regulă cu tuberculoza pulmonară extensivă şi rezultă din înghiţirea secreţiilor infectate din căile respiratorii superioare. Pot apărea însă şi în absenţa bolii pulmonare, probabil prin diseminare de la ganglionii limfatici mediastinali sau peritoneali.

Tuberculoza peritoneală survine mai frecvent la adulţii tineri şi mai rar la adolescenţi şi copii.

Peritonita generalizată poate fi consecinţa diseminării hematogene în forma subclinică a tuberculozei miliare.

Peritonita localizată este rezultatul extensiei şi însămânţării directe cu bK de la ganglionii abdominali infectaţi sau focarele intestinale sau de la tuberculoza genitourinară.

Diagnosticul se bazează pe elemente clinice reprezentate de durerea abdominală moderată şi uneori se pot palpa ganglionii limfatici, epiploonul şi peritoneul sub forma unei mase nedureroase, asociată de regulă cu ascită şi febră moderată. IDR la PPD este reactivă în cele mai multe cazuri.

Confirmarea diagnosticului o pot aduce paracenteza şi examenul lichidului de ascită, care este un exsudat şi din care se pot cultiva bK. Uneori este necesară laparotomia, care relevă cert tuberculoza peritoneală.

Enterita tuberculoasă se produce prin diseminare hematogenă sau prin înghiţirea secreţiilor infectate din căile respiratorii. Cel mai frecvent, leziunile TBC sunt în jejun şi ileon, în vecinătatea plăcilor Peyer şi în apendice, sub forma unor ulceraţii superficiale.

În tabloul clinic sunt prezente durerea abdominală, diareea sau constipaţia, scăderea în greutate, febra moderată. Adenopatia mezenterică este de regulă prezentă şi poate ea însăşi determina complicaţii: ocluzie intestinală sau perforaţie în epiploon şi apariţia peritonitei generalizate.

Diagnosticul este dificil, pentru că enterita TBC are semne nespecifice şi de regulă mimează alte boli, cu sau fără diaree. Este necesar un grad înalt de suspiciune a bolii, pornind de la o gastroenterită cu evoluţie cronică la un copil cu IDR la PPD reactivă. Confirmarea diagnosticului se realizează prin biopsie, coloraţii specifice şi cultivarea bK recoltat din leziunile existente.

• **Tuberculoza urogenitală:**

Tuberculoza renală este rară la copil, fiind necesară o evoluţie îndelungată de ani de zile a tuberculozei pentru a o realiza. În unele cazuri de tuberculoză miliară sau de tuberculoză pulmonară primară se poate evidenţia prezenţa bK în urină fără să existe o afectare renală.

Grefarea bK la nivelul rinichilor se poate face ca urmare a diseminării limfohematogene a acestora. Tuberculoza renală presupune formarea unor mici focare cazeoase care se dezvoltă în parenchimul renal şi eliberează bK în urină, ce infectează în continuare ureterele, prostata sau epididimul. În stadiile precoce, în cele mai multe cazuri, tuberculoza renală nu are expresie clinică. Se poate manifesta doar prin piurie, cu uroculturi sterile şi hematurie microscopică. În formele mai evoluate de boală în tabloul clinic se notează disuria, durerile abdominale şi/sau lombare şi hematuria macroscopică. Suprainfecţia bacteriană poate imprima un caracter acut bolii, care orientează în direcţie greşită diagnosticul. Pot apărea între timp şi complicaţii de tipul hidronefrozei sau stricturilor ureterale.

Diagnosticul pozitiv este precizat prin punerea în evidenţă a M. tuberculosis în urină, ceea ce este realizabil în 80-90% din cazuri prin culturi şi în 50-70% din cazuri prin coloraţiile specifice ale sedimentului urinar.

În 20% din cazuri IDR la PPD nu este reactivă. Urografia intravenoasă este necesară în multe cazuri, boala fiind unilaterală.

Tuberculoza genitală este rareori luată în discuţie înainte de pubertate. Localizarea bK la nivelul tractului genital este consecinţa diseminării limfohematogene sau însămânţării directe de la focare TBC intestinale sau osteoarticulare.

Adolescentele pot prezenta tuberculoza tractului genital în timpul infecţiei primare, afectarea trompelor fiind cea mai frecventă (90-100% din cazuri), urmată de cea a endometrului (50% din cazuri), ovarelor (25% din cazuri) şi cea a regiunii cervicale a uterului (5% din cazuri).

Tabloul clinic este constituit din dureri abdominale moderate, dismenoree, amenoree, sterilitate. Manifestările sistemice de regulă lipsesc, iar radiografia toracică este normală în majoritatea cazurilor. IDR la PPD este de obicei reactivă.

La adolescenţi, tuberculoza genitală se exprimă sub formă de epididimită sau orhită. Clinic se con-

stată o tumefacţie nodulară dureroasă unilaterală a scrotului. Implicarea penisului este extrem de rară. Asemenea manifestări genitale asociate cu IDR la PPD reactivă la vârsta adolescenţei sugerează diagnosticul de tuberculoză genitală care urmează să fie confirmat.

• **Tuberculoza la copiii infectaţi cu HIV.** Adeseori diagnosticul de tuberculoză poate fi ignorat la persoanele infectate cu HIV, deoarece, datorită imunodepresiei, IDR la PPD poate fi areactivă.

Confirmarea prin culturi este dificilă, iar manifestările clinice de TBC pot fi asemănătoare cu multe alte infecţii. La copiii HIV-pozitivi, tuberculoza evoluează de cele mai multe ori sever, având un potenţial mare de diseminare. Semnele pulmonare asociate cu febră şi scădere ponderală sunt cele mai frecvente manifestări.

TBC pulmonară la copiii HIV-pozitivi evoluează progresiv, pericolul diseminării bolii fiind permanent.

• **Tuberculoza perinatală.** Tuberculoza congenitală poate avea manifestări clinice de la naştere, dar, cel mai frecvent, debutul clinic este la 2-3 săptămâni după naştere, cu o simptomatologie destul de bogată: insuficienţă respiratorie, febră, hepatosplenomegalie, refuzul alimentaţiei, agitaţie sau letargie, adenopatie generalizată, meteorism abdominal, creştere nesatisfăcătoare, otoree şi leziuni cutanate. Aceste manifestări clinice variază în funcţie de locul şi mărimea leziunilor cazeoase. De multe ori radiografia toracică arată modificări importante, cel mai frecvent întâlnindu-se aspectul de tuberculoză miliară, urmată apoi (mai tardiv) de adenopatie hilară şi mediastinală, precum şi de infiltrat pulmonar.

Rareori, la debut nu se observă leziuni pulmonare, ele dezvoltându-se însă ulterior. Adenopatia generalizată şi meningita survin în 30-50% din cazuri.

Aceste manifestări clinice ale TBC la nou-născut sunt însă aproape similare cu alte infecţii congenitale, cum ar fi: luesul, toxoplasmoza, infecţia cu citomegalovirus.

Diagnosticul de TBC trebuie adus în discuţie la un nou-născut cu tablou clinic de infecţie congenitală sau infecţie bacteriană dobândită, la care răspunsul la tratamentul cu antibiotice şi tratamentul suportiv este nesatisfăcător, iar stabilirea etiologiei nu s-a realizat. Extrem de importantă pentru diagnostic este stabilirea existenţei tuberculozei la mamă sau alt membru al familiei. De multe ori tuberculoza maternă este descoperită ca urmare a diagnosticului de tuberculoză precizat la nou-născut. IDR la PPD este iniţial nereactivă, ea pozitivându-se după 1-3 luni.

Este valoroasă pentru diagnostic căutarea bK în sucul gastric al nou-născutului, recoltat matinal. De asemenea, examenul bacteriologic pentru bK din secreţia otică, aspiratul medular, aspiratul traheal sau din fragmentul bioptic tisular (hepatic) poate fi util.

Examenul LCR este obligator, deşi izolarea bK din LCR este rareori posibilă. Rata mortalităţii în TBC congenitală rămâne foarte ridicată şi datorită întârzierii sau ignorării diagnosticului.

Se pot obţine vindecări în multe cazuri cu condiţia unui diagnostic prompt şi a unui tratament chimioterapic adecvat.

Tratament. Iniţierea oricărui tratament antituberculos la un pacient trebuie să ţină seama de o serie de considerente de ordin microbiologic, farmacologic şi de strategie.

Considerentele de ordin microbiologic se referă, pe de o parte, la numărul de germeni care au invadat organismul şi care depinde, printre altele, de forma clinică de tuberculoză ca şi de statusul imun al organismului gazdă şi, pe de altă parte, se referă la rezistenţa microbiană.

Bacilii tuberculoşi pot supravieţui în cavităţi, leziuni cazeoase închise şi în interiorul macrofagelor. Presiunea oxigenului şi pH-ul în cavităţi sunt optime pentru creşterea bK. Majoritatea copiilor cu tuberculoză pulmonară primară şi cu tuberculoză extrapulmonară sunt infectaţi cu o populaţie bacteriană medie (numeric) sau un număr mic de bK.

La cei infectaţi cu tuberculoză dovedită prin IDR la PPD reactiv, dar fără boală, numărul bK este mic.

Pacienţii cu sistemul imunitar compromis au în general tendinţă la forme extensive de tuberculoză pulmonară şi la diseminarea extrapulmonară a bK care se află în număr mare. Succesul tratamentului anti-TBC depinde de mărimea populaţiei de bK infectanţi, de rezistenţa bK la medicamentele folosite şi de statusul imun al organismului gazdă.

În general, o populaţie de bK este sensibilă la chimioterapice şi poate fi distrusă cu unul sau mai

multe medicamente. Este însă cunoscut faptul că anumite subpopulaţii de bK au o rezistenţă naturală sau primară la medicamentele antituberculoase cunoscute, care este de tip cromozomial şi nu se transmite de la un bacil la altul.

Frecvenţa estimată a rezistenţei naturale la chimioterapice a bK este în medie de 10^{-6}, fiind variabilă în funcţie de medicament: 10^{-5} pentru streptomicină, 10^{-6} pentru izoniazidă, 10^{-8} pentru rifampicină. O cavernă care conţine 10^{9} bK poate conţine mii de bK rezistenţi.

O leziune cazeoasă închisă în care se găsesc 10^{6} bK poate avea câţiva bK rezistenţi sau nici unul, iar pacienţii infectaţi (IDR la PPD reactivă), dar fără boală, au populaţie bacteriană mică, în care bK rezistenţi sunt rari sau inexistenţi.

Aceste particularităţi microbiologice explică de ce un singur medicament anti-TBC nu poate vindeca o tuberculoză cavitară, în timp ce pentru tratamentul unei persoane infectate dar fără boală poate fi utilizat un singur medicament. Neşansa ca un germen să fie rezistent la două medicamente este de 10^{-11}-10^{-13}. Populaţii bacilare de o asemenea mărime apar rareori la copii şi se poate considera că bK cu rezistenţă primară la două medicamente sunt practic inexistenţi.

În cazul în care un pacient cu formă de boală care corespunde unui număr mare de bK este tratat cu un singur medicament (în loc de cel puţin 2 medicamente), bacilii tuberculoşi cu rezistenţă moderată la acel medicament se vor multiplica nestingherit şi vor realiza o populaţie dominantă, rezistentă la tratament – rezistenţa secundară la chimioterapicele anti-TBC.

Cauzele principale ale rezistenţei secundare sunt reprezentate de slaba colaborare la tratament a pacientului sau scheme de tratament inadecvate recomandate de medic.

Un alt factor care favorizează dezvoltarea rezistenţei secundare la chimioterapicele anti-TBC, în afară de tratamentul ineficace, este slaba complianţă la tratament a pacientului, ceea ce se întâmplă în special în curele lungi de peste 12 luni de tratament şi la care administrarea tratamentului nu este monitorizată. Complianţa necorespunzătoare la tratament a pacientului şi nesupravegherea directă a acestui tratament sunt considerate factorii majori care duc la creşterea ratei cazurilor cu rezistenţă multiplă la tratament, atât în ţările cu o morbiditate mai redusă, cât şi, mai ales, în zonele cu morbiditate crescută.

Medicamentele antituberculoase diferă ca loc şi mecanism de acţiune, ele au fie acţiune bactericidă (distrugerea germenilor), fie acţiune bacteriostatică – prin care se previne riscul instalării rezistenţei la alte medicamente.

Izoniazida (HIN) şi rifampicina (RIF) au efect bactericid, ambele fiind eficace inclusiv în prevenirea instalării rezistenţei la celelalte medicamente.

Streptomicina are efect bactericid cu acţiune rapidă, dar este mai puţin eficientă în prevenirea rezistenţei.

Pirazinamida (PZN) are efect bactericid printr-un mecanism încă necunoscut, cu un efect maxim în primele două luni de tratament faţă de restul perioadei de tratament. Nu are efect în prevenirea rezistenţei la chimioterapicele anti-TBC a altor germeni.

Etambutolul (EMB) are activitate inhibitorie asupra M. tuberculosis la doze scăzute, de 15 mg/kg/24 h, şi efect bactericid la doze mai mari, de 25 mg/kg/24 h.

Schemele de tratament de regulă combină acţiunea medicamentelor bactericide, cum ar fi HIN sau/şi RIFA, cu medicamente bacteriostatice care previn dezvoltarea rezistenţei la HIN sau RIF.

Durata tratamentului este variabilă, în funcţie de posibilitatea ca unele subpopulaţii de bK să fie mai rezistente la tratament şi să supravieţuiască mai mult timp sau pacientul să nu aibă complianţă la tratament ori să fie imunodeprimat.

Pentru a se elimina subpopulaţiile de bK rezistente s-au recomandat scheme de tratament cu durată de 18-24 luni; după aceste tratamente cu durată mai lungă, s-a înregistrat recădere doar în 5-10% din cazuri.

Asocierea a două medicamente bactericide poate realiza vindecarea în aproape 100% din cazuri, după un tratament cu o durată de numai 9 luni (exemplu, HIN 10-15 mg/kg/24 ore + RIF 10-20 mg/kg/24 ore, zilnic timp de o lună, urmată de HIN 20-40 mg/kg/24 ore + RIF 10-20 mg/kg/doză de 2 ori pe săptămână, timp de 8 luni – în total 9 luni de tratament).

S-au folosit şi protocoale de tratament care asociază HIN + RIF zilnic timp de 6 luni.

O schemă mult utilizată a fost HIN + RIF + PZN zilnic 2 luni, apoi zilnic sau de 2 ori pe săptămână timp de 4 luni.

Rata de succes a fost peste 95%. S-au înregistrat şi reacţii adverse, sub 2% din cazuri sub formă de rash cutanat sau manifestări gastrointestinale.

Deoarece complianţa la tratament scade pe măsură ce tratamentul durează mai mult, schemele cu 3 sau mai multe medicamente timp de 6 luni sunt preferate. Pe baza acestor studii, Academia Americană de Pediatrie (AAP) a recomandat ca tratament standard pentru tuberculoza la copil scheme cu o durată de 6 luni, folosind HIN + RIF + PZN zilnic, în primele 1-2 luni, apoi zilnic sau de 2 ori pe săptămână sub directa observare a personalului medical (tratament strict supravegheat – TSS).

Pentru pacienţii la care nivelul social sau alte motive împiedică administrarea sigură zilnic a tratamentului, chiar şi în etape iniţiale, se va folosi TSS în maniera de 2 ori pe săptămână sau de 3 ori pe săptămână.

Supravegherea directă înseamnă că personalul medical este prezent când se administrează tratamentul.

În zonele unde rata comunitară de rezistenţă la HIN este de peste 5-10%, mulţi practicieni de specialitate recomandă asocierea şi celui de-al patrulea medicament, fie streptomicină (STM), fie etambutol (EMB) sau etionamidă (ETM) la schema iniţială, cu scopul prevenirii instalării rapide a rezistenţei şi la RIF, când deja există rezistenţă şi la HIN.

Recomandările AAP cu privire la tratamentul folosind patru medicamente antituberculoase pe o durată de 12 luni la sugari şi copii sunt prezentate în tabelul 24.I.

CDC şi ATS (The American Thoracic Society) recomandă mai recent (1999) trei opţiuni pentru protocolul de tratament la copii şi adulţi – pe care le prezentăm în tabelul 24.II.

Medicamentele antituberculoase utilizate la copil sunt prezentate în tabelul 24.III.

În tabelul 24.IV sunt prezentate medicamentele antituberculoase din linia a II-a.

Tratamentul tuberculozei la copilul infectat cu HIV. Acest tratament nu este definitiv stabilit. În mod obişnuit tratamentul are predominant un caracter preventiv, pentru că în cele mai multe cazuri diagnosticul este prezumtiv, el fiind argumentat pe date epidemiologice şi radiologice; tratamentul trebuie de asemenea luat în considerare atunci când tuberculoza poate fi exclusă.

În tratamentul curativ este propus un protocol care cuprinde HIN, RIF şi PZN timp de 2 luni, urmat de HIN şi RIF până la 9-12 luni.

TABELUL 24.I

SCHEME DE TRATAMENT RECOMANDATE PENTRU TUBERCULOZA SUGARULUI ŞI COPILULUI (AAP)

Forma de tuberculoză	*Schemă*	*Comentarii*
• Infecţia asimptomatică 1) Susceptibilă de HIN 2) Rezistentă la HIN	9 I 9 R	1. Cel puţin 6 luni de tratament consecutiv sunt necesare 2. Dacă tratamentul zilnic nu este posibil, poate fi utilizat tratamentul de 2 ori pe săptămână, 9 luni
• Pulmonară (inclusiv adenopatie hilară)	6 luni tratament 2 IRZ / 4 IR sau 2 IRZ / 4 I2R2	1. Dacă există posibilitatea rezistenţei la medicament, un medicament adiţional (streptomicină sau etambutol) trebuie asociat la tratamentul iniţial până ce este determinată susceptibilitatea la tratament 2. Medicamentele pot fi date de 2 sau 3 ori pe săptămână sub TSS
• Extrapulmonară, altele decât meningita, diseminare (miliară), articulară/osoasă	6 luni durată 2 IRZ / 4IR sau 2 IRZ / I2R2	Aceleaşi comentarii ca şi la tuberculoza pulmonară
• Meningită, miliară, articulară/ osoasă	2 IRZS / 10 IR sau 2 IRZS / 10 I2R2	Pentru pacienţii care au dobândit tuberculoza în zone geografice unde rezistenţa la streptomicină este obişnuită, capreomicină 15-30 mg/kg/zi sau kanamicină 15-30 mg/kg/zi pot fi utilizate în locul streptomicinei

I = HIN; R = RIF; Z = PZN – R; S = Strepto. Exemplu: 2 IRZ / 4 I2R2 = 2 luni tratament zilnic cu HIN, RIF, PZN urmat de 4 luni de tratament de 2 ori/săptămână cu HIN şi RIF.

Tratamentul preventiv recomandat copiilor HIV-pozitivi care au infecţie tuberculoasă se va face cu HIN timp de 12 luni.

O categorie aparte sunt copiii HIV-pozitivi anergici, care au fost expuşi unui contact cu un adult cu tuberculoză. În aceste condiţii tuberculoza nu poate fi exclusă. Se recomandă tratament cu HIN 12 luni pentru diagnosticul prezumtiv de infecţie tuberculoasă. Tratamentul tuberculozei la un copil HIV, ca şi la cei imunodeprimaţi primitiv sau secundar din alte cauze trebuie să aibă în vedere că la această categorie de pacienţi boala are potenţial de progresie rapidă spre deces.

TABELUL 24.II

TRATAMENTUL TUBERCULOZEI LA COPII ŞI ADULŢI (ATS, 1999)

Opţiuni	*Frecvenţa administrării*	*Medicamente*
Opţiunea 1	Zilnic	HIN + RIF + PZN + EMB sau STM (timp de 8 săptămâni)[1]
	Zilnic sau 2-3 / 7 [2]	HIN + RIF timp de 16 săptămâni
Opţiunea 2	Zilnic	HIN + RIF + PZN + EMB sau STM [1] timp de 2 săptămâni
	2/7 [2]	Aceleaşi medicamente timp de 6 săptămâni
	3/7 [2]	HIN + RIF timp de 16 săptămâni
Opţiunea 3	3/7 [2]	HIN + RIF + PZN + EMB sau STM timp de 24 săptămâni

[1] În zonele în care rezistenţa la medicament este ≥ 4% se poate renunţa la al patrulea medicament.
[2] Tratamentele intermitente trebuie supravegheate direct.

TABELUL 24.III

MEDICAMENTE ANTITUBERCULOASE UTILIZATE LA COPIL

Medicamentul	*Forma de dozare*	*Doza zilnică (mg/kg/zi)*	*Doza în tratament 2/7 (mg/kg/doză)*	*Doza maximă*
HIN[1]	Tablete 100 mg, 300 mg	10-15	20-40	zilnic: 300 mg 2/7: 900 mg
RIF[1]	Capsule 150 mg, 300 mg	10-20	10-20	600 mg
PZN	Tablete 500 mg	20-40	50-70	2 g
Streptomicină	Flacoane 1 g, 4 g	20-40 (i.m.)	20-40 (i.m.)	1 g
Etambutol	Tablete 100 mg, 400 mg	15-25	50	2,5 g
Etionamidă	Tablete 250 mg	10-20	–	1 g
Kanamicină	Flacon 1 g	15 (i.m.)	15-25 (i.m.)	1 g
Cicloserină	Capsule 250 mg	10-20	–	1 g

[1] Există Rifamote – capsule cu 150 mg HIN + 300 mg RIF. 2 capsule reprezintă doza zilnică a adultului (peste 50 kg) pentru fiecare medicament. Mulţi experţi recomandă să nu se folosească HIN sirop – instabil şi asociat frecvent cu tulburări gastrointestinale.

Tratamentul în tuberculoza extrapulmonară. În general, tratamentul optim pentru cele mai multe forme de TBC extrapulmonară este acelaşi ca pentru TBC pulmonar, excepţie făcându-o tuberculoza diseminată meningiană, osoasă şi extraarticulară, la care sunt necesare cure mai lungi de 6 luni, respectiv 9-12 luni de tratament.

Pentru meningita TBC, AAP recomandă tratament cu HIN + RIF + PZN + STM pe o durată de 12 luni. Unii practicieni consideră suficientă o durată a tratamentului de 6-12 luni dacă PZN este inclusă în protocolul iniţial al tratamentului. În orice caz, majoritatea protocoalelor prevăd 4 medicamente în faza iniţială a tratamentului, care includ şi STM, EMB sau un alt aminoglicozid cu rol de a proteja împotriva unei rezistenţe iniţiale necunoscute la tratament.

Tratamentul tuberculozei chimiorezistente. Tratamentul iniţial al tuberculozei suspectate dovedite ca rezistentă la tuberculostatice trebuie să cuprindă 4 medicamente. Se începe în primele 2 luni cu HIN + RIF + PZN + STM sau EMB. Schema se modifică în funcţie de rezultatele susceptibilităţii bK la tratament. Rata locală comunitară a rezistenţei la HIN de sub 4% poate fi considerată ca un indicator asupra faptului că tratamentul iniţial cu cel puţin 4 tuberculostatice este necesar la toţi pacienţii. Dacă rata comunitară a rezistenţei tuberculozei la HIN este de peste 4% şi în istoricul bolnavului există tratament anterior anti-TBC pot fi necesare 5 sau chiar 6 tuberculostatice în terapia de start. PZN trebuie oprită după 8 săptămâni, dar streptomicina sau EMB trebuie continuate în asociere cu HIN şi RIF până la 6 luni, în boala pulmonară. Tratamentul specific anti-TBC trebuie individualizat pentru fiecare pacient în funcţie de susceptibilitatea testată a bK la diferitele medicamente utilizate.

Durata de 9 luni a tratamentului cu RIF, PZN şi EMB este în mod obişnuit recomandată copiilor cu tuberculoză rezistentă la HIN.

Când există rezistenţă la HIN şi RIF durata tratamentului trebuie să fie de 12-18 luni, avându-se în vedere asocierea de fluorochinolone şi claritromicină. Prognosticul tuberculozei cu rezistenţă unică sau multiplă la medicamente, la copil, este în mod obişnuit favorabil dacă se îndeplinesc următoarele condiţii: identificarea precoce a rezistenţei, tratament cu medicamente adecvate, tratamentul supravegheat generează efecte adverse. Tratamentul tuberculozei chimiorezistente la copil trebuie întotdeauna stabilit de către medicul ftiziolog.

Testarea susceptibilităţii la tuberculostatice (antibiograma) trebuie efectuată la pacienţii la care culturile nu se negativează după primele 3 luni de tra-

TABELUL 24.IV

MEDICAMENTE ANTITUBERCULOASE DE LINIA A II-A[1]

Medicamentul	*Forma de prezentare*	*Doza zilnică la copil şi adult* [2]	*Doza maximă la copil şi adult*	*Reacţii adverse majore*	*Recomandări uzuale*
Capreomicina	flacoane 1g	15-30 mg/kg (i.m.)	1 g	Toxicitate auditivă, vestibulară şi renală	Monitorizarea funcţiei vestibulare auditive şi renale (uree, creatinină)
Kanamicina	flacoane 500 mg, 1 000 mg	15-30 mg/kg (i.m.)	1 g	Toxicitate auditivă şi renală (rareori vestibulară)	Audiometrie, funcţie vestibulară, uree şi creatinină
Etionamida	tablete 250 mg	15-20 mg/kg (p.o.)	1 g	Tulburări gastrointestinale, hepatotoxicitate, hipersensibilitate	-
Acidul para-aminosalicilic	tablete 500 mg, 1 g granule, praf	150 mg/kg (p.o.)	12 g	Tulburări gastrointestinale, hepatotoxicitate, hipersensibilitate şi retenţie de sare	Enzimele hepatice
Cicloserina	capsule 250 mg	15-20 mg/kg (p.o.)	1 g	Psihoză, convulsii şi rash	Evaluarea neuropsihică

[1] Aceste medicamente sunt mai dificil de utilizat faţă de cele din linia I prezentate în tabelul 24.III. Se vor recomanda numai dacă este absolut necesar şi vor fi indicate şi monitorizate de medicul specialist ftiziolog.

[2] Dozele calculate pe kg corp vor fi ajustate în funcţie de modificările greutăţii copilului.

tament sau dacă există dovezi clinice de eşec al tratamentului.

Copiilor cu vârsta de peste 6 ani li se vor preleva culturi din spută iar la cei mai mici, culturi din aspiratul gastric recoltat matinal, din lichidul de lavaj bronhoalveolar, din lichid pleural sau LCR. Când nu se pot obţine culturi de la copil se vor lua în considerare datele cu privire la culturile obţinute de la contacţii adulţi ai acestora.

Corticosteroizii sunt benefici în tratamentul TBC al copilului când reacţia inflamatorie a organismului gazdă are contribuţie importantă la modificările morfofuncţionale determinate de boală. Corticoterapia contribuie la scăderea mortalităţii şi a secvelelor neurologice pe termen lung la pacienţii cu meningită TBC, prin reducerea vasculitei, inflamaţiei şi a presiunii intracraniene. Corticoterapia mai este indicată şi în următoarele forme de tuberculoză: compresia arborelui traheobronşic datorată adenopatiei voluminoase ce determină insuficienţă respiratorie, emfizemul localizat sau atelectazia, tuberculoza miliară cu bloc alveolocapilar, pleurezia şi pericardita TBC.

Cel mai utilizat este prednisonul, în doză de 1-2 mg/kg/zi, timp de 4-6 săptămâni, cu scăderea progresivă a dozelor după un tratament de atac de 1-2 săptămâni.

Profilaxia în tuberculoză:

– Depistarea copiilor infectaţi. În orice program de control al tuberculozei se acordă prioritate descoperirii infecţiei la contacţii apropiaţi, copii sau adulţi suspectaţi sau confirmaţi ca având tuberculoză pulmonară. La aceşti contacţi se efectuează un examen clinic, radiologic precum şi testarea reacţiei la tuberculină. Studiile statistice au arătat că 3-50% dintre contacţii din familie au IDR la PPD reactivă şi 1% sunt deja bolnavi. Copiii sub 3 ani şi în special sugarii au prioritate absolută în investigarea contacţilor pentru că au un risc mare de infecţie şi de dezvoltare a unei forme severe de boală.

Se consideră că testarea în masă a reacţiei cutanate la tuberculină a unor grupuri populaţionale cu risc mic de infecţie este ineficace din cauza unui număr mare de reacţii cutanate fals pozitive. Testarea sistematică a unor grupuri cu risc înalt de infecţie, adulţi şi copii, este însă recomandată, pentru că majoritatea persoanelor cu test cutanat pozitiv au infecţie TBC. Particularităţile epidemiologice ale Europei de Est şi în special ale României, din punct de vedere al infecţiei TBC, înscriu populaţia ţării noastre şi în special copiii în cel de-al doilea grup. Testarea cutanată la tuberculină trebuie să fie completată de o evaluare corectă a reacţiei cutanate şi de aplicare a tratamentului adecvat celor cu test pozitiv.

– Vaccinarea cu bacil Calmette-Guérin (BCG). Singurul vaccin disponibil în prezent pentru utilizarea în masă împotriva tuberculozei este BCG, care este format dintr-o tulpină de M. bovis atenuată

prin subculturi la fiecare 3 săptămâni, timp de 13 ani. Această tulpină a fost obţinută la mai multe laboratoare care au continuat subculturile pe diferite medii şi în condiţii variate. Rezultatul a fost producerea de mai multe vaccinuri, ce diferă între ele în ceea ce priveşte morfologia, creşterea pe medii selective, potenţialul de sensibilizare, respectiv imunizare şi virulenţă. Calea de administrare şi doza de vaccin BCG, elemente ce au importanţă privind eficacitatea, sunt de asemenea variabile. Calea intradermică cu o seringă cu ac ce permite măsurarea corectă a dozei de vaccin este cea mai recomandată. Acest mod de administrare a vaccinului BCG este scump şi, pentru că în unele ţări seringile şi acele sunt reutilizate, există riscul transmiterii infecţiei HIV sau/şi al hepatitei.

Vaccinul BCG este considerat foarte sigur la persoanele imunocompetente. Totuşi, poate fi urmat de o serie de complicaţii ce includ ulceraţie locală, precum şi adenită supurată regională întâlnită în 0,1-1% din cazuri. În mod obişnuit, leziunile menţionate se rezolvă spontan şi nu afectează nivelul de protecţie oferit de vaccin. Rareori este necesară chimioterapia şi ocazional se recomandă excizia chirurgicală a ganglionului de drenaj care trebuie pe cât posibil evitată. Osteita complică rar vaccinarea BCG, iar reacţiile sistemice, cum ar fi febra, convulsiile, inapetenţa, iritabilitatea sunt de asemenea rare.

Persoanele cu imunodepresie accentuată pot dezvolta infecţie BCG diseminată postvaccinală. Din acest motiv, vaccinarea cu BCG nu este recomandată la copiii infectaţi cu HIV. Totuşi, în zonele în care TBC are o prevalenţă ridicată, OMS recomandă vaccinarea BCG la nou-născuţii din mame HIV-pozitive, la care infecţia cu HIV este nedeterminată şi asimptomatică, chiar dacă există suspiciunea infecţiei cu HIV la naştere sau imediat după naştere.

Programele de vaccinare cu BCG variază larg în diferite ţări. Recomandările oficiale ale OMS se referă la o doză unică administrată la sugar. În unele ţări, repetarea vaccinării este universală, iar în alte ţări, printre care şi România, repetarea vaccinării se recomandă copiilor la care testarea cutanată la tuberculină este negativă şi/sau cicatricea vaccinală caracteristică este absentă.

Vârsta optimă pentru vaccinare, ca şi stabilirea dozei celei mai eficace nu sunt pe deplin stabilite. Rezultatele vaccinării BCG evaluate prin diferite studii statistice sunt destul de contradictorii.

Se consideră că vaccinarea BCG este eficace în 50% din cazuri în prevenirea tuberculozei pulmonare la adulţi şi copii. Se apreciază în primul rând efectul protector împotriva tuberculozei diseminate şi a meningitei TBC în 50-80% din cazuri. Utilitatea vaccinării TBC pare să fie, într-adevăr, în prevenirea formelor de tuberculoză ameninţătoare de viaţă la sugarii şi copiii mici.

Vaccinarea BCG efectuată în copilărie are un efect destul de mic în privinţa incidenţei finale a tuberculozei la adulţi, sugerând că efectul vaccinării este limitat în timp.

Cercetări recente, 1998, au finalizat eforturile de a se produce un vaccin mai eficient decât clasicul BCG. S-au creat mutanţi auxotrofici ai BCG prin metoda ingineriei genetice, care, cu ajutorul unui transportor, au inserat aleator într-un cromozom o genă mutantă, care, la rândul ei, se caracterizează prin mutaţii ce modifică o cale metabolică esenţială. Un astfel de vaccin auxotrofic rămâne viabil pentru un anumit timp (12-32 săptămâni), suficient pentru a se răspândi în organism şi a determina iniţierea răspunsului imun, la fel de eficient sau chiar mai eficient decât vaccinul BCG clasic, după care, din cauza absenţei unui factor nutritiv esenţial, moare fără a mai avea timp să provoace şi boala propriu-zisă.

Vaccinurile BCG auxotrofice au indicaţie majoră la persoanele imunodeprimate, inclusiv cei infectaţi cu HIV, nemaiexistând pericolul unei boli determinate de diseminarea BCG cu un asemenea vaccin şi nemaiprezentând riscul complicaţiilor, rare, dar uneori severe, ale vaccinului BCG clasic.

Tratamentul preventiv. Se referă la tratamentul persoanelor cu infecţie tuberculoasă asimptomatică, atestată de IDR la PPD reactivă, dar cu examen clinicoradiologic pulmonar normal, cu scopul de a preveni evoluţia bolii. Acest tratament este în prezent bine codificat şi acceptat.

AAP recomandă *la orice copil cu test cutanat pozitiv la tuberculină tratament zilnic cu HIN timp de 9 luni.* Eficienţa la copil este de 100%, cu o durată de cel puţin 30 ani. Unele studii au arătat că şi un tratament cu o durată de 6 luni poate asigura un grad ridicat de protecţie.

În situaţiile în care există rezistenţă sau intoleranţă la HIN la copii cu infecţie TBC asimptomatică, se recomandă tratament preventiv cu RIF timp de 9 luni. Dacă există o slabă cooperare la tratament

din partea pacientului, respectiv a familiei, oricare dintre aceste două medicamente poate fi administrat şi în regim de 2/7 sub TSS.

Tratamentul preventiv cu HIN se mai recomandă şi în următoarele 2 situaţii:

– copil sub 6 ani cu test cutanat la tuberculină negativ, care însă are contact recent cu un adult bolnav de TBC;

– copil născut dintr-o mamă cu tuberculoză. Acest copil poate fi deja infectat, dar nu a dezvoltat încă reacţia la tuberculină.

Tuberculoza-boală la un asemenea copil se poate dezvolta paralel cu reactivitatea cutanată la tuberculină, iar debutul bolii se poate manifesta înainte de pozitivarea testului cutanat.

La aceste două categorii de copii se începe imediat tratamentul preventiv cu HIN. După 3 luni de la contact se repetă testul cutanat la tuberculină. Dacă testul cutanat este negativ, se întrerupe tratamentul cu HIN, însă dacă testul este pozitiv se va efectua un tratament complet cu HIN timp de 9 luni, întrucât aceasta atestă prezenţa infecţiei TBC.

Tratamentul suportiv. Copiii bolnavi de tuberculoză care primesc tratamentul trebuie dispensarizaţi, urmărindu-se o serie de obiective: complianţa la tratament, monitorizarea reacţiilor adverse, alimentaţia adecvată, examenul clinic efectuat lunar sau de câte ori este nevoie.

Asigurarea că pacientul primeşte tratamentul adecvat este esenţială şi medicul trebuie să anticipeze dacă familia pacientului sau copilului bolnav nu respectă protocolul stabilit, ceea ce se estimează că se întâmplă în 30-50% din cazuri. Nerespectarea protocolului terapeutic stabilit este considerată ca o problemă majoră în tratamentul tuberculozei, mai ales când este vorba de cure de lungă durată, de peste 6-9 luni. În asemenea cazuri se va institui tratamentul direct supravegheat, cu ajutorul dispensarului de specialitate din teritoriu.

Toate cazurile de tuberculoză se vor raporta obligatoriu la serviciul specializat din teritoriul respectiv – ceea ce este reglementat în ţara noastră prin Programul Naţional de Control al Tuberculozei 1997-2000, aprobat de Ministerul Sănătăţii prin Ordinul numărul 733 din 19.08.1997.

Deosebit de importantă este alimentaţia. Este cunoscută creşterea ratei tuberculozei în perioadele de război, foamete, la grupurile sociale defavorizate şi relaţia strânsă dintre malnutriţie şi tuberculoză.

Studii experimentale recente (1998) au arătat distrugerea bK virulenţi din macrofage de către oxidul nitric (NO) şi alţi nitrogeni intermediari, a căror producere a fost determinată de producerea de interferon gama şi TNF. Invers, inhibarea inductorilor de NO (enzima care facilitează producerea de NO din arginină) determină evoluţia letală a infecţiei tuberculoase la animalele de experienţă. S-a explicat mecanismul prin care malnutriţia creşte susceptibilitatea şoarecilor la infecţia TBC prin aceea că aceasta reduce sinteza aminoacizilor specifici necesari producţiei de NO, care este realizată la un nivel mult mai scăzut, ca şi a gama-interferonului la nivel pulmonar. S-a constatat că malnutriţia reduce şi răspunsul imun celular necesar protecţiei împotriva infecţiei cu bK.

Aceste cercetări experimentale argumentează observaţiile anterioare, care au arătat că suplimentarea nutrimentelor şi în special a proteinelor în dietă reprezintă un veritabil adjuvant al terapiei anti-TBC, ce acţionează, în special în ţările în curs de dezvoltare, prin îmbunătăţirea reacţiei imune, prevenirea decesului şi accelerarea recuperării după vindecarea tuberculozei.

Bibliografie

ALWOOD K., KERULY J., MOORE-RICE K. şi colab.: Effectiveness of supervised intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. AIDS 1994; 8:1103-1108.

ANASTASATU C.: Tuberculoza pulmonară. In Pană R. (ed.): Tratat de Medicină Internă. Edit. Medicală, 1983, p. 364-429.

BLOOM R. BARY, PH. D.: Protection and Pathogenesis in Tuberculosis. In: Research in Progress – in the Howard Hughes Medical Institute 1997-1998, p. 73-76.

CHAISSON R.E., CLERMONT H.C., HOLT E.A. şi colab.: Six-months supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154:1034-38.

DARMSTADT L., LANE A.: Cutaneous Bacterial Infections – Tuberculosis of the Skin. In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saunders Company, 1996, p. 1894-1896.

GORDIN F.M., MATTS J.P., MILLER C. şi colab.: A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. New Engl. J. Med. 1997; 337:315-20.

JACOBS F., RICHARD M.D.: Tuberculosis. In: Gellis and Kagan's Current Pediatric Therapy, ed. a 15-a. W.B. Saunders Company, 1996, p. 625-629.

MITCHELL P.: Doctors sometimes tarry over starting tuberculosis treatment. Lancet 1999; 353(9156).
OLLE GOIG Y.E.: Control of Multidrug Rezistant Tuberculosis – DOTS-PLUS Strategy Will Be Hard to Implement. Br. Med. J. 1999; 318:736.
PERRIENS J.H., ST. LOUIS ME., MUKADI Y.B. şi colab.: Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire: A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. New Engl. J. Med. 1995; 332:779-84.
POPESCU V., MACRY V. şi colab.: Tuberculoza copilului. In Taindell C. (ed.): Tratat de Pediatrie. Boli infecţioase. Vol. IV, cap. 12. Edit. Medicală, Bucureşti, 1984, p. 647-796.
SHAIN ALVARO J. şi colab.: Wayward Patient's Committment to Directly Observed Preventive Therapy. Lancet Letters 1999; 353(154).
STARKE R. JEFFREY: Tuberculosis. In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co., 1996, p. 834-847.
SUN Z. şi colab.: Reduced Pyrazinamidase Activity and the Natural Resistance of Mycobacterium Kauseasi to the Antituberculosis Drog Pyrazinamide. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Am. Soc. Microbiol. 1999; 43(3):537-542.
WHALEN C., OKWERA A., JOHNSON J. şi colab.: Preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected Ugandans. 4th Conference on Retroviruses Opportunist Infections, ian. 22-26, 1997, Washington D.C. (Abstract).
ZHAO B.Y. şi colab.: Fluoroquinolone: Action Agains Clinical Isolates of Mycobacterium tuberculosis: Effects of a C-8 Methoxyl Group on Survival in Liquid Media and Human Macrophages. Antimirobial Agents and Chemotherapy. Am. Soc. Microbiol. 1999; 43(3):661-666.
*** Ministerul Sănătăţii – Romania: Programul Naţional antituberculos 1997-2000. Ordinul nr. 733, Bucureşti, din 19.08.1997.
***: American Academy of Pediatrics. In Peter Georges, Lepow, Mertho Mc. Krocken, H. George, Philips F. Carol: Tuberculosis – Report of the Committee an Infectious Diseases – 1991, p. 487-512.
***: WHO Global Tuberculosis Programme, Geneva: Global Tuberculosis Control – WHO Report, 1999.

BOLI INFECŢIOASE BACTERIENE LA COPIL

Rozina Iagăru

Scarlatina

Definiţie. Scarlatina este o boală acută infecţioasă, determinată de tipuri toxigene de streptococ beta-hemolitic grup A, caracterizată clinic prin anghină, febră, vărsături şi exantem caracteristic.

Etiologie. Agentul cauzal al scarlatinei este Streptococcus pyogenes cu variate serotipuri toxigene β-hemolitice din grupul A (clasificarea Lancefield). Sunt coci grampozitivi, aerobi (facultativ anaerobi), aşezaţi în lanţuri formate din 6-12 coci. Cresc pe medii geloză-sânge, putând determina hemoliză, permiţând clasificarea lor în: a) *α-hemolitici* (hemoliză completă), b) *β-hemolitici* (hemoliză parţială) şi *γ-hemolitici* (nu determină hemoliză). Majoritatea streptococilor din grupul A sunt β-hemolitici şi pot fi diferenţiaţi de alţi streptococi prin sensibilitatea lor la bacitracină.

Peretele celular este compus din 3 straturi distincte: 1) porţiunea externă conţine proteinele antigenice M, T şi R. Cea mai importantă este *proteina M,* pe baza căreia streptococul se divizează în mai mult de 90 serotipuri imunologic distincte, fiind şi factor major de virulenţă; 2) acidul lipoteichoic (factor de virulenţă); 3) acidul hialuronic (rezistă la fagocitoză şi ajută virulenţa).

Streptococul elaborează peste 20 *compuşi extracelulari:* exotoxina pirogenică (eritrotoxina) A, B, şi C, streptolizina O, streptolizina S, ADN-aza, streptokinaza, hialuronidaza, proteinaza, esteraza, amilaza, neuraminidaza etc. *Toxina pirogenică A* poate determina atât erupţia din scarlatină, cât şi pe cea din şocul toxic streptococic.

Patogenie. Streptococul se multiplică la nivelul porţii de intrare (faringe), determinând un proces inflamator local. Totodată, elaborează toxina eritrogenă care difuzează pe cale sanguină în întregul organism, determinând *sindromul toxic* din scarlatină, manifestat prin febră, cefalee, greaţă, vărsături şi exantemul caracteristic. Organismul elaborează *anticorpi antitoxinici* care apar după 2-3 săptămâni de la debutul bolii, având numai rol protector antitoxinic nu şi antibacterian. În afara acestor anticorpi, în organism mai apar şi alţii, dintre care anticorpii *antistreptolizina O (ASLO),* importanţi pentru diagnosticul retroactiv al infecţiei streptococice.

Epidemiologie. *Sursa de infecţie* este reprezentată de omul bolnav (anghină, scarlatină, impetigo etc.) şi de purtătorii sănătoşi de streptococ β-hemolitic la nivelul faringelui.

Calea de transmitere este în principal aerogenă prin contact direct (picături de secreţii nazofaringiene) şi mai rar indirect (prin obiecte contaminate recent).

Receptivitatea începe după epuizarea rezistenţei conferite de anticorpii antitoxinici transmişi de la mamă (vârsta de 6-12 luni). La copilul sub vârsta

de 3 ani scarlatina este rar întâlnită, la această grupă de vârstă predominând infecţiile cutanate cu streptococ (impetigo). Grupa de vârstă cea mai afectată este cea cuprinsă între 5 şi 15 ani.

Contagiozitate: bolnavul este contagios cu o zi înaintea debutului bolii şi 1-2 zile după începerea tratamentului antiinfecţios. Purtătorii de streptococ β-hemolitic grup A deţin un rol important (mai mult decât bolnavii) în transmiterea bolii.

Imunitatea după scarlatină este conferită de antitoxina eritrogenă, ea apărând bolnavul de o nouă scarlatină, nu însă şi de alte infecţii cu streptococ. Sunt citate reîmbolnăviri de scarlatină (2-3%) care sunt determinate de un alt serotip de streptococ β-hemolitic.

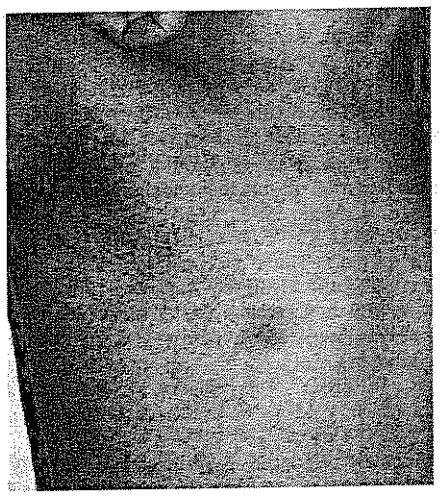
Tablou clinic. *Incubaţia* este în medie de 3-6 zile.

Debutul bolii este brusc, cu febră (39°-40°), anginã (manifestată prin dureri la deglutiţie), vărsături şi uneori dureri abdominale. *Perioada de invazie* durează 1-2 zile. *Perioada de stare* începe odată cu apariţia *exantemului scarlatinos,* care constă într-o erupţie micropapuloasă, apărută într-un singur puseu, aspră la palpare, uneori pe fond intens eritematos, care dispare la presiune. Erupţia este mai intensă la nivelul plicilor de flexiune a membrelor, unde formează linii transversale cu uşor caracter hemoragic *(semnul Grozovici-Pastia)* (fig. 24.11 A, B şi C). La nivelul feţei erupţia lipseşte, bolnavul prezentând congestia pometilor şi paloare perioronazală (facies „Filatov"). Exantemul dispare în 6-7 zile şi poate fi urmat de o descuamaţie fină pe trunchi şi faţă sau în lambouri pe palme şi plante (la cei netrataţi).

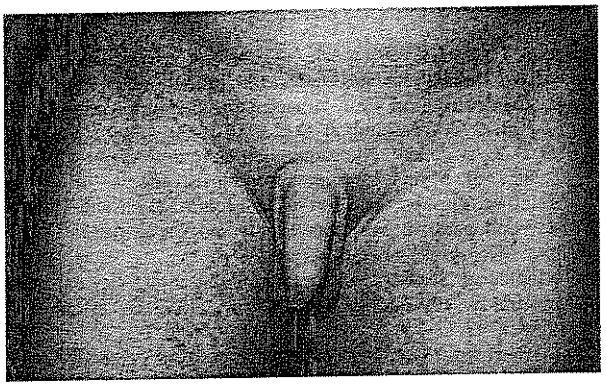
Angina poate îmbrăca aspecte variate: eritematoasă (angina roşie), eritematopultacee sau pseudomembranoasă. Se însoţeşte de adenopatie subangulomandibulară dureroasă.

Modificări la nivelul limbii: la debutul bolii limba este saburală, apoi epiteliul se elimină treptat (de la vârf şi margini spre bază). Desprinderea stratului epitelial superficial lasă mucoasa lingual roşie, cu papilele hipertrofiate (aspect de „limbă zmeurie") (fig. 24.12 A şi B), proces complet după 4-5 zile de la debutul bolii. Urmează apoi reepitelizarea ce conferă aspectul de „limbă lăcuită".

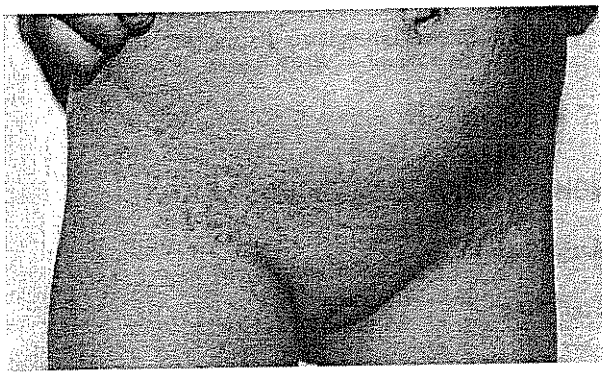
Forme clinice particulare. De cele mai multe ori se întâlnesc *forme atenuate* şi *uşoare,* care, nediagnosticate şi netratate, sunt urmate de complicaţii.



A

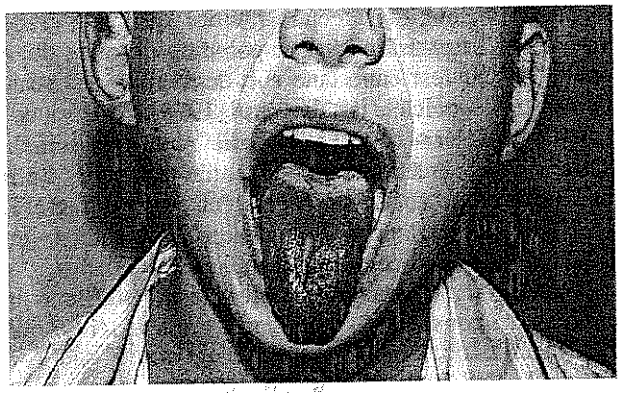


B



C

Fig. 24.11 – A, B, C: Scarlatină în perioada eruptivă. Erupţie micropapulară mai evidentă la nivelul plicilor – semnul Grozovici-Pastia. (Colecţia Clinicii de Boli Infecţioase „Victor Babeş", Bucureşti.)



A

B

Fig. 24.12 – A, B: Ciclul lingual în scarlatină, limbă „zmeurie". (Colecţia Clinicii de Boli Infecţioase „Victor Babeş", Bucureşti.)

Scarlatina extrafaringiană, cu poartă de intrare plăgile cutanate sau plăgile chirurgicale, este posibilă, dar rar întâlnită.

Scarlatina malignă, manifestată prin semne de toxemie intensă, evoluând cu complicaţii cardiocirculatorii, renale, encefalice şi şoc septic nu a mai fost raportată în ultimii ani.

Diagnostic pozitiv. Se bazează pe date: 1) *epidemiologice* (contact în familie sau în colectivitate); 2) *anamneză* (absenţa bolii în antecedente, a doua scarlatină întâlnindu-se foarte rar); 3) *tablou clinic* (enantemul şi exantemul caracteristice) şi 4) *date de laborator:* evidenţierea prin *culturi* a streptococului β-hemolitic din exsudatul nazofaringian. De multe ori culturile sunt negative, neexcluzând însă diagnosticul (cei mai mulţi bolnavi au primit anterior antibiotic). O metodă mai rapidă de diagnostic este *tehnica anticorpilor fluorescenţi* cu evidenţierea antigenelor streptococului.

Testul ASLO (test serologic) nu este modificat în boala acută, creşterea lui în convalescenţa bolii (mai mult de 166 U.Todd) permite diagnosticul retroactiv de infecţie streptococică.

Alte date de laborator nespecifice: leucocitoză cu neutrofilie şi uşoară eozinofilie, VSH accelerată, fibrinogenemie crescută, proteina C reactivă pozitivă.

Diagnostic diferenţial: în perioada eruptivă diagnosticul diferenţial se face cu alte boli eruptive: rujeola (catar oculonazal, tuse, semnul Koplik, erupţia caracteristică); rubeola poate evolua cu erupţie scarlatiniformă, dar lipseşte angina bacteriană şi sunt prezente poliadenopatiile generalizate; megaleritemul infecţios cu erupţie cu caracter polimorf; eritemul preeruptiv din varicelă (este urmat de erupţia veziculoasă); infecţii cu virusurile ECHO şi Coxsackie cu exantem; infecţia dată de Arcanobacterium haemoliticum, cu tablou clinic asemănător scarlatinei, dar care afectează îndeosebi adulţii tineri; boala Kawasaki în care, alături de exantem, sunt prezente adenopatiile, conjunctivita; afectează copiii de vârstă mică (sub vârsta de 5 ani); sindromul şocului toxic stafilococic, cu evoluţie foarte severă şi afectare multisistemică; exanteme alergice; exanteme solare şi altele.

Tratament. Scarlatina este boala cu internare obligatorie, în medie de 7-10 zile. *Dieta* va fi adaptată toleranţei gastrice a bolnavului. Iniţial regimul va fi hidrolactozaharat, la care se vor adăuga legume şi fructe, normosodat, normocaloric, fără exces de proteine şi lipide.

Tratamentul antiinfecţios: penicilina rămâne antibioticul de elecţie, neraportându-se streptococi rezistenţi la penicilină în ciuda utilizării intense şi de lungă durată a acesteia. Doza pentru penicilina G este moderată, variind la copil între 800 000-1 200 000 U./zi în 3-4 prize i.m., timp de 10 zile.

După câteva zile de tratament injectabil cu penicilină G, tratamentul poate fi continuat până la 10 zile cu penicilină V, 2 000 000 U./zi în 3-4 doze. Nereuşita eradicării streptococului cu acest antibiotic se datoreşte fie prezenţei în faringe a germenilor producători de penicilinază, fie prezenţei unui streptococ tolerant la penicilină.

Eritromicina se recomandă persoanelor alergice la penicilină, în doză de 30-40 mg/kg/zi în 3-4 doze, timp de 10 zile. În literatură au fost raportate cazuri de streptococi rezistenţi la eritromicină. Noile macrolide *(azitromicina, claritromicina)* în doze de

10 mg/kg/zi administrate în 2 prize p.o., 10 zile sunt mai eficiente, însă costul este mai ridicat. Se mai pot folosi: *lincomicina,* 40 mg/kg/zi, sau *clindamicina,* 30 mg/kg/zi, timp de 10 zile.

Cefalosporinele de administrare orală din generaţia I *(cefalotina, cefalexina)* sau din generaţia a II-a *(cefaclor),* în doză de 20 mg/kg, au o bună eficienţă în tratamentul faringitelor streptococice, însă penicilina rămâne antibioticul de primă alegere datorită eficienţei sale, a costului mic şi a spectrului relativ îngust.

În caz de *sindrom poststreptococic* se va continua protecţia antiinfecţioasă cu benzatinpenicilină (Moldamin, Extencilline) 1 flacon la 7 zile i.m. (pentru Moldamin) sau la 2 şi chiar la 4 săptămâni interval pentru Extencilline 1 200 000 U.

În convalescenţă se va urmări de asemenea examenul sumar de urină săptămânal, timp de 1 lună şi, dacă este necesar, ECG.

Complicaţii. Sunt posibile complicaţii:

1) *Toxice* (intrainfecţioase), secundare efectului toxinei eritrogene (miocardită, nefrită, artrită, hepatită).

2) *Septice:* a) de vecinătate (otită, otoantrită, sinuzită, adenoflegmon, flegmon periamigdalian, al planşeului bucal); b) la distanţă şi sistemice (artrite septice, bronhopneumonie, pericardită, meningită, septicemie).

3) *Alergice* (postinfecţioase), ca: reumatismul cardioarticular acut, glomerulonefrita acută poststreptococică, eritemul nodos, coreea acută Sydenham.

Prognostic. Este favorabil în formele diagnosticate şi tratate corect.

Profilaxie. Contacţii din familie şi din colectivităţi vor fi cercetaţi bacteriologic prin culturi din exsudatul nazofaringian. Purtătorii de streptococ β-hemolitic vor fi trataţi cu penicilină G, V sau eritromicină timp de 5-7 zile.

Vaccinul polipeptidic multivalent (pentru serotipurile M reumatogene), eficient la animalele de experienţă, nu este încă disponibil în clinica umană.

Sindromul şocului toxic stafilococic

Definiţie. Şocul toxic stafilococic (Toxic Shock Syndrome – TSS) este o boală acută multisistemică, caracterizată prin febră, hipotensiune arterială, erupţie eritematoasă, urmată în convalescenţă de descuamaţie tegumentară şi afectare multiorganică de grade variate. În literatură cazurile sporadice descrise după anul 1927 au fost cunoscute sub denumirea de „scarlatină stafilococică", iar din anul 1978, Todd şi colab. le-au descris ca o entitate distinctă sub numele TSS. Aceşti cercetători au evidenţiat asocierea bolii cu stafilococul auriu, în special cu grupul fagic I. Un TSS asemănător a fost descris în asociere cu infecţia cu streptococul grup A.

Etiologie. Sindromul şocului toxic stafilococic reprezintă consecinţa producerii *exotoxinei C* de către stafilococ, denumită şi *enterotoxină F* sau *TSS toxina-1.* TSS toxina-1 este (in vitro) un mitogen celular T, un agent imunosupresiv şi un stimul pentru producerea de către macrofage a interleukinei-1. Este posibilă şi intervenţia enterotoxinelor B şi C. Majoritatea cazurilor sunt produse de stafilococul auriu coagulazo-pozitiv, însă, recent, din vaginul femeilor cu TSS a fost izolat şi un stafilococ coagulazo-negativ, care a produs toxina TSST-1.

Numeroase studii indică faptul că TSST-1 este cauza cvasitotalităţii cazurilor de TSS menstruale şi a jumătate din cele nemenstruale. Majoritatea stafilococilor izolaţi aparţin grupului fagic I, sunt neinvazivi şi nu aderă de epiteliul vaginal.

Epidemiologie. TSS a fost descris la copii în anul 1978. Până atunci era cunoscut numai la femeile care foloseau tampoane absorbante în perioada menstruală. Sindromul a fost descris la femei şi în perioada nemenstruală, ca şi la persoane de ambele sexe cu vârsta cuprinsă între 8 şi 56 ani, cu factori de risc cum ar fi: infecţii cutanate şi subcutanate, sinuzite, proceduri chirurgicale diverse, plăgi, arsuri, tampoane nazale, pneumonii, pleurezii, osteomielită şi bacteriemie primară.

Patogenie. Schimbarea microflorei şi a unor parametri biochimici din vagin poate conduce la multiplicarea stafilococului producător de toxină. Toxina este responsabilă de leziunile cauzatoare de pierderea lichidelor din capilare, cu *exsudat* în spaţiul interstiţial şi, secundar, cu insuficienţă multiorganică.

Anatomie patologică. La necropsie se constată necroză tubulară renală, inflamaţie periportală hepatică, formarea de membrane hialine în plămân, degenerescenţă mixoidă a valvulelor cardiace, depleţie limfocitară în ganglionii limfatici, descuamaţie şi ulceraţii în esofag, vezică urinară, mucoasă cervicală şi vaginală. Se asociază cu descuamaţie subepidermică în tegument.

Tablou clinic. Diagnostic. Diagnosticul de TSS se bazează pe manifestările clinice (tabelul 24.V).

TABELUL 24.V

CRITERII CLINICE ŞI DE LABORATOR PENTRU DIAGNOSTICUL DE SINDROM TOXIC STAFILOCOCIC

- Febră ≥ 38,9°
- Erupţie eritematoasă difuză urmată de descuamaţie după 1-2 săptămâni (îndeosebi palmoplantară)
- Hipotensiune arterială severă, persistentă sau sincopă ortostatică
- Afectarea a 3 sau mai multe dintre următoarele organe şi sisteme:
  - gastrointestinal: vărsături şi diaree la debut
  - muscular: mialgii severe şi creşterea creatin kinazei
  - mucoase: hiperemie vaginală, orofaringiană, conjunctivală
  - renal: creşterea ureei, creatininei serice
  - hepatic: creşterea bilirubinei, TGP
  - hematologic: trombocite ≤ 100 000/mm^3
  - SNC: dezorientare şi alterarea stării de conştienţă fără semne neurologice de focar, când sunt absente febra şi hipotensiunea arterială

Debutul bolii este acut, cu febră mare, vărsături şi diaree, la care se adaugă jenă faringiană, cefalee şi mialgii. După 24 ore apare o *erupţie eritematoasă difuză* (asemănătoare eritemului solar) şi poate fi asociată cu hiperemie faringiană, conjunctivală şi la nivelul mucoasei vaginale. Din ziua a 3-a - a 4-a de boală pot apărea peteşii. Adesea bolnavul prezintă alterarea stării de conştienţă, oligurie şi hipotensiune arterială, care în cazurile severe poate progresa şi dezvolta *şoc toxic* şi *coagulare intravasculară diseminată* (CID).

Vindecarea se produce în 7-10 zile şi se asociază cu descuamaţie (în special pe palme şi plante), căderea părului şi unghiilor (după 1-2 luni), care se vor reface după 6 luni.

Mortalitatea este de 2% în TSS menstrual şi de 12% în TSS nemenstrual.

Nu există teste specifice de laborator, fiind afectate multiple organe: ficat, rinichi, muşchi, tract gastrointestinal, cord, plămân şi SNC.

Cel mai frecvent se întâlnesc: creşterea creatininei şi ureei serice, trombocitopenie, hipocalcemie, hiperbilirubinemie, creşterea enzimelor hepatice, leucocitoză (≥ 15 000/mm^3). Culturile bacteriene din focarele asociate (vagin, abces etc.) evidenţiază prezenţa stafilococului auriu (cel mai frecvent).

Diagnosticul diferenţial se face cu:

– TSS streptococic (uneori greu de diferenţiat), însă cel streptococic prezintă mai rar descuamaţie posterupţie, se poate asocia cu necroza ţesuturilor moi, inclusiv cu fasciita necrozantă sau cu miozită. Din produsul patologic se izolează prin culturi streptococ grup A (dar şi grup B, C, F şi G).

– Boala Kawasaki este foarte asemănătoare cu TSS, dar tabloul clinic nu este la fel de sever.

Ambele asociază febră, hiperemie a mucoaselor şi erupţie eritematoasă, urmată de descuamaţie, însă în boala Kawasaki lipsesc (sau sunt rare) mialgiile, vărsăturile, diareea, retenţia azotată, hipotensiunea arterială şi şocul toxic. Apare la copii sub vârsta de 5 ani, aşa încât cele câteva cazuri descrise la adulţi ca fiind boala Kawasaki ar fi putut fi TSS.

De asemenea, trebuie excluse alte boli ca: scarlatina, leptospiroza, necroliza epidermică toxică, septicemia, meningococemia, eritemul solar şi altele.

Tratament. Tratamentul urmăreşte îndeosebi corectarea şocului toxic şi a consecinţelor afectării multiorganice.

Corectarea hipovolemiei se va face cu soluţii hidroelectrolitice, dextran, plasmă.

Se vor administra agenţi inotropi (dopamina în doză de 1,5-10 μg/kg/min) pentru a îmbunătăţi contractilitatea cardiacă şi agenţi presori pentru creşterea rezistenţei periferice.

Tratamentul antiinfecţios va avea în vedere marea rezistenţă a stafilococului la antibiotice, astfel că vor fi alese antibiotice rezistente la β-lactamaze: *oxacilină* sau *nafcilină,* în doze de 150-200 mg/kg/zi în 4-6 prize i.v./i.m., timp de 10-14 zile. Se mai pot utiliza în funcţie de gravitatea cazului: *clindamicină, eritromicină, rifampicină, vancomicină.*

În TSS cauzat de streptococul piogen se va recomanda penicilină sau clindamicină.

Tratamentul va avea în vedere şi rezolvarea *focarelor infecţioase:* abcese, sinuzite, plăgi etc. care pot necesita tratament chirurgical.

Imunoglobulinele de administrare intravenoasă (IG IV) inhibă activarea celulelor T, astfel că pot fi utile în tratamentul TSS stafilococic sau streptococic.

Corticoterapia este indicată în cazurile severe de boală.

Prevenire. În primul rând se recomandă renunţarea la folosirea tampoanelor absorbante vaginale sau folosirea lor intermitentă. De asemenea, vor fi identificaţi factorii asociaţi cu sindromul nonmenstrual.

Difteria

Definiţie. Difteria este o boală infecţioasă acută, transmisibilă, cu specificitate umană, provocată de Corynebacterium diphteriae (Cd). Germenul rămâne la nivelul porţii de intrare, unde se multiplică şi provoacă leziuni sub formă de edem şi false membrane, iar la distanţă determină fenomene toxice în diferite organe, ca urmare a elaborării toxinei difterice. În formele severe boala poate evolua letal dar poate fi eficient prevenită prin vaccinarea antidifterică.

Etiologie. Corynebacterium diphteriae este un bacil grampozitiv, imobil, aerob, nesporulat, lung de 2-4 μm, cu extremităţi îngroşate ce conţin corpusculii metacromatici (descrişi de Babeş şi Ernst), cu dispunere caracteristică sub formă de litere chinezeşti. Este extrem de rezistent în mediul extern (în praful din camerele bolnavilor rămâne virulent 5 săptămâni). Sunt 3 tipuri de Cd: gravis, cel mai toxigen (13 subtipuri), intermedius (4 subtipuri) şi mitis (40 subtipuri). Toate tipurile pot provoca epidemii. Cele mai severe forme clinice sunt atribuite tipului gravis.

Exotoxina difterică este solubilă, filtrabilă şi difuzibilă (spre deosebire de bacilii pseudodifterici). Ea afectează toate celulele, îndeosebi pe cele miocardice, renale, precum şi fibrele nervoase lungi, prin blocare enzimatică şi moarte celulară. Este distrusă prin căldură. Acţiunea căldurii la 40°C, timp de 1 lună şi formolizarea 40% duc la pierderea puterii toxice, cu păstrarea capacităţii imunizante, rezultând astfel *anatoxina difterică.*

Epidemiologie. Ca rezultat al imunizării antidifterice în ultimii ani difteria este rar întâlnită.

Rezervorul de infecţie este strict uman (bolnavi sau purtători). *Transmiterea* difteriei se face aerogen, prin contact direct cu bolnavii şi purtătorii faringieni de Cd sau, mai rar, prin contact cu obiecte contaminate.

Difteria poate să apară uneori chiar şi la persoane imunizate antidifteric sau parţial imunizate (deci în prezenţa unui titru antitoxic „protector"), mai ales cu tulpinile gravis şi intermedius.

Poarta de intrare este de obicei faringiană, dar este posibilă şi la nivelul altor mucoase (oculară, genitală) sau al unor plăgi contaminate.

Receptivitatea naturală este generală şi poate fi verificată prin testul Shick (intradermoreacţia) sau prin dozarea titrului de anticorpi antitoxinici induşi prin vaccinare (titrul minim protector = 0,03 U./1 ml ser).

Patogenie. Bacilii difterici pătrund în fosele nazale sau în faringe, unde rămân localizaţi la suprafaţa mucoasei. După 2-4 zile tulpinile toxigene elaborează toxina difterică, care difuzează în circulaţia generală. După penetrarea membranei celulare toxina difterică inactivează *factorul de elongaţie,* o enzimă care, legată specific de ribozomi, participă la sinteza proteinelor celulare. Prin blocarea ireversibilă a factorului de elongaţie, celula devine incapabilă de a mai sintetiza proteine şi moare.

În zona colonizată de Cd se produce o necroză tisulară (ca răspuns la inflamaţia locală), cu apariţia unui exsudat care ulterior se transformă în pseudomembrane aderente, de culoare brun-cenuşie. Acestea conţin celule inflamatorii, eritrocite şi celule epiteliale, iar în jurul lor apare un edem al ţesuturilor moi. Toxina difterică produsă la locul infecţiei se răspândeşte pe cale hematogenă sau limfatică, putând afecta orice organ, dar mai frecvent apar leziuni cardiace (miocardită), renale (necroză tubulară) şi ale sistemului nervos (demielinizare). Cantitatea de toxină difterică din circulaţia generală depinde de capacitatea toxigenică şi de gradul de vascularizaţie de la nivelul porţii de intrare.

Antitoxina difterică neutralizează toxina circulantă, dar nu este eficientă asupra toxinei care a penetrat în celulă.

Tablou clinic. Manifestările clinice ale difteriei depind de statusul imunologic al organismului gazdă, de sediul infecţiei, de cantitatea de toxină difterică produsă etc.

Incubaţia variază de la 1 la 6 zile. În funcţie de localizarea anatomică, difteria poate fi nazală, faringiană, conjunctivală, auriculară, cutanată sau genitală. Pot fi afectate concomitent mai multe sedii anatomice. Se asociază cu febra de mică intensitate (38°C).

Difteria nazală nu poate fi deosebită iniţial cu nimic de o „răceală", banală. Treptat însă, secreţia nazală devine serosanguinolentă, apoi mucopurulentă şi, în final, apar escoriaţii ale buzei superioare şi narinelor, care exhală un miros neplăcut. Resorbţia lentă a toxinei difterice face ca manifestările sistemice să apară după un interval liber, ceea ce poate întârzia precizarea diagnosticului corect. Această formă este întâlnită îndeosebi la sugar.

Difteria faringiană este cea mai frecventă formă de boală. Iniţial se notează astenie, anorexie, subfebrilitate şi discretă odinofagie, echivalând clinic cu o faringită acută. După 1-2 zile apare angina cu aspect caracteristic: pseudomembrane cu extindere rapidă şi variabilă, aderente, de culoare alb-cenuşie care pot acoperi amigdalele, lueta şi palatul moale (fig. 24.13).

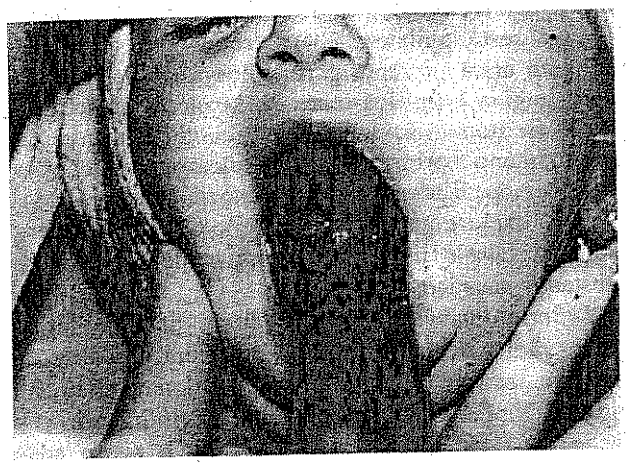


Fig. 24.13 – Difterie faringiană, membrană extinsă alb-cenuşie care acoperă amigdalele, lueta şi palatul moale.

După detaşare lasă o ulceraţie sângerândă, cu refacerea membranelor în 24 ore.

Caracteristică este *starea toxică,* uneori însoţită de tulburări circulatorii şi respiratorii acute. Pulsul este accelerat, în discordanţă cu temperatura în general normală sau puţin crescută (38°C).

La examenul obiectiv se constată adenită submandibulară şi laterocervicală, cu periadenită şi edem inflamator, ce deformează aspectul gâtului („gât proconsular"). Poate fi constatată paralizia vălului palatin, unilaterală sau bilaterală, însoţită de dificultăţi de deglutiţie.

În primele 7-10 zile de boală pot surveni coma şi moartea. Tratată corect şi în timp util, în 3-7 zile febra dispare, falsele membrane se elimină şi pacientul intră în convalescenţă.

Difteria laringiană reprezintă rezultatul extinderii la nivelul laringelui a pseudomembranelor difterice. Manifestările clinice sunt identice cu alte forme de laringită infecţioase, la care se adaugă cele produse de toxina difterică. În cazuri severe de difterie laringiană, pseudomembranele se pot extinde la arborele traheobronşic.

Simptomele includ: disfagie, dispnee, stridor respirator şi o tuse „metalică". Copilul este anxios şi cianotic, cu mare insuficienţă respiratorie, tiraj intercostal, supraclavicular şi subcostal. Dacă nu se intervine de urgenţă (intubaţie şi respiraţie artificială), pacientul decedează.

Au mai fost descrise: *difteria conjunctivală, difteria auriculară, difteria cutanată, difteria anală şi difteria vulvovaginală.*

Complicaţii. Complicaţiile rămân cauza cea mai importantă de mortalitate în difterie. Obstrucţia căilor respiratorii prin prezenţa pseudomembranelor poate provoca *asfixie* şi *moarte.*

Complicaţiile bacteriene sunt aproape absente (germenul rămânând cantonat la poarta de intrare). Deşi bacteriemia este foarte rar întâlnită, a fost raportată totuşi *endocardita difterică.*

Aproape toate complicaţiile sistemice sunt date de *toxina circulantă.*

Complicaţiile cardiovasculare. Miocardita poate surveni în formele severe, dar şi în cele de gravitate medie, în special atunci când administrarea antitoxinei se face tardiv. Poate apărea precoce, în primele 10 zile de boală, sau tardiv, în a doua sau a treia săptămână de boală (dar poate surveni oricând între prima şi a 6-a săptămână).

Se manifestă clinic prin: tahicardie, asurzirea zgomotelor cardiace, disritmii, sufluri, hipotensiune arterială, puls slab şi filiform, putând duce la insuficienţă cardiacă, colaps circulator sau stop cardiac (moarte subită). Pe ECG se constată: hipovoltaj, negativarea undei T, alungirea intervalului P-R, bloc atrioventricular de diferite grade. Dacă tratamentul este corespunzător şi copilul supravieţuieşte, recuperarea este de obicei completă.

Complicaţiile nervoase. Nevrita reprezintă o complicaţie toxică nervoasă a difteriei, cu afectarea fie a nervilor cranieni, fie a nervilor periferici.

Paralizia vălului palatin, cea mai frecventă complicaţie neurologică, apare în săptămână a 3-a de boală şi se caracterizează prin voce nazonată, dificultăţi de deglutiţie, refluarea nazală a alimentelor lichide. La examenul faringelui se observă vălul palatin care atârnă inert, lueta fiind atrasă către partea sănătoasă.

Paralizia de nervi oculomotori, îndeosebi perechea a 3-a (dar şi a 4-a şi a 5-a), apare în săptămâna a 5-a. Se manifestă prin ptoză palpebrală, strabism, diplopie şi dificultăţi de acomodare ce pot apărea şi precoce, încă din prima săptămână.

Paralizia membrelor, prin nevrite ale nervilor membrelor (sciatic popliteu extern, cubital etc.), apare tardiv, în săptămânile a 6-a - a 10-a de boală. Remisiunea este totală şi se produce după 2-3 luni.

Paralizia diafragmatică, prin nevrita frenicului, apare între prima şi a 7-a săptămână de boală.

Alte complicaţii toxice: hepatită, nefrită, gastrită, hemoragii ale glandelor suprarenale.

Diagnostic. Se stabileşte relativ uşor în cazurile severe de difterie faringiană şi în izbucnirile epidemice. La copii parţial imunizaţi şi în cazuri izolate diagnosticul întâmpină dificultăţi.

Criterii:

1) *anamnestice:* absenţa vaccinării, absenţa anticorpilor protectori, efectuarea intradermoreacţiei Shick (care în prezent se foloseşte pentru a determina statusul de imunitate faţă de difterie în populaţia infantilă). Persoanele imune au testul Shick negativ, receptivii au testul Shick pozitiv (hiperemia cu diametrul de minim 10 mm la locul inoculării toxinei Shick, cu răspuns maxim în a 5-a zi);

2) *epidemiologice* (focar sau contact cunoscut);

3) *clinice:* prezenţa falselor membrane, nedetaşabile, extinse, adenopatii şi tumefacţie cervicală, semne de toxemie generală, febră mică, existenţa unor complicaţii cardiocirculatorii sau nervoase;

4) *analize de laborator.*

Confirmarea diagnosticului de difterie este posibilă numai prin izolarea Cd pe medii de cultură adecvate. Identificarea Cd prin tehnica anticorpilor fluorescenţi este realizabilă numai în laboratoare specializate.

Culturile din exsudatul faringian se fac pe medii selective (Löffler, Clauberg, Tinsdall, Gundel-Tietz etc.) şi de îmbogăţire O.C.S.T.

Dacă se dezvoltă Cd în culturi, se fac *teste pentru toxigenitate* prin inocularea unei suspensii de germeni subcutanat la cobai (se înoculează 2 cobai, unul din ei fiind protejat anterior cu antitoxină difterică) şi se tipează fagic.

Metoda reacţiei de polimerizare în lanţ (Polymerase Chain Reaction - PCR) poate permite diagnosticul rapid al unei tulpini toxigene de Cd. O altă metodă de verificare a toxigenezei este metoda dublei difuziuni în gel (Ouhterlony-Eleck-Frobisher).

Alte examene de laborator: leucocitoza moderată şi proteinuria tranzitorie sunt comune, dar nespecifice. Rareori se constată anemie, prin hemoliză infecţioasă, citoliză hepatică, semne de retenţie azotată.

Diagnosticul diferenţial variază în raport cu localizarea infecţiei difterice.

Angina difterică trebuie diferenţiată de alte infecţii faringiene, cum ar fi: infecţia cu streptococ β-hemolitic grupa A (coinfecţia se întâlneşte la 1/3 dintre bolnavii cu difterie); mononucleoza infecţioasă (adenopatii generalizate, hepatosplenomegalie, formulă leucocitară caracteristică, anticorpi anti-virus Epstein-Barr, IgM); angina fuzospirilară (Plaut-Vincent) este unilaterală, iar frotiul din exsudatul faringian arată prezenţa germenilor fusiformi şi spirilari; angina herpetică, care se însoţeşte şi de gingivită şi stomatită; infecţii cu candida severe la gazde imunodeprimate; angina ulceronecrotică din unele hemopatii severe (agranulocitoză, leucemie etc.). Trebuie excluse şi aspectul plăgilor postamigdalectomie şi falsele membrane produse de ingestia de substanţe caustice (anamneza).

Difteria laringiană trebuie diferenţiată de laringitele virale, de corpii străini laringieni, de abcesul faringian sau retrofaringian, de papiloame, hemangioame, limfangioame faringiene, epiglotită prin infecţie cu Haemophilus influenzae tip b şi de edemul subglotic de cauză alergică.

Tratament. La orice suspiciune de difterie, tratamentul se va începe imediat şi se bazează pe neutralizarea toxinei difterice libere cu *antitoxină difterică* (chiar cu riscul infirmării ulterioare a diagnosticului).

Atunci când suspiciunea există, administrarea se va face fără a se aştepta rezultatul examenelor bacteriologice. Doza de antitoxină – *ser antidifteric* – va fi în funcţie de greutatea corporală, variind între 10 000 U. până la 100 000 U. (1 000-4 000 U./kg). Fiind un ser heterolog, se vor lua măsuri de prevenire a unui eventual şoc la proteină străină, prin *testul conjunctival* (administrarea unei picături de ser antidifteric diluat 1/10 într-un ochi şi soluţie salină pe celalalt ochi) sau *testul cutanat* (administrarea unei diluţii 1%, 0,1 ml i.d.). Dacă rezultatul este negativ, după 20 min serul se va administra i.v./i.m. Desensibilizarea este necesară la pacienţii alergici folosind diluţii mari, 1/10 000 până la nediluat, câte 0,1 ml la 30 min s.c. Boala serului apare la 5-20% dintre pacienţi.

Terapia cu antibiotice are 3 efecte benefice: 1) încetineşte producerea de toxină; 2) ameliorează infecţia locală şi 3) previne răspândirea germenilor la contacţii neinfectaţi.

Dintre antibiotice, *penicilina G, eritromicina, clindamicina, rifampicina* sunt eficiente asupra tulpinilor de Cd.

Unii autori preferă eritromicina, în doză de 30-50 mg/kg/ zi, timp de 10 zile, însă au fost raportate tulpini rezistente (Harnisch J.P.-Seattle). O alternativă este administrarea penicilinei G în doză de 100 000-200 000 U./kg/zi i.v. în formele severe, timp de 14 zile. Rifampicina în doză de 10-20 mg/kg/zi, 7-10 zile, se recomandă la cei cu tulpini rezistente la eritromicină.

În convalescenţă, se efectuează 3 culturi la interval de 24 h din exsudatul nazofaringian, pentru a detecta eventuali purtători de Cd. În aproape 50% din cazuri, difteria nu este urmată de imunitate; se recomandă astfel şi imunizarea activă cu anatoxină difterică (DT sau ADPA). Purtătorii de Cd vor fi trataţi cu eritromicină – aceleaşi doze timp de 7 zile, cu repetarea exsudatului faringian la terminarea tratamentului.

Tratamentul suportiv este de asemenea important. *Repausul la pat* este recomandat în timpul fazei acute a bolii (2-3 săptămâni). Se va efectua ECG de 2-3 ori pe săptămână în primele 6 săptămâni de boală, pentru a descoperi cât mai precoce o eventuală miocardită.

În formele obstructive severe (aspirarea de membrane faringiene dislocate, extensia lor în laringe sau prin compresiune externă de la adenopatii şi edem) este necesară uneori traheostomia sau intubaţia.

Miocardita difterică şi insuficienţa cardiacă necesită digitalizare (contraindicată în prezenţa unor disritmii ventriculare). În cazuri severe, se administrează corticoterapie, prednison în doză de 1-1,5 mg/kg/zi timp de 2 săptămâni, ceea ce poate diminua incidenţa miocarditei şi a nevritelor (nu este unanim acceptat).

Prognostic. Depinde de localizarea infecţiei, virulenţa germenului, statusul imun al gazdei şi, în mod decisiv, de administrarea precoce a antitoxinei difterice şi a tratamentului cu antibiotice.

Mortalitatea raportată în ultimii ani a fost de 5% (date din literatură). Prognosticul rămâne întotdeauna rezervat, până la obţinerea vindecării, deoarece unele complicaţii pot surveni brusc şi imprevizibil.

Profilaxie. Profilaxia difteriei se realizează prin imunizarea activă cu anatoxină difterică (se administrează în triplul vaccin DTP împreună cu anatoxina tetanică şi vaccinul antipertussis). Imunizarea primară constă în administrarea vaccinului DTP 0,5 ml i.m. la vârstele de 2, 4 şi 6 luni, cu rapeluri la 18 luni, la 4 ani cu DTP şi la 7 ani cu DT, apoi DT la 10 ani interval.

Contacţii direcţi al căror status vaccinal este incomplet sau neclar vor primi prompt o doză de anatoxină difterică şi tratament antibiotic profilactic cu eritromicină sau penicilină 7-10 zile, apoi vor primi imunizare completă.

Tusea convulsivă

Definiţie. Tusea convulsivă (TC) este o boală infectocontagioasă acută determinată de germeni din genul Bordetella.

Denumirea de Pertussis este mai adecvată decât cea de TC deoarece la copiii mici şi la persoanele în vârstă lipsesc paroxismele.

Etiopatogenie. Genul Bordetella cuprinde 4 specii: B. pertussis, B. parapertussis, B. bronchiseptica şi B. avium.

B. pertussis şi B. parapertussis sunt responsabile de producerea bolii la om. B. bronchiseptica este patogenă îndeosebi la animale, determinând afecţiuni respiratorii (la om determină rareori infecţie, la persoane imunodeprimate). B. avium nu infectează omul (este agentul etiologic al rinotraheitei curcanilor).

B. pertussis (determină 90-95% dintre îmbolnăviri) este un cocobacil gramnegativ, de dimensiuni mici (0,2-0,8 μm), aerob, necesită medii de cultură speciale (Bordet-Gengou, Stainer-Scholte, Regan-Lowe, geloză şocolad etc.).

Patogenitatea B. pertussis este dată de o serie de *componente biologic active:* hemaglutinina filamentoasă (proteina de suprafaţă, mediator important de adeziune a germenului de celulele epiteliale ciliate), aglutinogenele pertussis (proteine de suprafaţă cu acelaşi rol de ataşare bacteriană), factorul de inducere a limfocitozei (toxina pertussis cu rol de inducere a leucocitozei, anafilaxie şi sensibilizare), adenilat ciclaza, toxina termolabilă, endotoxina pertussis (de natura polizaharidică), citotoxina traheală, hemolizina şi o proteină a membranei externe (pertactin).

Faţă de aceste componente, organismul elaborează anticorpi.

Anticorpii antihemaglutinină şi antitoxină pertussis au rol protector, iar cei aglutinanţi sunt markeri serologici utilizaţi pentru studii epidemiologice.

Deşi B. parapertussis nu are în componenţă toxina pertussis, totuşi determină o boală similară TC.

Anoxia din Pertussis se datoreşte paroxismelor de tuse.

Epidemiologie. Boala poate apărea în orice zonă geografică, anual îmbolnăvindu-se 60 milioane persoane, cu peste 500 000 decese. Contagiozitatea este foarte mare.

Sursa de infecţie este reprezentată de omul bolnav, starea de purtător de germeni fiind numai tranzitorie. Experimental s-a reuşit reproducerea bolii la unele animale.

Transmiterea bolii de la o persoană la alta se face pe cale aerogenă prin picături din secreţiile respiratorii.

Populaţia cu riscul cel mai crescut de îmbolnăvire este reprezentată îndeosebi de copii. Pertussis evoluează endemic, cu cicluri epidemice la intervale de 2-5 ani.

Reinfecţiile subclinice contribuie la consolidarea imunităţii după vaccinare sau după boală. S-a demonstrat faptul că, în colectivităţile închise, contacţii cu bolnavii de TC (chiar complet vaccinaţi) fac o boală subclinică (în proporţie de 50%). TC la adolescenţi şi adulţi este clinic necaracteristică, reprezentând însă rezervorul major de B. pertussis pentru sugari şi copii (chiar la nou-născuţi, deoarece imunitatea nu se transmite transplacentar).

Imunitatea după boală şi după vaccinare este în medie de 12 ani.

Mortalitatea este de 1% şi se întâlneşte de regulă sub vârsta de 1 an.

Tablou clinic. Este o boală de lungă durată, în medie de 6-8 săptămâni şi cuprinde 3 stadii evolutive: cataral, al paroxismelor şi convalescenţă.

După o *incubaţie,* ce variază între 3 şi 12 zile (uneori 3 săptămâni), începe faza catarală. Aceasta este necaracteristică şi se manifestă prin rinoree, congestie nazală, strănut şi tuse iritativă. Durează în medie 7-10 zile, apoi tusea devine mai frecventă şi cu o durată mai mare. Febra lipseşte în toate stadiile bolii, apariţia ei indicând o suprainfecţie.

Stadiul paroxismelor durează 2-4 săptămâni şi se manifestă prin creşterea intensităţii tusei şi apariţia *accesului de tuse paroxistică* („chinta").

Aceasta se manifestă printr-o inspiraţie mai profundă, urmată de o serie de secuse de tuse (5-10) scurte, spastice, supărătoare, uneori însoţite de cianoza feţei, anxietate, ce pot anunţa o posibilă asfixie. Urmează o inspiraţie adâncă, şuierătoare, denumită *repriză,* care încheie accesul sau pot începe alte secuse de tuse. Tusea este predominant nocturnă, emetizantă, urmată de eliminarea de secreţii bronşice vâscoase.

Faciesul este congestionat, anxios, ochii proemină, limba este propulsată.

Numărul acceselor poate fi de 10 până la 40 în 24 ore, în funcţie de gravitatea bolii. Nou-născutul şi sugarul foarte mic prezintă, în loc de tuse, *cianoză* şi *apnee* (uneori convulsii parţiale). Între accese cei mai mulţi copii sunt aparent sănătoşi, alţii sunt epuizaţi, palizi, inapetenţi şi speriaţi de posibilele accese.

Boala la copiii imunizaţi se manifestă prin scurtarea tuturor perioadelor şi o evoluţie mai uşoară.

Pot apărea *recurenţe* cu ocazia altor infecţii respiratorii: gripa, infecţia cu virusul sincitial respirator, adenovirusuri etc.

La *examenul clinic* pot fi observate hemoragii conjunctivale şi peteşii ale regiunii superioare a corpului, lezarea frenulului lingual.

În *convalescenţă,* numărul, severitatea şi durata acceselor de tuse diminuează. Durata acestei perioade este de 2-4 săptămâni, însă uneori poate fi de 6 luni sau mai mult (în asociere cu alte infecţii respiratorii).

Diagnostic pozitiv. Se stabileşte pe baza *datelor anamnestice* (lipsa imunizării, contactul cu un bolnav), *a tabloului clinic* (tuse asociată sau nu cu paroxisme cu durată mai mare de 2 săptămâni, în absenţa febrei, exantem, dureri la deglutiţie, disfonie, tahipnee, wheezing şi raluri) şi *a examenelor de laborator.*

Este prezentă leucocitoza, variind de la 15 000 până la 100 000/m^3, cu limfocitoză.

Limfocitele sunt mici (normale), în comparaţie cu limfocitele mari, atipice întâlnite în infecţiile virale. În formele severe, leucocitoza este mare şi se poate asocia cu trombocitoza.

Rareori s-au observat hiperinsulinemie şi hipoglicemie.

Examenul radiologic pulmonar arată în majoritatea cazurilor un infiltrat perihilar şi atelectazie. Bronhopneumonia poate să apară ca urmare a unei infecţii secundare.

Metodele de confirmare a infecţiei cu B. pertussis au specificitate şi sensibilitate limitată. Me-

toda cea mai specifică rămâne izolarea prin *culturi* din secreţiile nazofaringiene a B. pertussis (numai în stadiul cataral şi paroxistic precoce). Un test rapid de diagnostic este *testul cu anticorpi fluorescenţi* al secreţiei nazofaringiene, pentru decelarea antigenelor de B. pertussis şi B. parapertussis. Un test mai nou este cel al *reacţiei de polimerizare în lanţ (PCR)* a secreţiei nazofaringiene; de asemenea *testele imunoenzimatice* (ELISA).

Testele serologice nu ajută la stabilirea diagnosticului în faza iniţială a bolii şi sunt dificil de interpretat la persoanele imunizate.

Diagnostic diferenţial: tusea prelungită poate fi determinată şi de *alte infecţii* provocate de virusuri gripale şi paragripale, virusul sinciţial respirator, adenovirusuri, infecţia cu Mycoplasma, Chlamydia etc. În toate aceste cazuri este prezentă febra, copilul este dispneic, polipneic, poate prezenta wheezing, raluri bronşice. Diagnosticul diferenţial al infecţiei cu B. pertussis trebuie făcut de asemenea cu infecţia cu B. parapertussis şi B. bronchiseptica, care determină o boală similară, dar de severitate medie.

Se vor avea în vedere şi *boli neinfecţioase* care determină tuse severă: fibroza chistică, corpi străini bronşici aspiraţi, fistula traheoesofagiană, refluxul gastroesofagian şi formaţiunile tumorale care comprimă traheea (inclusiv adenopatiile din complexul primar TBC).

Tratament. TC nu este o boală cu internare obligatorie, dar este necesară internarea copiilor mici (sub vârsta de 3 luni) şi a celor care prezintă forme severe de boală şi complicaţii.

Vor fi monitorizate funcţiile vitale: numărul acceselor/24 ore şi severitatea lor, prezenţa vărsăturilor, a cianozei şi a crizelor de apnee. Vor primi în funcţie de acestea: oxigen, nutriţie parenterală, respiraţie asistată.

Tratamentul antiinfecţios are rol de sterilizare şi de reducere a răspândirii bolii. Administrarea antibioticului are eficienţă maximă în faza catarală sau a paroxismelor (precoce). Se va alege un antibiotic cu bună penetrare în tractul respirator. Se preferă eritromicina, în doză de 30-50 mg/kg/zi în 4 prize p.o., timp de 14 zile.

S-au cunoscut cazuri cu B. pertussis rezistentă la eritromicină.

Alte antibiotice, ca: *ampicilina* în doză de 50-100 mg/kg/zi în 4 prize i.m./p.o., *amoxicilina* 30-50 mg/kg/zi p.o. în 3-4 doze, *rifampicina* 10-20 mg/kg/zi în 2 prize, *cotrimoxazolul* 8-10 mg/kg/zi (trimetoprim) în 2 prize, au eficienţă clinică mai mică decât eritromicina.

Fluorochinolonele, claritromicina şi *azitromicina* au activitate demonstrată in vitro, dar datele clinice sunt limitate.

Corticoterapia (sub formă de prednison 1-2 mg/kg/zi, betametazonă 0,075 mg/kg.zi p.o. sau hemisuccinat de hidrocortizon i.v. 10-20 mg/kg/zi), pentru câteva zile, poate avea efect benefic în formele severe, reducând numărul şi intensitatea paroxismelor. Are indicaţie şi în tratamentul encefalitei pertussis.

Imunoglobulinele umane antipertussis sau imunoglobulinele de uz i.v. şi-au demonstrat eficienţa în formele severe.

Tratamentul simptomatic are în vedere medicaţia antitusivă (Paxeladine, Sinecod etc.), fluidifiante ale secreţiei bronşice (bromhexin, acetilcisteină etc.), bronhodilatatoare (salbutamol) etc.

Complicaţii. Sunt mai frecvente la copiii de vârstă mică. Se pot grupa în 3 categorii: 1) respiratorii; 2) ale SNC; 3) secundare paroxismelor de tuse.

Complicaţiile respiratorii. Bronhopneumonia este cea mai frecventă complicaţie a TC şi este determinată de infecţia secundară cu germeni ca: Haemophilus influenzae, pneumococ, stafilococ. B. pertussis poate determina el însuşi pneumonie prin extinderea infecţiei.

Alte complicaţii respiratorii: atelectazia, bronşiectazia, emfizemul interstiţial sau subcutanat, pneumotoraxul, otita medie (la sugari), hemoragiile pulmonare (la nou-născut).

Complicaţiile SNC. Sunt relativ frecvente în stadiul paroxismelor.

Encefalita pertussis este o complicaţie severă a TC şi se manifestă prin febră, convulsii şi alterarea senzoriului de grade diferite. Evoluţia encefalitei este severă, cu decese în proporţie de 1/3, sechele severe la 1/3 dintre supravieţuitori.

Sechelele includ retard mental, convulsii, schimbarea personalităţii şi comportamentului.

Au mai fost descrise: convulsii (3% la sugari), hemiplegie, paraplegie, ataxie, afazie, cecitate, surditate şi rigiditate prin decerebrare.

Efectele secundare creşterii presiunii intracerebrale, intratoracice, intraabdominale în timpul paroxismelor severe pot fi: epistaxis, melenă, peteşii,

hematom subdural, hernii ombilicale şi prolaps rectal.

Profilaxie. Contacţii direcţi cu bolnavii de TC vor primi tratament antiinfecţios cu eritromicină (în dozele uzuale) timp de 14 zile.

Prevenirea bolii prin imunizare rămâne cea mai eficientă metodă (boala poate apărea şi după vaccinare, dar într-o formă uşoară).

Vaccinul celular (obţinut din germeni inactivaţi) combinat cu anatoxină difterică şi tetanică (DTP) conferă o protecţie de 64%-95%.

Se poate însoţi de reacţii locale şi uneori de reacţii sistemice, dar balanţa beneficiu/reacţii adverse înclină în favoarea utilizării vaccinului.

Vaccinul acelular (conţine toxină pertussis inactivată şi filamente de aglutinină, aglutinogen) a dovedit o mai mică eficienţă comparativ cu vaccinul celular, dar se asociază cu mai puţine reacţii adverse, iar îmbolnăvirile îmbracă forme uşoare.

Meningite bacteriene purulente

Definiţie. Meningitele bacteriene purulente sunt inflamaţii ale membranelor care învelesc axul cerebrospinal (îndeosebi ale leptomeningelor), provocate de variate bacterii piogene. Se caracterizează prin febră, cefalee, vărsături, alterarea de grade diferite a senzoriului, semne de iritaţie meningiană şi prezenţa unui număr anormal de leucocite în lichidul cefalorahidian (LCR).

Etiologie. Infecţia meningelui poate fi determinată de numeroase bacterii patogene sau condiţionat patogene. Ponderea lor variază în funcţie de vârstă şi de prezenţa unor factori predispozanţi (tabelul 24.VI).

TABELUL 24.VI

AGENŢII ETIOLOGICI AI MENINGITELOR BACTERIENE ÎN FUNCŢIE DE VÂRSTĂ ŞI FACTORI PREDISPOZANŢI
(după Mandell, 1995)

Factori predispozanţi	*Agent patogen*
Vârstă	
0-4 săptămâni	Str. agalactiae, E. coli, Listeria monocytogenes, Klebsiella, Enterococcus spp., Salmonella spp., Ps. aeruginosa.
4-12 săptămâni	Str. agalactiae, E. coli, L. monocytogenes, H. influenzae, Str. pneumoniae, N. meningitidis
3 luni-18 ani	H. influenzae, N. meningitidis, Str. pneumoniae
Teren imunocompromis	Str. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, bacili aerobi gramnegativi (inclusiv Ps. aeruginosa)
Fractură bazilară	Str. pneumoniae, H. influenzae, Str. β-hemolitic grup A
Traumatism cranian, postchirurgie	S. aureus, S. epidermidis, bacili aerobi gramnegativi (inclusiv Ps. aeruginosa)
Şunt ventriculo-cardiac	S. epidermidis, S. aureus, bacili aerobi gramnegativi (inclusiv Ps. aeruginosa), Propionibacterium acnes

La vârsta de *nou-născut* (0-28 zile), în etiologia meningitelor bacteriene purulente predomină bacilii gramnegativi enterici (E. coli, Klebsiella spp., Salmonella spp., Proteus, Pseudomonas aeruginosa), streptococul grup B, Listeria monocytogenes. Neisseria meningitidis şi Streptococcus pneumoniae sunt foarte rar întâlnite la această vârstă. L. monocytogenes determină meningite şi la alte vârste în condiţiile unui teren imunodeprimat şi la persoane cu risc crescut (recipient de transplant, pacienţi hemodializaţi etc.).

La grupa de *vârstă 4-12 săptămâni* sunt mai frecvent implicaţi: Streptococcus agalactiae (grup B), E. coli, L. monocytogenes, H. influenzae tip b, Streptococcus pneumoniae, N. meningitidis.

După *vârsta de 3 luni* şi la *copilul mare* etiologia cuprinde H. influenzae tip b, N. meningitidis şi Streptococcus pneumoniae.

Etiologia meningitelor purulente la *bolnavii imunodeprimaţi* este: Streptococcus pneumoniae, L. monocytogenes, bacili aerobi gramnegativi (inclusiv Ps. aeruginosa). Persoanele cu *fractură bazilară* fac mai frecvent meningite cu pneumococ, H. influenzae tip b, streptococ grup A. Meningitele bacteriene după *traumatisme craniene* sau *intervenţii neurochirurgicale* au ca etiologie: Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, bacili aerobi gramnegativi (inclusiv Ps. aeruginosa). *Meningita secundară şuntului LCR* are în spectru: S. epidermidis, S. auriu, bacili aerobi gramnegativi (inclusiv Ps. aeruginosa), Propionibacterium acnes.

Bacteriile anaerobe determină foarte rar meningite, de regulă producând abcese cerebrale. Cel mai frecvent sunt implicaţi: streptococi anaerobi, Fusobacterium necrophorum, Prevotella melaninogenica şi Bacteroides fragilis. Au fost raportate meningite cu Cl. perfringens după plăgi penetrante craniene.

Meningitele polimicrobiene se întâlnesc într-o proporţie de 1% din cazuri la bolnavi cu otite medii

ronice, fistule LCR, neoplasm primitiv al SNC. Cei mai frecvenţi germeni întâlniţi au fost: enterobacterii, germeni anaerobi (B. fragilis, Cl. species, peptostreptococi), S. auriu, Pseudomonas spp. şi H. influenzae. La copii au fost raportate în literatură are cazuri de *meningite mixte virobacteriene*. Germenii bacterieni implicaţi au fost: H. influenzae, meningococul şi Salmonella, iar virusurile cel mai frecvent întâlnite au fost: ECHO, Coxsackie şi herpes simplex.

Epidemiologie. Frecvenţa meningitelor este diferită de la o ţară la alta, o mare importanţă având-o starea socioeconomică a populaţiei respective. Perioada de vârstă cu riscul cel mai mare de apariţie a meningitei purulente este vârsta de 6-12 luni. Deşi meningitele pot apărea la orice vârstă, 90% dintre acestea apar între vârsta de 1 lună şi 5 ani.

Modul de transmitere cel mai probabil este de la persoană la persoană, prin contact cu secreţii ale tractului respirator. O mare importanţă o au purtătorii sănătoşi de germeni (meningococ, H. influenzae, streptococ grup B etc.). Riscul de a face meningită creşte la persoanele cu bacteriemii oculte.

Factori favorizanţi pot fi: infecţii sistemice (celulita cu H. influenzae, endocardite etc.), deficite imunologice ale gazdei (umorale, celulare, sistem complement, sistem properdinic), disfuncţii splenice (anemia cu celule falciforme, asplenia), anomalii anatomice congenitale sau dobândite (meningomielocel, sinus dermal lombosacrat, traumatisme craniene), infecţia şuntului LCR.

Haemophilus influenzae tip b (HI) poate fi găsit în nazofaringe până la 80% dintre copii şi adulţi. Copiii nevaccinaţi anti-HI prezintă un mare risc de a face boala invazivă între vârsta de 2 luni şi 2 ani, cu incidenţa maximă între 6 şi 9 luni. Un risc mare de a face meningită îl prezintă, de asemenea, sugarii cu otită medie cu HI şi cei imunodeprimaţi HIV. După introducerea vaccinării în unele ţări, frecvenţa acestei etiologii a scăzut mult.

Streptococcus pneumoniae (pneumococul): riscul de apariţie a unei septicemii şi/sau a meningitei cu acest germen depinde în parte de serotipul infectant. Din cele 83 serotipuri, 18 sunt responsabile de majoritatea infecţiilor sistemice. Starea de purtător nazofaringian de pneumococ în familie este tranzitorie (2-4 luni) şi adesea se asociază cu producerea de anticorpi specifici de tip. Poate apărea la toate vârstele, cu frecvenţă maximă în lunile de iarnă. Factorii de risc sunt reprezentaţi de: anemia cu celule falciforme, asocierea de otită medie, sinuzită, pneumonie, otoree sau rinoree cu LCR, splenectomie, transplant medular.

Neisseria meningitidis (meningococul): meningita cu acest germen poate apărea sporadic sau în epidemii (grupul B sporadic, iar grupele A şi C în epidemii). Îmbolnăviri pot apărea în tot timpul anului, mai frecvent însă iarna şi primăvara. Purtătorii nazofaringieni (1-15% dintre adulţi, mai mult însă în epidemii), cu durata de săptămâni, luni, au rol important în transmiterea bolii. Riscul de a apărea cazuri secundare de boală în familie este de 1%, iar în colectivităţile de zi este de 1‰. Boala se întâlneşte mai frecvent la persoanele cu stări de deficienţă a componentelor terminale ale complementului (C5-C9).

Listeria monocytogenes este rar întâlnită în etiologia meningitelor purulente, dar mortalitatea prin boală este mare. Serotipurile Ia, Ib şi IVb sunt cel mai frecvent implicate. Femeile gravide pot fi purtătoare asimptomatice în tractul genital şi rectal, putând transmite infecţia la nou-născut. Listerioza perinatală poate îmbrăca 2 forme: precoce (infecţie intrauterină) şi tardivă (infecţie perinatală), cu apariţia meningitei în săptămânile a II-a şi a III-a de viaţă. Infecţia se poate transmite şi prin ingestia de alimente contaminate.

Streptococcus agalactiae (grup B) reprezintă o cauză frecventă de meningită la nou-născut. A fost izolat din culturi vaginale şi rectale la 15-40% dintre femeile gravide asimptomatice. Starea de purtător poate fi cronică, tranzitorie sau intermitentă. A fost raportată şi transmiterea prin intermediul mâinilor personalului de îngrijire a copiilor. Majoritatea meningitelor neonatale cu acest germen sunt determinate de subtipul III şi apar după prima săptămână de viaţă.

Bacilii aerobi gramnegativi (Klebsiella spp., E. coli, Serratia marcescens, Ps. aeruginosa, Salmonella spp., Proteus) se întâlnesc în etiologia meningitelor nou-născutului, la persoane cu traumatisme craniene sau intervenţii neurochirurgicale, la imunodeprimaţi şi la bolnavii cu septicemii cu bacili gramnegativi.

Stafilococii: meningitele determinate de S. auriu sunt întâlnite după intervenţii neurochirurgicale sau după traumatisme craniene. S. epidermidis reprezintă cea mai frecventă cauză de meningită la pacienţii cu şunt al LCR.

Asocierile aerobi-anaerobi se întâlnesc la bolnavii cu infecţii ale şuntului LCR şi în meningitele secundare unui abces cerebral deschis.

Patogenie. Invazia bacteriană a meningitelor se realizează prin 3 modalităţi principale: 1) pe *cale hematogenă* de la un focar infecţios primar; 2) prin *contiguitate* (probabil pe cale limfatică) de la un focar infecţios de vecinătate (otoantrita, otita cronică, sinuzita etc.); 3) prin *însămânţarea directă a LCR* prin traumatisme craniocerebrale şi mai rar iatrogen (puncţii rahidiene septice, intervenţii neurochirurgicale). Secvenţial, mecanismul apariţiei meningitei purulente cu cei mai frecvenţi germeni (H. influenzae, meningococ şi pneumococ) constă în colonizarea iniţială a mucoasei căilor respiratorii, urmată de invazia sanguină, penetrarea barierei hematomeningiene şi multiplicarea lor în LCR. Toţi aceşti germeni produc IgA-proteaza, care scindează anticorpii tip IgA locali, inactivând astfel primul mecanism de apărare de la nivelul mucoasei. În absenţa anticorpilor specifici, nu se cunoaşte de ce unii indivizi rămân purtători de germeni iar alţii dezvoltă boală sistemică. După pătrunderea şi multiplicarea germenilor în LCR, anumite componente ale capsulei bacteriene sunt inductori majori de inflamaţie meningiană.

Răspunsul inflamator este determinat prin eliberarea în spaţiul subarahnoidian a variate citokine, cum ar fi interleukina-1 (IL-1) şi factorul de necroză tumorală (TNF) din celulele meningiene. Aceste citokine reuşesc să crească aderenţa şi trecerea transendotelială a neutrofilelor, contribuind la creşterea permeabilităţii barierei hematomeningiene. Consecinţa fiziologică majoră a alterării permeabilităţii vasculare este *edemul cerebral* (vasogenic), la care se adaugă *edemul cerebral citotoxic* (prin mediatorii inflamaţiei şi hipoxie) şi cel *interstiţial* (îngreunarea absorbţiei LCR cauzată de disfuncţii arahnoidiene prin blocaj de fibrină şi leucocite). Edemul cerebral determină creşterea presiunii intracraniene exprimată clinic prin vărsături, cefalee şi alterarea senzoriului. În situaţii extreme pot apărea herniere cerebrală şi stop respirator. Circulaţia sanguină scăzută este atribuită *vasculitei* sau *trombozelor locale,* cu acumularea de acid lactic în creier şi LCR (glicoliza anaerobă), contribuind la starea de obnubilare şi coma din formele severe de boală.

Paraliziile de nervi cranieni sunt consecinţa acumulării de exsudat şi a compresiunii de-a lungul traiectelor nervoase.

Convulsiile sunt consecinţa febrei, hiponatremiei secundare eliberării inadecvate de hormon antidiuretic şi zonelor de infarct cerebral datorate arteritei sau tromboflebitelor venoase corticale.

Hidrocefalia prezentă uneori rezultă din necroza plexurilor coroide şi ocluzia apeductală sau prin scăderea resorbţiei LCR datorită obstrucţiei prin exsudat a vililor arahnoidieni.

Semnele focale de disfuncţie cerebrală (hemipareză, disfazie etc.) sunt consecinţa vasculitei arteriale sau a tromboflebitelor corticale.

Manifestări clinice. Tabloul clinic al meningitei purulente poate fi variabil în funcţie de vârsta bolnavului.

1. *Meningita purulentă la copilul cu vârstă mare* (peste 5 ani). Debutul bolii de cele mai multe ori este brutal, manifestat prin *febră* (40°), *cefalee intensă, fotofobie, vărsături şi rigiditate a cefei.* O infecţie respiratorie acută premonitorie a fost întâlnită la 25-75% dintre bolnavi. Mai rar, debutul este marcat printr-o *criză convulsivă, tulburări psihice* (agitaţie, delir) sau chiar *comă.*

Perioada de stare se instalează rapid, simptomele de debut accentuându-se.

Semnele de iritaţie meningiană provocată (redoare a cefei, semnele Kernig şi Brudzinski) sunt intens pozitive. Deseori sunt prezente semne neurologice de focar: *paralizii de nervi cranieni* sau *paralizii ale membrelor.* Afectarea nervului acusticovestibular (surditate) sau a nervului optic (cecitate) poate fi prezentă de la debutul bolii. *Herpesul* se întâlneşte îndeosebi în meningita meningococică concomitent cu erupţia peteşial purpurică caracteristică.

Formele deosebit de severe de meningite purulente se însoţesc de *diferite grade de alterare a senzoriului,* putând evolua cu *şoc toxic, coagulopatie de consum* şi deces în mai puţin de 24 ore. Tabloul clinic al meningitei se poate asocia cu manifestările focarului infecţios primar (pneumonie, otită, sinuzită etc.).

2. *Meningita purulentă a nou-născutului.* Cele mai frecvente semne la debut sunt: cianoza, dispneea, crizele de apnee, refuzul alimentaţiei, convulsiile, bombarea fontanelei anterioare, febra (sau, mai frecvent, hipotermia), hipertonia musculară, agitaţia psihomotorie. Alte semne de meningită: plafonarea privirii, somnolenţa, ţipătul encefalitic. Diagnosticul este dificil la această vârstă. Cunoaşterea *antecedentelor perinatale* (scor Apgar, evoluţia sarcinii, ruperea prematură a membranelor, naşterea distocică,

boala febrilă a mamei etc.) este de mare importanţă pentru diagnostic.

3. *Meningita purulentă a sugarului* (1 lună-1 an). La această vârstă simptomele cele mai frecvente sunt: febra, agitaţia, vărsăturile, convulsiile, bombarea fontanelei anterioare şi, uneori, redoarea cefei. Sugarul poate prezenta boală diareică acută, otită medie supurată, pneumonie, afecţiuni care constituie punctul de plecare al infecţiei sistemice cu localizare meningiană.

4. *Meningita purulentă a copilului de la 1 la 5 ani.* Are tablou clinic asemănător copilului mare: febră, cefalee, vărsături şi semne meningiene. Prezenţa focarelor de infecţie (otic, pulmonar, digestiv etc.) oferă date preţioase de diagnostic etiologic prezumtiv.

5. *Sindromul Waterhouse-Frideţichsen* este o formă particulară de infecţie meningococică sistemică supraacută, în care LCR este clar, dar culturile sunt pozitive pentru meningococ. Tabloul clinic este dominat de febră, erupţie peteşial-purpurică cu tendinţă la zone extinse de necroză (fig. 24.14), şoc toxicoseptic, coagulare diseminată intravasculară cu insuficienţă multiorganică şi de cele mai multe ori cu evoluţie letală.

Fig. 24.14 – Meningococemie, purpura fulminans. (Colecţie personală.)

6. *Meningita bacteriană recurentă* (succesiune a cel puţin 2 episoade de meningită purulentă la interval suficient de prelungit pentru a exclude o recădere). Se asociază cu defecte anatomice congenitale sau dobândite (posttraumatice), focare parameningiene cronice, defecte imunitare. De cele mai multe ori este de etiologie pneumococică (dar poate fi produsă şi de H. influenzae, stafilococ). Sunt citate cazuri cu până la 20 recurenţe (sau chiar mai multe).

Examene de laborator. În orice situaţie clinică cu suspiciune de meningită acută trebuie efectuată *puncţia lombară (PL)* pentru studiul complex al LCR. Examenul clinic al bolnavului trebuie să fie efectuat cu atenţie, PL fiind precedată la nevoie de *examenul fundului de ochi (FO)* sau chiar *CT-scan cerebral* pentru a exclude prezenţa hipertensiunii intracraniene.

Contraindicaţii pentru efectuarea PL: 1) afectare cardiopulmonară severă; 2) semne de creştere a presiunii intracraniene (FO modificat, stază papilară, paralizie de nervi cranieni III şi VI, hipertensiune arterială cu bradicardie); 3) infecţie în zona în care trebuie făcută PL. Extragerea LCR se face fie prin PL (de cele mai multe ori), puncţie suboccipitală sau ventriculară (la nou-născuţi, intraoperator).

LCR în meningitele purulente este hipertensiv, opalescent sau purulent, cu pleocitoză variind de la 100 până la peste 10 000 celule/mm^3, predominând PMN (peste 80%). În *frotiul colorat Gram* se observă PMN şi germeni patogeni (nu întotdeauna). Uneori pneumococii sunt greu de diferenţiat pe frotiu de H. influenzae (decolorare inadecvată) sau de L. monocytogenes. Uneori enterococul poate apărea ca diplococ grampozitiv şi interpretat greşit ca pneumococ. Pentru decelarea bacteriilor coloraţia cu acridin-oranj este mai sigură decât coloraţia Gram. LCR opalescent cu celule puţine (40-50/mm^3) poate fi întâlnit uneori în faza precoce a meningitelor bacteriene, îndeosebi la sugari şi la bolnavii cu neutropenie. În această situaţie, turbiditatea este dată de prezenţa pneumococilor (în cultura pură), acesta fiind un semn de prognostic foarte sever.

Chimia LCR arată albuminorahie crescută (normal 20-40 mg/dl) şi glicorahie mult scăzută, uneori până aproape de zero (normal 2/3 din glicemia recoltată anterior). Alte modificări biochimice ale LCR: proteina C reactivă pozitivă, creşterea acidului lactic (≥ 35 mg/dl).

Culturile din LCR pot evidenţia agentul etiologic, având şi posibilitatea efectuării antibiogramei (de multe ori culturile LCR sunt negative).

Contraimunoelectroforeza LCR (CIE) este un test rapid de diagnostic, care permite identificarea antigenelor de pneumococ, H. influenzae, meningococ şi streptococ grup B.

Testul de aglutinare cu particule latex poate fi folosit pentru diagnosticul rapid al meningitei cu H. influenzae, pneumococ şi meningococ. Acest test este mai sensibil decât CIE, permiţând decelarea de concentraţii mici de antigene bacteriene.

Reacţia de polimerizare în lanţ (PCR) din LCR este o metodă de viitor.

Testul Limulus (testul cu lizat de amoebocite) pentru detectarea endotoxinelor bacteriilor gramnegative în LCR poate oferi informaţii bacteriologice suplimentare.

Investigaţiile bacteriologice din alte produse patologice (hemocultură, exsudat nazofaringian, culturi din elementele eruptive peteşial purpurice, metastaze septice) sunt utile în îngrijirea bolnavului cu meningită.

Analizele de rutină rămân utile: hemoleucograma, reactanţii de fază acută (VSH, fibrinemie, proteina C reactivă).

Alte investigaţii: teste imunologice (imunogramă, CD4, complement seric, complexe imune circulante), teste de coagulare.

Explorările paraclinice (examen ORL, radiografie pulmonară, radiografie de sinusuri, mastoide etc.) sunt indicate pentru a decela posibile focare septice primare, juxtameningiene.

Consultul interdisciplinar (cu neurologul în primul rând) este necesar în situaţii „limită", când în diagnosticul diferenţial este greu de exclus un posibil proces expansiv intracranian (un abces cerebral, o malformaţie vasculară, o tumoră etc.).

Imagistica cerebrală: CT-scan cerebral este indicat la bolnavii cu alterarea senzoriului, paralizii de nervi cranieni şi periferici, modificări ale FO (edem papilar).

Examenul CT va preceda efectuarea PL. Poate evidenţia edem cerebral, leziuni multifocale (infarcte cerebrale), revărsat subdural sau empiem, hidrocefalie, abces cerebral etc.

Rezonanţa magnetică nucleară (RMN) are avantajul de a decela leziuni vasculare, tromboza de sinus sagital, fisuri osoase (posttraumatism) etc.

Aceste 2 investigaţii nu sunt necesare pentru diagnosticul meningitei purulente, dar devin absolut necesare pentru a evidenţia posibilele complicaţii. Se recomandă obligatoriu în meningitele nou-născuţilor la încheierea terapiei antimicrobiene, pentru a fi siguri că nu există complicaţii intracraniene (hidropiocefalie). De asemenea, se recomandă la bolnavii cu meningită secundară traumatismelor craniene.

Diagnosticul diferenţial al meningitelor bacteriene purulente se va face cu:

1) infecţii ale SNC cu alţi germeni (tuberculoză, leptospiroză, sifilis, boală Lyme, bruceloză etc.). În aceste situaţii tabloul clinic este de regulă subacut sau cronic, iar pleocitoza LCR este formată din limfocite;

2) meningite cu fungi, îndeosebi la bolnavii imunodeprimaţi (Cryptococcus neoformans, Coccidioides, Histoplasma, Blastomyces, Candida, Aspergillus etc.);

3) meningite acute cu LCR clar virale (urlian, enterovirusuri Coxsackie şi ECHO, arbovirusuri, herpetic, coriomeningitic, HIV, adenovirusuri, Epstein Barr etc.);

4) meningite cu protozoare (Toxoplasma gondii) la persoane imunodeprimate;

5) afectare a SNC de cauza neinfecţioasă (limfom cerebral, boli de colagen, malformaţii vasculare etc.);

6) infecţii localizate ale SNC (abces cerebral, empiem subdural, tuberculoame etc.).

Tratament. Meningitele bacteriene reprezintă *urgenţe majore* ale patologiei infecţioase. Este esenţial ca diagnosticul să fie recunoscut încă din etapa prespitalicească, de la primele semne clinice. Pentru precizarea diagnosticului este necesar un examen clinic minuţios şi efectuarea PL (dacă nu sunt contraindicaţii).

Antibioterapia (AB) se începe imediat după efectuarea PL şi chiar înaintea efectuării ei (când este contraindicată), precum şi la bolnavii cu şoc toxicoseptic şi detresă respiratorie. Trebuie respectate următoarele principii:

1) antibioticul (sau asocierea de AB) trebuie să fie activ pe agentul etiologic al meningitei (izolat sau prezumtiv);

2) antibioticul trebuie să realizeze în LCR nivele bactericide pentru germenul cauzal;

3) antibioticul să prezinte o bună penetrabilitate la nivelul posibilelor focare septice.

Cele mai multe AB nu traversează bariera hematomeningiană decât într-o proporţie de 0,5-2% din concentraţia maximă serică. Când meningele este inflamat, se obţin nivele mai crescute. Unele AB, cum sunt clindamicina, eritromicina, cefalosporinele (C) I şi II nu trebuie folosite în tratamentul meningitelor purulente, deoarece nu pot realiza nivele bactericide în LCR. La alegerea AB mai trebuie ţinut cont de asemenea de: vârstă, starea funcţiilor hepatice şi renale, statusul imunologic al bolnavului.

Terapia de start cu AB (de primă intenţie) se face în funcţie de vârstă şi factorii predispozanţi până la posibila stabilire a etiologiei (tabelul 24.VII). La alegerea „empirică" a antibioticelor se are în vedere etiologia foarte posibilă fiecărei grupe de risc. De multe ori etiologia rămâne neprecizată.

TABELUL 24.VII

TERAPIA ANTIBIOTICĂ DE PRIMĂ INTENŢIE ÎN MENINGITELE PURULENTE (PÂNĂ LA STABILIREA ETIOLOGIEI) (după Mandell, 1995)

Factori predispozanţi	*Terapia antimicrobiană*
Vârsta 0-4 săptămâni	Ampicilină + Cefotaximă sau Ampicilină + aminoglicozid
4-12 săptămâni	Ampicilină + C3[1]G
3 luni-18 ani	C3[1]G sau Ampicilină + Cloramfenicol
Imunodeprimaţi	Vancomicină[2] + Ampicilină + Ceftazidimă
Fractură bază craniu	C3[1]G sau Vancomicină + Cloramfenicol
Traumatism cranian, Neurochirurgie	Vancomicină + Ceftazidimă
Şunt LCR ventriculo-cardiac	Vancomicină + Ceftazidimă

[1] Cefotaximă sau ceftriaxonă (cefalosporine de generaţia a III-a).

[2] Vancomicina va fi adăugată la terapia empirică când se presupune a fi un germen rezistent la penicilină sau la cefalosporine.

Odată ce germenul patologic este izolat şi sensibilitatea este cunoscută, antibioticoterapia va fi modificată alegându-se tratamentul optim (tabelul 24.VIII).

Dozele, intervalul dintre doze şi calea de administrare a AB sunt prezentate în tabelul 24.IX.

1. *Meningita purulentă cu H. influenzae tip b (HI).* În tratamentul acesteia trebuie avută în vedere şi posibilitatea unei tulpini producătoare de β-lactamază (24-32% în S.U.A.). Tulpinile β-lactamazo-negative sunt sensibile la *ampicilină.* Au fost descrise şi tulpini de HI rezistente la *cloramfenicol.* (În plus, acesta poate interacţiona farmacologic cu medicamente ca: fenobarbital, rifampicină, fenitoin, acetaminofen crescând riscul de toxicitate). Rezistenţa in vitro a HI la cefalosporine 3G (de generaţia a III-a) şi fluorochinolone nu a fost semnalată clinic, astfel că ceftriaxona sau cefotaxima au dat rezultate superioare şi sunt preferate altor AB. La aceste antibiotice se poate asocia un aminoglicozid (efect sinergic).

TABELUL 24.VIII

TRATAMENTUL ANTIMICROBIAN SPECIFIC, RECOMANDAT ÎN MENINGITE PURULENTE (după Gorbach, modificat, 1998)

Microorganism	*Terapia standard*	*Alternativă*
Haemophilus influenzae		
– β-lactamazo (–)	Ampicilină	C3[1]G, Cloramfenicol, Aztreonam
– β-lactamazo (+)	C3[1]G	Cloramfenicol, Aztreonam, fluorochinolone
Meningococ	Penicilină G sau Ampicilină	C3[1]G, Cloramfenicol
Pneumococ		
CMI la Penicilină < 0,1 μg/ml	Penicilină G sau Ampicilină	C3G, Cloramfenicol, Vancomicină
CMI la Penicilină 0,1-1 μg/ml	C3[1]G	Vancomicină, Imipenem
CMI la Penicilină ≥ 2 μg/ml	Vancomicină[2] ± Rifampicină	Imipenem[3], Meropenem[4]
Enterobacteriaceae	C3[1]G	Aztreonam, fluorochinolone, CTX[5]
Ps. aeruginosa	Ceftazidimă + aminoglicozid	Aztreonam, fluorochinolone
Listeria monocytogenes	Ampicilină + Gentamicină sau Penicilină G[6] + Gentamicină	CTX
Streptococ gr. B	Ampicilină sau Penicilină G[5]	C3[1]G, Vancomicină
Stafilococ auriu		
– Meticilino-sensibil	Nafcilin	Vancomicină
– Meticilino-rezistent	Vancomicină	
Stafilococ epidermidis	Vancomicină	Rifampicină sau Cloramfenicol

[1] Cefotaximă sau Ceftriaxonă (cefalosporine de generaţia a III-a, C3G).

[2] Se poate asocia cu rifampicină.

[3] Folosirea sa se asociază cu creşterea incidenţei convulsiilor.

[4] În studiu în tratamentul meningitelor.

[5] Cotrimoxazol.

[6] Se indică asocierea cu aminoglicozide.

2. *Meningita purulentă cu meningococ.* În tratamentul acestei meningite se indică *penicilina G* sau *ampicilina,* însă aceste recomandări pot fi modificate în timp, deoarece în unele ţări (Spania) au fost deja descrişi germeni relativ rezistenţi la peni-

TABELUL 24.IX

TRATAMENTUL MENINGITELOR PURULENTE. RECOMANDAREA DOZELOR DE ANTIBIOTICE PENTRU NOU-NĂSCUT ŞI COPIL ŞI A INTERVALULUI DINTRE DOZE
(după Mandell, 1995)

Agent antimicrobian	*Doză/zi - interval ore*		
	n.n 0-7 zile	*n.n. 8-28 zile*	*Sugar şi copil*
Amikacină	15-20 mg/kg (12)	20-30 mg/kg (8)	20-30 mg/kg (8)
Ampicilină	100-150 mg/kg (8-12)	150-200 mg/kg (6-8)	200-300 mg/kg (6)
Cefotaximă	100 mg/kg (12)	150-200 mg/kg (6-8)	200 mg/kg (6-8)
Ceftazidimă	60 mg/kg (12)	90 mg/kg (8)	125-150 mg/kg (8)
Ceftriaxonă	–	–	80-100 mg/kg (12-24)
Cloramfenicol	25 mg/kg (24)	50 mg/kg (12-24)	75-100 mg/kg (6)
Gentamicină[1]	5 mg/kg (12)	7,5 mg/kg (8)	7,5 mg/kg (8)
Nafcilină	100-150 mg/kg (8-12)	150-200 mg/kg (6-8)	200 mg/kg (6)
Penicilină G	100-150 000 U./kg (8-12)	150-200 000 U./kg (6-8)	250 000 U./kg (4-6)
Rifampicină[2,3]			10-20 mg/kg (12-24)
Tobramicină[1]	5 mg/kg (12)	7,5 mg/kg (8)	7,5 mg/kg (8)
Trimetoprim Sulfametoxazol[4]			10 mg/kg (12)
Vancomicină[1]	20 mg/kg (12)	30-40 mg/kg (8)	50-60 mg/kg (6)
Meropenem			60-120 mg/kg (8)

[1] Necesită monitorizarea nivelului seric.
[2] Administrare p.o.
[3] Maxim/zi 600 mg.
[4] Doza se referă la trimetoprim.

cilina G (CMI 0,1-1 μg/ml) în proporţie de 5-20%. S-au descris de asemenea tulpini rezistente la penicilina G (CMI 250 μg/ml sau mai mult) prin producere de β-lactamază. *Ceftriaxona şi cloramfenicolul* reprezintă alternative la tratamentul cu penicilină G şi ampicilină. Cloramfenicolul se recomandă la bolnavii alergici la AB β-lactamazice.

3. *Meningita purulentă cu pneumococ.* În trecut, pneumococul era sensibil la penicilină G (CMI ≤ 0,06 μg/ml). Există însă numeroase studii în ţară şi în lume care arată că pneumococii sunt fie relativ rezistenţi la penicilină (CMI 0,1-1 μg/ml), fie rezistenţi la penicilină (CMI ≥ 2 μg/ml). Majoritatea tulpinilor rezistente aparţin serotipurilor 6, 14, 19 şi 23. Din acest motiv, penicilina nu se recomandă ca terapie empirică în cazurile suspecte de meningită pneumococică. *Cefalosporinele 3G* (ceftriaxonă sau cefotaximă) constituie o alternativă, dar s-a descris rezistenţă a pneumococului la C3G (cefalosporine de generaţia a III-a). În aceste cazuri se recomandă *vancomicina asociată cu cloramfenicol.* Pentru un tratament optim se recomandă testarea sensibilităţii tuturor tulpinilor de pneumococ izolate.

Pentru tulpini de pneumococ cu mare rezistenţă se recomandă *vancomicina asociată cu rifampicină.* Este de dorit să se urmărească nivelul vancomicinei în sânge şi în LCR (pentru a evita concentraţiile toxice).

Meropenem (un nou carbapenem) are risc convulsivant evident mai mic decât imipenem şi pare să dea rezultate promiţătoare. În plus, pătrunde mai bine în LCR decât celălalt membru al grupului, imipemen-cilastatin.

4. *Meningita purulentă cu L. monocytogenes (LM).* În ciuda sensibilităţii germenului in vitro la C3G, in vivo nu s-au obţinut rezultate favorabile. Tratamentul de elecţie este cu *penicilină G + aminoglicozid* sau *ampicilină + aminoglicozid* (au efect sinergic). În ciuda sensibilităţii in vitro a LM la cloramfenicol şi la vancomicină, acestea nu s-au dovedit eficiente. *Meropenemul* este activ in vitro şi de asemenea este eficient în studii experimentale pe animale, putând fi o alternativă terapeutică în viitor. În caz de alergie la penicilină se recomandă *trimetoprim + sulfametoxazol.*

5. *Meningita purulentă cu Streptococ grup B.* Tratamentul recomandat pentru meningita nou-născutului cu acest germen este *penicilină G + aminoglicozid* sau *ampicilină + aminoglicozid.* Comunicări recente descriu tulpini tolerante la penicilină. Alte opţiuni sunt *C3G (ceftazidim)* sau *vancomicină* (pentru cei alergici la peniciline).

6. *Meningita purulentă cu bacili aerobi gramnegativi.* Tratamentul meningitelor bacteriene cu bacili gramnegativi enterici a fost revoluţionat de folosirea *C3G,* care a făcut ca mortalitatea prin această boală să scadă. Se preferă *cefotaxim,* care este eficient şi în infecţia cu Ps. aeruginosa în combinaţie cu *aminoglicozide* (gentamicină, tobramicină, netilmicină etc.). Uneori este necesară *administrarea intraventriculară* a aminoglicozidului, îndeosebi la nounăscuţii care dezvoltă ventriculită. În ultimul timp s-a renunţat la administrarea intrarahidiană.

Alte antibiotice eficiente în infecţiile cu aceşti germeni sunt: *aztreonam, imipenem* (cu rezervele enunţate anterior), *meropenem, ureidopeniciline (mezlocilin, piperacilin). Fluorochinolonele (ciprofloxacina, pefloxacina)* au fost folosite cu succes în tratamentul meningitelor bacteriene cu bacili gramnegativi, dar folosirea lor este limitată numai atunci când agenţii etiologici sunt multirezistenţi (Ps. aeruginosa) sau când răspunsul la terapia cu AB betalactamazice este slab (meningite cu Salmonella spp.).

Fluorochinolonele nu vor fi niciodată folosite ca tratament de primă intenţie la bolnavii cu meningite de etiologie neprecizată, datorită eficienţei slabe în infecţiile cu pneumococ şi cu L. monocytogenes şi a contraindicaţiei relative de folosire la sugar şi copil (lezarea cartilajului de creştere).

7. *Meningita purulentă cu stafilococ.* Este cunoscută multirezistenţa stafilococului la antibiotice. Se recomandă folosirea *nafcilinei* (autorii anglosaxoni recomandă şi oxacilina). *Vancomicina* se indică bolnavilor alergici la penicilină sau când germenul este multirezistent. Adăugarea *rifampicinei* la vancomicină poate fi benefică.

Infecţia şuntului LCR (ventriculocardiac) este produsă cel mai frecvent de stafilococul coagulazonegativ (S. epidermidis), situaţie în care tratamentul va avea în vedere combinaţia *vancomicină + rifampicină.* De cele mai multe ori este obligatorie înlocuirea tubulaturii şuntului. La acestea se adaugă administrarea *intraventriculară* de vancomicină (4-10 mg) sau gentamicină (1-2 mg).

Durata terapiei cu antibiotice este variabilă în funcţie de agentul etiologic. Meningita meningococică necesită în medie 7-10 zile de tratament, cea cu HI tip b şi pneumococ 10-14 zile (uneori mai mult). Tratamentul trebuie individualizat ţinând cont şi de posibilele complicaţii şi de focarele septice existente. Meningita cu bacili gramnegativi necesită minim 3 săptămâni de tratament, recăderile fiind posibile. Meningita cu streptococ grup B şi cea cu L. monocytogenes necesită o durată de 14-21 zile.

Terapia adjuvantă. Deoarece răspunsul inflamator în spaţiul subarahnoidian este un factor major ce contribuie la rata mortalităţii prin această boală, s-au făcut cercetări privind utilitatea folosirii agenţilor antiinflamatori: *dexametazona* (0,15 mg/kg la fiecare 6 ore) timp de 2-4 zile. Prima doză se va administra anterior administrării antibioticului. Acţionează favorabil prin scăderea răspunsului inflamator, a edemului cerebral şi prin reducerea numărului leucocitelor în LCR şi a nivelului lactatului. De asemenea pare să reducă afectarea neurosenzorială şi a sechelelor sale (hipoacuzia). Cel mai evident efect a fost observat la bolnavii cu meningită cu HI tip b şi la cei cu afectarea serioasă a statusului mental (componenta encefalitică).

Pentru modularea răspunsului inflamator s-a mai utilizat *pentoxifilina,* dar rezultatele nu au fost superioare *dexametazonei.* Alte studii au urmărit efectele *anticorpilor monoclonali (IB4)* asupra receptorilor CD18 pentru a reduce inflamaţia în LCR.

Reducerea presiunii intracraniene (edem cerebral) este necesară pentru a evita hernierea cerebrală şi afectarea ireversibilă a creierului. Se recomandă: corticoterapie (dexametazonă), agenţi hiperosmolari (manitol 20% 1-2 g/kg/zi, glucoză 10%), diuretice (furosemid). Se mai recomandă: poziţia capului în pat la 30°, ventilaţie asistată, terapie barbiturică (scade metabolismul cerebral şi fluxul sanguin cerebral).

Tratament chirurgical. Poate fi necesar în cazul meningitelor posttraumatisme craniene cu fractură bazilară şi pierdere de LCR. Acestea pot favoriza meningitele recurente îndeosebi cu pneumococ. Alteori este necesar tratamentul chirurgical al unui focar juxtameningian (otoantrita). Toţi bolnavii cu meningite purulente bacteriene vor fi atent îngrijiţi, cu monitorizarea funcţiilor respiratorii, cardiace, renale, hepatice.

Formele severe cu şoc toxic şi coagulopatie de consum vor primi un tratament adecvat (umplerea patului vascular, dopamină, transfuzie de masă trombocitară, plasmă proaspătă congelată etc.). Convulsiile vor fi prevenite şi tratate cu diazepam (i.v. sau rectal), fenobarbital sau fenitoin.

Evoluţie şi prognostic. Diagnosticul precoce şi instituirea rapidă a tratamentului cu antibiotice şi a tratamentului suportiv a scăzut mult mortalitatea prin meningite, aceasta variind între 1-8%.

Factori predictivi pentru un prognostic sever sunt: vârsta mică, starea de nutriţie deficitară, coma profundă, şocul toxicoseptic, CID, complicaţiile cardiace (miocardita), etiologia (pneumococ, stafilococ, bacili gramnegativi).

La bolnavii la care convulsiile durează mai mult de 4 zile, prezintă comă profundă şi semne neurologice de focar se observă mai frecvent sechele. Cele mai frecvente *sechele* sunt: surditatea sau hipo-

acuzia, cecitatea, retardul mental, convulsiile, tulburările de comportament. Hipoacuzia de percepţie (neurosenzorială) este cea mai frecventă sechelă. Aceasta este consecinţa labirintitei consecutive infecţiei cohleare şi poate apărea într-o proporţie de 5-20%. Terapia cu dexametazonă poate reduce acest risc. Este necesară evaluarea periodică a audiogramei.

Complicaţii. Netratate, meningitele acute purulente evoluează rapid spre deces.

1. *Complicaţiile neurologice.* Includ convulsiile, edemul cerebral, paraliziile de nervi cranieni, hernierea cerebrală, tromboza sinusului venos dural, ataxia, hidrocefalia, revărsatele subdurale. *Colecţiile subdurale* sunt prezente la 10-30% dintre bolnavi (îndeosebi sugari), cele mai multe fiind asimptomatice. Se manifestă prin bombarea FA, creşterea perimetrului cranian, convulsii, febră. Diagnosticul se stabileşte prin examenul echo transfontanelar, CT-scan. În prezenţa semnelor de HT intracraniană, tratamentul va consta în aspirarea colecţiei prin puncţia fontanelei anterioare.

Sindromul secreţiei inadecvate de hormon antidiuretic apare la mulţi bolnavi cu meningite acute purulente. Rezultă hiponatremie, care va exacerba edemul cerebral sau poate cauza convulsii. Se va reduce aportul de lichide. *Diabetul insipid* poate apărea ca rezultat al disfuncţiei hipotalamice sau hipofizare.

2. *Complicaţiile extraneurologice. Şocul* apare în meningitele meningococice severe sau în bacteriemia pneumococică la bolnavii cu asplenie. *Coagulopatiile* pot fi de grade diferite (unele numai cu trombocitopenie) până la coagularea diseminată intravasculară. Sunt posibile şi *complicaţii septice,* ca *endocardită* (în rare cazuri de meningită pneumococică) şi *artrite septice. Manifestările mediate prin complexe imune* apar în aproape 10% dintre meningitele meningococice între zilele a 4-a şi a 10-a de boală. Pot apărea: febră, artrită, pericardită, leziuni cutanate maculopapuloase (vasculită). Lichidele sinovial şi pericardic sunt sterile şi conţin complexe imune. Tratamentul va fi simptomatic şi antiinflamator nesteroidian. *Persistenţa febrei* are mai multe semnificaţii: tratamentul este inadecvat, există complicaţii neurologice (tromboflebită, arterite, ventriculită, empiem ventricular, revărsat subdural etc.) sau febră medicamentoasă. În aceste cazuri este necesar să se reevalueze LCR prin investigaţii complexe.

Profilaxie:

1. *Meningita meningococică. Chimioprofilaxia* este indicată pentru contacţii apropiaţi din familie sau colectivitate. Se recomandă fie rifampicină 10 mg/kg la 12 ore la copiii în vârstă mai mare de 1 lună şi 5 mg/kg la 12 ore pentru vârsta de nou-născut. Durata terapiei este de 2 zile.

Ciprofloxacina în doza unică de 500-750 mg poate fi administrată cu succes copiilor mari şi adulţilor. Ceftriaxona în doză de 125 mg i.m. la copil şi 250 mg la adult elimină starea de purtător de meningococ în proporţie de 90%.

Imunoprofilaxia constă în *vaccinarea antimeningococică* recomandată militarilor, călătorilor în zone endemice, în epidemii, la persoane cu risc crescut (asplenie, deficienţe ale sistemului complementului). Vaccinul este slab imunogenic sub vârsta de 2 ani şi nu are în componenţa sa tipul B. Există mai multe tipuri de vaccin: *monovalent A sau C, bivalent A-C şi tetravalent A-C-Y şi W 135.* Vaccinul folosit va fi în funcţie de prevalenţa infecţiei şi ajută la oprirea răspândirii bolii epidemice.

2. *Meningita cu HI tip b. Chimioprofilaxie:* rifampicina, în doză de 20 mg/kg/zi într-o singură priză, timp de 4 zile, este eficientă în eliminarea purtătorilor nazofaringieni.

Imunoprofilaxie: folosirea vaccinului anti-HI tip b (polizaharid capsular) a scăzut mult incidenţa infecţiei sistemice la copii. Este bine suportat şi imunogenic de la vârsta de 24 luni. Ultimele produse permit vaccinarea de la vârsta de 2 luni. Revaccinarea se recomandă numai dacă vaccinarea s-a făcut la o vârstă mai mică de 23 luni.

3. *Meningita cu pneumococ.* Riscul de a apărea cazuri secundare la contacţii cu bolnavi de meningită pneumococică nu a fost demonstrat. Rifampicina 10 mg/kg/zi, 5-7 zile se recomandă purtătorilor de pneumococ.

Imunoprofilaxie: vaccinul pneumococic 23 valent (Pneumo 23), cu cele 23 serotipuri de pneumococ responsabile de majoritatea îmbolnăvirilor este eficient la copilul în vârstă mai mare de 17 luni. Se recomandă copiilor cu risc mare de a face infecţia pneumococică: asplenie, anemie cu celule falciforme, sindrom nefrotic, tratament cu chimioterapie în boala Hodgkin, traumatisme craniene cu fracturi bazilare.

4. *Meningita cu streptococ grup B.* Se recomandă administrarea ampicilinei în timpul naşterii

a femeile purtătoare de streptococ grup B (vaginal au rectal). Se administrează 2 g iniţial i.v., apoi -2 g la fiecare 6 h i.v. Se mai poate folosi penilină G 5 000 000 U. la fiecare 6 h în timpul naşterii i.v./i.m. Persoanele alergice la peniciline vor primi clindamicină sau eritromicină.

Sindromul Waterhouse-Friderichsen

Sindromul Waterhouse-Friderichsen (SWF) este o formă supraacută de infecţie meningococică sistemică cu şoc toxic şi coagulare intravasculară diseminată (CID), urmată de hemoragii multiorganice, inclusiv în glandele suprarenale.

Decesul survine în mai puţin de 24 ore de la debutul bolii.

Deşi acest sindrom este considerat caracteristic infecţiei meningococice, au fost raportate aspecte clinice similare şi în meningitele purulente cu Haemophilus influenzae tip b, pneumococ, acinetobacter, precum şi la bolnavii cu endocardită acută cu stafilococ auriu şi afectare meningiană.

Anatomie patologică şi fiziopatologie. În toate cazurile de SWF s-a constatat prezenţa *trombilor* îndeosebi în rinichi, ficat, plămân şi în plexurile coroide. În zona glomerulară a rinichiului se constată o microtromboză întinsă, iar în glandele suprarenale hemoragii masive.

CID este considerat factorul patogenic cel mai important în producerea decesului rapid în meningococemie.

Se realizează o *coagulare de consum*, reflectând deficienţe importante ale factorilor labili de coagulare (V şi VIII) şi a celor stabili (VII şi X). Ca urmare, apar microtrombi *intravasculari*, cu tulburări importante de microcirculaţie şi totodată o *diateză hemoragică generalizată*, rezultată din pierderea (prin consum) a factorilor plasmatici de coagulare.

Şocul septic se produce prin pătrunderea în sânge în cantitate mare a germenilor şi a toxinelor lor (îndeosebi endotoxinele germenilor gramnegativi).

Endotoxina meningococului este responsabilă de producerea SWF. Endotoxinele au efect toxic tisular prin eliberarea de mediatori ai inflamaţiei şi prin activarea unor sisteme enzimatice. Aceste sisteme cuprind în principal complementul, calea intrinsecă a coagulării, fibrinogenul şi kininele plasmatice. Apar fenomene fiziopatologice complexe care se potenţează, ducând în final la insuficienţă multiorganică denumită MSOF *(Multiple Systemic Organic Failure)*.

Tablou clinic. Purpura fulminans sau SWF apare în 5-15% dintre cazurile de infecţie meningococică sistemică.

Debutul este brutal (în câteva ore), în plină stare de sănătate, cu: agitaţie, delir, alterarea profundă a stării generale. Poate evolua cu *febră* 40°, însă de cele mai multe ori bolnavul este *hipotermic* (semn de prognostic sever).

Erupţia poate fi iniţial maculoasă (rujeoliformă), cu transformare rapidă în una peteşial-purpurică, cu tendinţă la necroză şi hemoragii în câteva ore (fig. 24.15). *Colapsul vascular* se instalează rapid. *Starea de şoc* se manifestă prin paloare, cianoză, tahicardie, hipotensiune şi vene colabate, urmată rapid de obnubilare, agitaţie şi intrare în comă.

Fig. 24.15 – Sindromul Waterhouse-Friderichsen, leziuni cutanate.

CID se exprimă clinic prin prezenţa de zone întinse de hemoragii cutanate şi gastrointestinale. Tabloul clinic include şi semne de *miocardită acută* şi de *insuficienţă cardiacă acută! Insuficienţa renală acută* este secundară microtrombozelor renale şi este frecvent întâlnită.

Decesul survine rapid, în primele 24-36 ore de la debutul bolii, astfel că *„meningococemia ucide mai rapid decât orice altă boală infecţioasă"*.

Examene de laborator. Examenul LCR: în SWF, LCR este clar, hipertensiv, cu număr mic de leucocite (câteva zeci sau chiar mai puţine) şi un număr mare de germeni în frotiul LCR colorat Gram (germeni în cultură).

Meningococul poate fi prezent în culturile din LCR, hemocultură şi în culturile din leziunile necrotice cutanate.

Examenul hematologic evidenţiază trombocitopenie (20 000-30 000/mm^3, leucocitoză cu neutrofilie sau leucocite normale, alteori leucopenie cu neutropenie (prognostic grav).

Fibrinogenul este scăzut. În sânge pot fi prezenţi *produşi de degradare a fibrinei* (PDF) prin mecanismul de activare al fibrinolizei.

Testele de coagulare sunt alterate (timpul de protrombină este prelungit, concentraţia protrombinei este scăzută etc.).

În purpura fulminans meningococică a fost demonstrată prezenţa în concentraţie serică mare a *IL-8*.

Tratament. Sindromul WF trebuie tratat cu maximă urgenţă, ca un şoc infecţios. Semnele vitale vor fi urmărite la fiecare 15-30 minute, până când bolnavul este stabilizat, apoi din oră în oră în următoarele 24-36 h.

Numai un diagnostic stabilit precoce (în primele ore) şi un tratament antiinfecţios imediat instituit pot salva bolnavul.

Tratamentul antiinfecţios va consta din administrarea unuia din următoarele antibiotice:

Penicilină G în doză de 200-300 000 U./kg/zi i.v. în 4 prize; *ampicilină* în doză de 300 mg/kg/zi în 4 prize i.v.; *C3G*, fie *cefotaximă* în doză de 200 mg/kg/zi, fie *ceftriaxonă* în doză de 100 mg/kg/zi în 2 prize i.v.

Cloramfenicolul în doză de 100 mg/kg/zi i.v. în 4 prize se recomandă bolnavilor alergici la penicilină.

Tratamentul CID: administarea *heparinei* în tratamentul CID a devenit restrictivă, deoarece folosirea ei nu a ameliorat nici prognosticul, nici mortalitatea. Alegerea acesteia trebuie să fie în fază precoce (când nu s-a produs trombozarea microcirculaţiei), în doză de 100 U. (1 mg)/kg i.v. la fiecare 4-6 ore. Se mai poate administra *masă trombocitară* sau *plasmă proaspătă congelată* în doză de 10-15 ml/kg (în funcţie de probele biologice).

Tratamentul şocului: corticoterapia, deşi contestată de mulţi clinicieni, s-a dovedit salvatoare în unele cazuri. Acţionează prin scăderea răspunsului inflamator la stimuli antigenici, astfel afectarea organică fiind mai redusă. Se utilizează fie hemisuccinatul de hidrocortizon în doze mari, 10-30 mg/kg/zi i.v., fie dexametazonă în doză de 0,6-1 mg/kg/zi i.v.

Administrarea de *substanţe vasopresoare* este necesară atunci când aportul de soluţii (dextran, glucoză 5-10% sau ser fiziologic) nu restabilesc tensiunea arterială. Se administrează fie doze mari de dopamină 10-15 µg/kg/min (1f=50 mg dopamină + 250 ml glucoză 5%, 1 picătură soluţie diluată=10 µg dopamină), fie norepinefrină (0,05 µg/kg/min) cu doze mici de dopamină (1,5-10 µg/kg/min) pentru a proteja fluxul sanguin renal.

Corectarea hipoxemiei se face prin administrarea de O_2 pe sondă (6-10 l/min) sau prin ventilaţie asistată.

Corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice şi acidobazice se va face cu ajutorul ionogramei şi al determinărilor ASTRUP cu soluţii molare de Na şi K (atenţie la funcţia renală!), bicarbonat de Na sol. 84% (1-2 mEq/kg/zi).

Administrarea de *imunoglobulină i.v.* s-a dovedit eficientă prin aportul de anticorpi specifici şi prin acţiunea de inhibiţie a activării celulelor T.

Sunt încă în studiu experimental: folosirea anticorpilor monoclonali (IB4) asupra receptorilor CD18 (reduc inflamaţia); analogi de adenozină MDL 20-112 (acţionează ca imunomodulator şi antiinflamator); utilizarea citokinelor ca ţintă în tratamentul şocului septic.

Dizenteria bacteriană

Definiţie. Dizenteria bacteriană este o boală infecţioasă acută specific umană, determinată de variate specii ale genului Shigella. Acestea determină colite inflamatorii acute şi diaree sanguinolentă, clasica triadă clinică fiind alcătuită din crampe, tenesme şi scaune mucopiosanguinolente.

Etiologie. Genul Shigella din familia Enterobacteriaceae este reprezentat de bacili gramnegativi aerobi, imobili, nesporulaţi. Există patru specii de Shigella responsabile de boală: Sh. dysenteriae (serogrup A), Sh. flexneri (serogrup B), Sh. boydii (serogrup C) şi Sh. sonnei (serogrup D) cu mai multe serotipuri: 12 în grupul A, 6 serotipuri şi 13 subserotipuri în grupul B, 18 în grupul C şi un singur serotip în grupul D. Ele cresc uşor pe medii obişnuite, uzuale, dar mai ales pe medii speciale care favorizează creşterea enterobacteriaceelor (Shigella-Salmonella, Istrati-Meitert cu bilă uscată, Mac-Conkey, xiloză-lizin-dezoxicolat etc.) incubate la o temperatură de 37°C.

Sh. dysenteriae tip 1 (Sh. shigae) este singura care elaborează o exotoxină (shigatoxina) cu acţiu-

ie patogenă importantă: neurotoxică, citotoxică şi enterotoxică, determinând un tablou clinic deosebit de sever. Faza de diaree apoasă din shigeloză poate fi cauzată de o *enterotoxină: enterotoxina Sh. 1 (Sh. ET-1)*, codificată pe cromozomul bacterian, şi de *enterotoxina Sh. 2 (Sh. ET-2)*, codificată pe plasmida de virulenţă.

Toate tipurile de Shigella pot elibera *endotoxine* prin liză bacteriană, ce pot determina leziuni locale intestinale, manifestări generale (febră, convulsii, şoc endotoxinic).

Rezistenţa în mediu este mare, chiar în apa clorinată sau sărată şi în alimente. Sunt sensibile la căldură, dezinfectante.

Epidemiologie. *Răspândirea* bolii este universală, aceasta depinzând de nivelul de sanitaţie al aşezărilor umane, de gradul de cultură, de nivelul socioeconomic şi de deprinderile igienice ale populaţiei.

Rezervorul de infecţie este strict uman, reprezentat de bolnavi şi de purtătorii sănătoşi de Shigella. Bolnavii pot prezenta forme de boală manifeste sau forme uşoare, atipice. Aceştia elimină germenii prin materiile fecale, putând contamina accidental alimentele şi apa fie direct, fie indirect prin vectori (îndeosebi muşte sau mâini murdare).

Calea de transmisie este fecal-orală. Contaminarea alimentelor (îndeosebi cele manevrate manual) şi a apei sunt esenţiale în apariţia bolii. Apa de băut contaminată poate determina epidemii de dizenterie. Igiena personală deficitară (mâinile murdare) poate contribui la transmiterea prin contact între persoane, în familii şi colectivităţi.

Receptivitatea este generală. Deşi după boală apar anticorpi, aceştia nu demonstrează activitate protectoare, reîmbolnăvirea putându-se face cu acelaşi tip de bacil dizenteric sau cu alte tipuri. Cele mai frecvente infecţii la noi în ţară sunt produse cu Sh. flexneri urmate de Sh. sonnei.

Răspunsul imun: după infecţia cu Shigella apar anticorpi IgA secretori şi anticorpi în ser, dar protecţia împotriva infecţiilor ulterioare este incertă. Imunitatea mediată celular poate de asemenea să joace un oarecare rol de protecţie.

Patogenie şi anatomie patologică. Bacilii dizenterici pătrund pe cale orală şi ajung în intestin, unde se localizează şi se multiplică îndeosebi la nivelul colonului, invadând mucoasa şi determinând o colită inflamatorie de diferite grade. Leziunile sunt mai tipice şi severe în colonul distal (sigmoid şi ampulă rectală). Tenesmele şi scaunele mucosanguinolente exprimă localizarea difuză a germenilor în colon. Se formează microabcese care fuzionează în abcese mari, transformate în final în ulceraţii ale mucoasei.

Examenul histopatologic arată edem al mucoasei colonului şi hemoragii, infiltrat inflamator, leziuni celulare epiteliale (şi moarte celulară), ulceraţii superficiale şi exsudat inflamator în lumen şi în scaun. Răspunsul inflamator celular este însoţit de producţia de citokine, care sunt decelabile în ser şi în scaun. Ele persistă câteva săptămâni, ceea ce explică anorexia şi consecinţele metabolice ale infecţiei. Citotoxina produsă de Sh. dysenteriae tip 1 contribuie la patogenia sindromului hemolitic-uremic asociat uneori cu această infecţie.

Hiponatremia în shigeloză este întâlnită la copii şi este cauzată atât de pierderea de sodiu prin vărsături şi diaree, cât şi prin secreţia inadecvată de hormon antidiuretic.

Hipoglicemia este consecinţa răspunsului gluconeogenetic inadecvat. Alt răspuns metabolic asociat shigelozei îl reprezintă *catabolismul muscular* şi *enteropatia prin pierdere de proteine* ca rezultat al eliberării de citokine, cum ar fi interleukina-6 şi factorul de necroză tisulară.

Tablou clinic. Sh. sonnei determină de cele mai multe ori diaree apoasă, greu de diferenţiat de alte diarei bacteriene sau virale. Alteori, infecţia este inaparentă sau poate îmbrăca aspectul de toxiinfecţie alimentară. În forma tipică, după o *incubaţie* de 1-4 zile, bolnavul prezintă febră (absentă uneori), dureri abdominale, scaune frecvente, iniţial apoase, urmate la câteva ore sau zile de *scaunele caracteristice:* frecvente (până la 20 în 24 ore), în cantitate mică, afecaloide, mucopiosanguinolente, însoţite de tenesme rectale. Se pot însoţi de agitaţie (la sugari), sindrom de deshidratare acută de grade variate, uneori însoţite de colaps, şoc endotoxinic şi convulsii în context febril. Alterarea senzoriului este consecinţa perturbărilor electrolitice şi a hipoglicemiei.

Examenul obiectiv este sărac în formele medii de boală. Sensibilitatea abdominală este mai accentuată în fosa iliacă stângă (se palpează o „coardă colică").

Diagnostic pozitiv. Orice pacient cu boală diareică acută asociată cu „toxemie" şi simptome sistemice poate fi suspect de dizenterie bacilară.

Prezenţa scaunelor cu aspectul descris anterior, însoţite de dureri abdominale şi febră, sindrom de deshidratare de diferite grade pledează pentru un posibil diagnostic de dizenterie. Din păcate, adesea, o suspiciune clinică întemeiată de infecţie cu Shigella nu este confirmată de laborator.

Date de laborator. *Prezumtive:* leucocitoza fecală (examen coprocitologic), leucocitoza în sângele periferic cu deviere la stânga a formulei leucocitare, alteori leucopenia sau reacţiile leucemoide sunt cele mai frecvent întâlnite.

Coprocultura este recomandabil să se recolteze înaintea începerii tratamentului. Însămânţarea trebuie făcută imediat sau, dacă nu este posibil, trebuie folosit un lichid de conservare (mediul Cary-Blair). Se folosesc mediile descrise anterior şi se incubează la termostat timp de 24 ore. În formele severe, toxice, *hemocultura* se impune în special la sugarii malnutriţi cu risc de a dezvolta bacteriemie.

Diagnosticul diferenţial se face cu alte enterocolite acute infecţioase cu Salmonella, E. coli, Yersinia enterocolitica, Campylobacter jejuni, care uneori pot îmbrăca un aspect „dizenteriform", dar scaunele sunt fecaloide şi în coproculturi se dezvoltă germenii respectivi.

Enterocolitele acute virale (rotavirusuri, enterovirusuri, adenovirusuri) se exclud pe baza coproculturilor negative şi a absenţei semnelor de inflamaţie colonică.

Dizenteria amibiană – întâlnită în anumite zone endemice, are un debut mai insidios, iar scaunele sunt mai puţin frecvente.

Toxiinfecţiile alimentare (Salmonella, stafilococ, clostridii etc.) survin de obicei în izbucniri epidemice, la persoane care au consumat acelaşi aliment contaminat.

Holera poate apărea în anumite zone endemice, dar scaunele sunt apoase, cu aspect riziform şi se însoţeşte de deshidratare severă.

Rectocolita hemoragică apare în puseuri repetate şi evoluează cronic. Rectosigmoidoscopia confirmă diagnosticul.

Alte boli care pot fi confundate cu dizenteria: enterocolita ulceromembranoasă postantibiotice, intoxicaţii exogene, polipoza intestinală, invaginaţia intestinală, hemoroizii, neoplasmul colonului şi rectului, fisura anală etc.

Tratament. Ca şi în alte boli diareice acute, prima intervenţie va fi de *corectare hidroelectrolitică.* Lichidele pierdute pot fi administrate de cele mai multe ori per os. În situaţia în care vărsăturile sunt frecvente şi se asociază semne clinice de toxemie, este necesară reechilibrarea hidroelectrolitică şi acidobazică pe cale endovenoasă.

Tratamentul etiologic este obligatoriu, având ca efect scăderea mortalităţii şi reducerea duratei bolii. Apariţia rezistenţei la multe dintre antibioticele uzuale reprezintă o problemă majoră. De aceea este necesar ca la izolarea germenului să se solicite efectuarea antibiogramei. Este cunoscută rezistenţa germenilor la: streptomicină, tetraciclină, cloramfenicol, cotrimoxazol, ampicilină şi altele.

La copilul mai mare de 6 luni, se poate administra *acid nalidixic (negram)* în doză de 50 mg/kg/zi în 4 prize timp de 5 zile. Cu aceeaşi durată de 5 zile se mai pot folosi: *furazolidon* 8-10 mg/kg/zi în 3-4 prize p.o., *colimicină* 100 000 mg/kg/zi în 4 doze p.o. (îndeosebi la sugarul mic).

Atunci când germenii sunt sensibili la ampicilină şi cotrimoxazol, se vor administra: *ampicilină* 100 mg/kg/zi în 4 prize p.o, *cotrimoxazol* 5-10 mg/kg/zi (trimetoprim) în 2 prize p.o. *Fluorochinolonele* sunt eficiente, dar, nefiind încă autorizate la copil, nu se vor administra decât atunci când bilanţul risc-beneficiu este judicios analizat. *Ciprofloxacina* în doze de 10-20 mg/kg/zi în 1-2 prize p.o. pentru o perioadă scurtă de 1-2 zile reuşeşte sterilizarea infecţiei.

Cefalosporinele de generaţia a III-a (C3G): ceftriaxona, în doză de 50 mg/kg/zi, în priză unică i.m., timp de 2-5 zile s-a dovedit eficientă, însă costul este ridicat. Folosirea medicaţiei antiperistaltice (Imodium) nu este indicată, înrăutăţind evoluţia bolii prin apariţia dilataţiei toxice a colonului.

Dacă sunt dovedite, se vor corecta hiponatremia cu soluţii molare de NaCl (5,8%) şi hipoglicemia cu soluţie de glucoză 5%.

Convulsiile febrile din infecţia cu Shigella necesită scăderea febrei cu antipiretice şi administrarea de barbiturice sau alte anticonvulsivante.

Evoluţie. Evoluţia bolii este favorabilă în majoritatea cazurilor. În multe cazuri însă, dizenteria poate evolua sever, cu complicaţii şi chiar cu decesul bolnavului. La copiii cu ingestie masivă de germeni sunt descrise forme fulminante de dizenterie urmate de deces (sindrom „Ikari").

Complicaţii. Cea mai severă complicaţie este *megacolonul toxic* şi este în relaţie cu severitatea

ılitei. Datorită ulceraţiilor, pot apărea *perforaţii ale ılonului,* care reprezintă una din cauzele de morlitate prin această boală. O altă complicaţie la ıpii este *prolapsul rectal* (prin slăbirea suportului ıamentos al colonului terminal şi al rectului).

Enteropatia prin pierdere proteică variază ca veritate şi este cauza de malnutriţie protein-carică.

Complicaţiile sistemice includ bacteriemia cu tulna infectantă sau cu un alt germen din familia ıterobacteriaceae şi, ocazional, coagularea intraısculară diseminată (CID), reacţii leucemoide şi ndromul hemolitic-uremic (ultimele două complicaţii întâlnesc aproape în exclusivitate în infecţia cu ı. dysenteriae tip 1).

Artrite reactive şi *sindrom Reiter* asociate cu fecţia cu Sh. flexneri s-au descris la pacienţi cu LA-B27.

Complicaţiile metabolice (hiponatremia şi hipoicemia) pot constitui dificultăţi importante.

Profilaxie. Internarea bolnavilor este obligatorie, ı efectuarea a 3 coproculturi de control la exterıre. Purtătorii de germeni vor fi trataţi şi controţi bacteriologic.

În sectoarele de activitate cu mare risc epideiologic (colectivităţi de copii, alimentaţie publică, stribuirea apei etc.), salariaţii vor fi controlaţi bacriologic periodic.

Se indică o riguroasă igienă a mâinilor, înlăturea vectorilor (muşte), spălatul corect al fructelor zarzavaturilor etc.

Profilaxia prin imunizare activă este rar folosită. accinul cu germeni vii atenuaţi anti-Shigella se ıministrează în doze multiple (cel puţin 4). El oate preveni boala, însă imunitatea prin vaccinare ste de scurtă durată (6 luni).

Atunci când se utilizează bivaccin (Shigella-almonella) protecţia poate avea o durată mai lungă.

almoneloze

Definiţie. Salmonelozele sunt infecţii digestive eterminate de peste 2 500 serotipuri din genul almonella capabile să producă boli cu variate ıblouri clinice: febră tifoidă şi febră paratifoidă, astroenterite (toxiinfecţii alimentare), septicemii cu iverse localizari organice.

Etiologie. Germeni din genul Salmonella, familia nterobacteriaceae, sunt bacili gramnegativi, mobili, nesporulaţi, necapsulaţi, aerobi şi facultativ anaerobi. Rezistă în mediu la temperaturi scăzute, în apa de canalizare, în alimente. Sunt distruşi prin căldură la 60° în 15 minute şi prin acţiunea unor substanţe dezinfectante. Cresc uşor pe medii uzuale (geloză, bulion) sau pe medii speciale: de îmbogăţire (Müller-Kauffmann), selective (Wilson-Blair, Leifson, mediul cu bilă Istrati-Meitert, Shigella-Salmonella), diferenţiale (Drigalski). Ca şi alte enterobacteriaceae, salmonelele posedă un *antigen somatic O* (de natură lipopolizaharidică), un *antigen flagelar H* (de natură proteică) şi *antigenul de virulenţă Vi* (polizaharid capsular prezent la S. typhi şi rareori la S. paratyphi C).

Epidemiologie. *Sursa infecţiei:* cu excepţia S. typhi şi a S. paratyphi (întâlnite numai la om), toate celelalte sunt larg răspândite atât la om, cât şi la animalele domestice, păsări, reptile şi insecte. Dintre acestea, 98% sunt netifoidice, rezervorul major constituindu-l animalele infectate, care de cele mai multe ori prezintă simptome de boală.

Mod de transmitere: transmiterea cea mai frecventă a infecţiei cu variate salmonele se face prin alimente contaminate (carne de pasăre, ouă, produse lactate, stridii, zarzavaturi şi fructe contaminate), apă contaminată. Transmiterea de la o persoană la alta este posibilă, însă, cantitatea de material inoculat necesară pentru a se produce infecţia fiind mare, această cale este mai puţin probabilă. Au mai fost raportate: transmitere perinatală (de la mama infectată), infecţie nozocomială prin instrumentar medical contaminat (endoscoape), prin preparate farmacologice de origine animală (extract de pancreas, de glandă hipofiză etc.), prin transfuzie de masă trombocitară.

Patogenie. Apariţia bolii după infecţia cu Salmonella depinde de cantitatea de „inocul" infectant, de virulenţa germenilor şi de factorii de apărare ai gazdei.

Aciditatea gastrică reprezintă prima barieră de apărare a organismului. Nou-născuţii şi sugarii cu hipoclorhidrie şi evacuare mai rapidă a stomacului sunt mai predispuşi la infecţii simptomatice cu Salmonella. În intestin germenii se multiplică, apoi penetrează mucoasa intestinală localizându-se în plăcile Peyer. *Enterotoxina* (produsă de majoritatea salmonelelor) şi *prostaglandinele* produse local cresc nivelul adenozin monofosfatului ciclic (la nivelul criptelor intestinale), determinând o trecere de elec-

troliţi şi apă în lumenul intestinal. În cele mai multe cazuri infecţia nu disemineză, cu excepţia infecţiei cu S. dublin, S. choleraesuis, S. typhimurium. *Bacteriemia* este posibilă teoretic cu orice tip de salmonela, îndeosebi la persoane cu factori de risc (tabelul 24.X).

TABELUL 24.X

FACTORI DE RISC CRESCUT ÎN INFECŢII SISTEMICE CU SALMONELLA
(după Shai Ashkenazi, 1996)

- Nou-născuţi şi sugari ≤ 3 luni
- Sindrom de imunodeficienţă acută (HIV)
- Boală granulomatoasă cronică
- Terapie imunosupresivă
- Anemii hemolitice
- Boli inflamatorii intestinale
- Gastrectomie
- Aclorhidrie sau medicaţie antiacidă
- Schistosomiază
- Malnutriţie

Anatomie patologică. Este caracteristică prezenţa edemului şi a inflamaţiei difuze (uneori zone de micronecroze) la nivelul stomacului, intestinului, plăcilor Peyer şi ganglionilor limfatici. Se întâlneşte, de asemenea, hiperplazia sistemului reticuloendotelial din ficat şi splină. În formele sistemice se pot întâlni leziuni şi supuraţii aproape în toate organele.

Manifestări clinice. Manifestările clinice ale infecţiei cu Salmonella pot fi sintetizate în 4 sindroame clinice (tabelul 24.XI).

1. *Gastroenterita cu Salmonella.* Nu este cu nimic diferită din punct de vedere clinic de cea produsă de alţi germeni enterali. După un interval de 8-48 ore de la ingestia alimentului sau a apei contaminate, apar greaţă, vărsături şi diaree. Diareea este moderată de cele mai multe ori, dar poate îmbrăca aspect „holeriform" sau „dizenteriform" şi frecvent este autolimitată. Alte simptome posibile: febră 38°-39°, frisoane, cefalee, mialgii. Infecţia cu Salmonella poate determina un *sindrom pseudoapendicular* (similar celui produs de Yersinia enterocolitica şi de Campylobacter jejuni), manifestat prin dureri abdominale intense. Nou-născuţii pot prezenta bacteriemie şi meningită cu Salmonella, iar imunodeprimaţii, *bacteriemie recurentă.* După vindecarea clinică bolnavii pot excreta germenul timp de 4-5 săptămâni (sau chiar mai mult).

Diagnosticul de gastroenterită cu Salmonella se bazează pe anamneză (izbucnire în focar, aliment contaminat) şi pe rezultatul coproculturilor (hemocultura este pozitivă în procent de 1-4%).

TABELUL 24.XI

SINDROAME CLINICE PRODUSE DE INFECŢIA CU SALMONELLA
(după Kalpana D. Shen. In: Gorbach Infectious Diseases, 1998)

Sindrom	*Cele mai frecvente serotipuri*	*Semne şi simptome*
1. Gastroenterite	S. typhimurium S. enteritidis S. newport S. anatum	Febră moderată, greaţă, vărsături, diaree, disconfort abdominal variabil
2. Febră tifoidă	S. typhi S. paratyphi A S. shottmülleri (parat. B) S. hirschfeldii (parat. C)	Febră prelungită, cefalee, mialgii, greaţă, constipaţie sau diaree, hipertrofia sistemului reticuloendotelial, posibile infecţii metastatice, posibile depozite de complexe imune
3. Bacteriemie cu sau fără metastaze septice	S. typhimurium S. choleraesuis S. heidelberg	Febră, posibil greaţă, vărsături, posibil diaree, disconfort abdominal, posibile infecţii cardiovasculare, posibile infecţii metastatice
4. Stare de purtător cronic	S. typhimurium	Asimptomatic

2. *Febra tifoidă (FT).* FT este o boală infecţioasă acută sistemică, severă, specifică omului, caracterizată prin febră continuă, stare tifică, afectare multiorganică prin infecţii metastatice şi complicaţii imunologice. Este determinată de S. typhi. O boală similară (dar mai puţin severă) este determinată de S. paratyphi A, S. paratyphi B (S. schottmülleri) şi S. paratyphi C (S. hirschfeldii) denumită febră paratifoidă.

Incubaţia în FT este de 5-21 zile.

Debutul bolii este marcat de diaree de scurtă durată însoţită de cefalee, anorexie, ameţeli, dureri musculare, febră cu caracter ascendent.

Perioada de stare se caracterizează prin febră continuă, denumită şi „febră în platou", alteori cu caracter neregulat. Bolnavul prezintă *stare tifică:* apatie, indiferenţă, adinamie, confuzie, delir. *Cefaleea* este intensă şi se însoţeşte de *insomnie. Convulsiile* se întâlnesc la copii, în context febril. Sindromul neuropsihic din FT este cauzat de prezenţa *citokinelor* eliberate de macrofagele infectate cu S. typhi.

La *examenul clinic* se pot constata: *bradicardie* în discordanţă cu febra, care este mare, erupţie

discretă maculopapuloasă pe trunchi – *„pete lenticulare"* (uneori foarte discrete şi greu de recunoscut), limfadenopatii laterocervicale, raluri bronşice, hepatomegalie, durere la palpare şi distensie abdominală. Astenia şi starea generală alterată pot persista mai multe luni.

Complicaţiile FT netratate apar în stadiul tardiv al bolii, în săptămânile 3 şi 4. Acestea pot fi: hemoragii şi perforaţii intestinale (ileus terminal, colon proximal), pericardită, abcese hepatice şi splenice, pneumonie, colecistită, şoc septic, psihoze etc. Pot apărea bacteriemii secundare cu floră enterală normală.

Recăderile apar la 10-15% dintre bolnavi, frecvent la 2 săptămâni de la întreruperea tratamentului.

Examene de laborator: sunt întâlnite frecvent: anemie, trombocitopenie, leucopenie, alteori leucocitoză (la copii şi în primele 10 zile de boală). S-au mai descris: teste hepatice modificate, creşterea enzimelor musculare, proteinurie, complexe imune circulante, modificări nespecifice ale ECG.

Certitudinea diagnosticului de FT sau febră paratifoidă este asigurată de izolarea germenilor prin *culturi* din: sânge, scaun, urină, pete lenticulare, bilă şi aspirat medular (necesită 2-3 zile) (tabelul 24.XII).

Testele serologice, inclusiv reacţia de seroaglutinare Widal (pentru antigenele O şi H ale S. typhi), nu sunt sensibile, specifice şi rapide. Pot crea confuzii cu anticorpii postvaccinare antitifoidică sau cu reacţiile încrucişate cu serotipuri netifoidice. Alte teste serologice, cum ar fi ELISA, CIE, RIA, nu sunt larg răspândite.

Reacţia de polimerizare în lanţ (PCR) permite stabilirea diagnosticului în câteva ore.

3. *Bacteriemia şi infecţiile metastatice.* Pot apărea atât în gastroenterita cu Salmonella, cât mai ales în FT, determinând focare metastatice îndeosebi la nivelul unor structuri anormale, ca: leziuni cardiovasculare, leziuni scheletice, malignităţi şi altele. Serotipurile cel mai frecvent implicate sunt: S. choleraesuis, S. typhimurium, S. enteritidis şi S. heidelberg. Astfel, pot fi întâlnite:

a. *infecţii cardiovasculare* (endocardită, miocardită, pericardită, arterită coronariană şi alte artere mari etc.);

b. *infecţii osoase şi articulare* (osteomielită, artrită supurată);

c. *infecţia SNC* (meningită purulentă, abcese cerebrale, empiem subdural);

d. *infecţii abdominale* (abcese hepatice, splenice, colecistite);

e. *infecţii urogenitale;*

f. *pneumonii şi pleurezii şi altele* (mastite, endoftalmite, tiroidite, abcese parotidiene, cutanate).

4. *Starea de purtător cronic.* Se referă la persistenţa salmonelei în scaun sau urină o perioadă de 1 an sau mai mult. Această stare se asociază cu colelitiază, infecţie a ficatului şi splinei cu Schistosoma mansoni şi a tractului urinar cu Schistosoma hematobium.

Tratament. Infecţiile cu Salmonella se internează obligatoriu într-un serviciu de boli infecţioase. Tratamentul va fi individualizat în funcţie de tabloul clinic. Vor fi respectate 3 principii: 1) salmonelele prezintă o rată crescută a rezistenţei la antibiotice mediate plasmidic; 2) corelaţie incertă între sensibilitatea in vitro şi in vivo; 3) sensibilitatea in vitro nu se corelează cu beneficiul clinic.

1. *Tratamentul gastroenteritei cu salmonele* se face prin măsuri dietetice, corectarea tulburărilor hidroelectrolitice pe cale orală sau, dacă este necesar, pe cale parenterală i.v. Adulţii şi copiii mari (gazde imunologic normale) nu necesită tratament antibiotic. Acesta este obligatoriu la nou-născuţi, sugari, copii mici şi la bolnavii imunodeprimaţi de

TABELUL 24.XII

POZITIVAREA CULTURILOR DIN PRODUSE PATOLOGICE ÎN FEBRA TIFOIDĂ
(după Kalpana D. Shen. In: Gorbach Infectious Diseases, 1998)

Produs patologic	*Incubaţie*	*Invazie*	*Stare*	*Convalescenţă*	
	Săpt. I	*Săpt. II*	*Săpt. III*	*Săpt. IV*	*Săpt. V*
Hemocultură	Negativă	Pozitivă	Pozitivă (80-90%)	Negativă	Negativă
Coprocultură	+ tranzitoriu	–	+ (80%)	+ (50%)	+ (20%)
Urocultură	Negativă	Negativă	+ (25%)	+ (10%)	+ (10%)
Medulocultură şi cultură din petele lenticulare	Negative	Negative	+ (80-90%)	+ (dar scade incidenţa)	
Test Widal	Negativ	+ (20%)	+ (50%)	+ (80%)	

cauze diverse. Până la efectuarea antibiogramei, poate fi administrat unul din următoarele antibiotice: *amoxicilină* (50 mg/kg/zi în 3-4 prize p.o.), *ampicilină* (50-100 mg/kg/zi în 4 prize i.v./i.m.), *cotrimoxazol* 8-10 mg/kg/zi (trimetoprim) în 2 prize, *ceftriaxonă* 50 mg/kg/zi i.m./i.v. în 1-2 prize, *ciprofloxacină* (ca ultimă alegere) 10-15 mg/kg/zi p.o. în 1-2 prize. Durata tratamentului este de 5-7 zile, alteori mai mult (la bolnavii cu bacteriemie 10-14 zile). La sfârşitul tratamentului se fac coproculturi de control.

2. *Tratamentul FT:* la copii, FT nu a mai fost întâlnită în ultimii ani, cazuri extrem de rare fiind raportate în zonele endemice. Internarea este obligatorie. Repausul la pat se recomandă în perioada febrilă şi în convalescenţă. Dieta va fi normocalorică, de cruţare digestivă (evitarea celulozicelor, a dulciurilor în exces) şi respectarea toleranţei digestive a bolnavului.

Tratamentul antiinfecţios constă în administrarea în monoterapie sau în combinaţie a următoarelor antibiotice: cloramfenicol, ampicilină, cotrimoxazol, ceftriaxonă (sau cefoperazonă), ciprofloxacină în aceleaşi doze ca mai sus, dar administrate pe o perioadă de 10-14 zile şi preferabil parenteral i.v./i.m.

Corticoterapia: dexametazonă 3 mg/kg ca doză iniţială, urmată de 1 mg/kg la fiecare 6 h timp de 48 h este indicată în formele hipertoxice, cu suferinţă encefalică şi cu şoc endotoxinic.

Perforaţiile intestinale cu *peritonita tifică* vor fi tratate antiinfecţios şi laparotomie cu drenaj chirurgical. Se preferă asocierea penicilină G + ampicilină + cloramfenicol sau cefoperazonă + amikacină. Când hemoragia intestinală este severă se recomandă transfuzie de sânge.

3. *Tratametnul bacteriemiei:* se folosesc aceleaşi antibiotice, în aceleaşi doze.

a) fără metastaze – durata tratamentului va fi de 7-14 zile;

b) cu metastaze infecţioase – antibioterapie cu durata de 2-6 săptămâni şi drenajul chirurgical al focarului infecţios atunci când este abordabil.

4. *Tratamentul stării de purtător cronic* (adulţi): se folosesc aceleaşi antibiotice timp de 4-6 săptămâni şi colecistectomie în boli ale tractului biliar.

Prognostic. Depinde de tabloul clinic al infecţiei, de precocitatea diagnosticului şi a instituirii terapiei, de starea de sănătate anterioară, de vârstă şi de prezenţa complicaţiilor.

Profilaxie. Ca şi în alte boli diareice, se recomandă respectarea igienei personale şi alimentare. Personalul din colectivităţi (de copii, bătrâni, spitale etc.), alimentaţie publică, distribuire a apei vor fi controlaţi periodic bacteriologic şi vor fi excluse din aceste activităţi persoanele bolnave sau purtătoare de germeni. Rezervorul animal fiind vast, este dificil de controlat.

Imunizarea activă prin vaccinare se recomandă locuitorilor din zonele endemice de FT şi celor care călătoresc în aceste zone. Se poate folosi vaccinul antitifoidic inactivat (prin căldură-fenol) 2 doze de 0,5 ml s.c. la 4 săptămâni interval sau vaccinul viu atenuat cu administrare orală preparat din tulpina Ty 21 a S. typhi (mai eficient).

Botulismul

Definiţie. Botulismul este o boală infecţioasă severă determinată de neurotoxina produsă de Clostridium botulinum (mai rar, de o neurotoxină produsă de Clostridium butyricum şi Clostridium baratii). Tabloul clinic este dominat de un sindrom neuroparalitic cu afectarea în special a nervilor cranieni, asociat cu tulburări digestive minore şi un mare risc letal. Se cunosc 3 tipuri de botulism uman: intoxicaţia botulinică (forma cea mai frecventă), botulismul plăgilor şi botulismul infantil.

Etiopatogenie. Cl. botulinum este un bacil anaerob grampozitiv, cu un spor terminal, larg răspândit în sol, praf şi sedimente marine. Sporii rezistă la fierberea obişnuită (5-6 ore), dar sunt distruşi prin autoclavare la 120° C timp de 30 minute.

Bacilul botulinic prezintă 7 tipuri, denumite de la litera A la G, fiecare dintre ele producând o *toxină* distinctă antigenic şi neutralizată de *antitoxina* corespunzătoare. La om boala este determinată de toxinele A, B, E şi F. Tipul E de toxină botulinică se întâlneşte mai frecvent în intoxicaţia botulinică provenită prin ingestia de peşte (sau conserve) în intestinul căruia se găsesc sporii bacilului.

Tipurile de toxine C şi D determină boala la animale, iar tipul G nu determină îmbolnăviri. *Toxina botulinică este cea mai puternică toxină cunoscută,* doza letală fiind de 10^{-7} mg/kg. C. butyricum produce o toxină asemănătoare toxinei E, în timp ce C. baratii produce o toxină asemănătoare tipului F.

Formele vegetative ale germenului se întâlnesc în intestinul unor ierbivore şi peşti, de unde pot

ajunge la suprafaţa solului, unde dezvoltă spori. Sporii pot contamina vegetale, fructe şi mai ales produse de carne. Conservate necorespunzător (afumare, sărare etc.) sporii găsesc condiţii optime de transformare în forme vegetative care elaborează toxina. *Toxina botulinică este distrusă prin expunere la o temperatură de 80° timp de 5-10 minute.*

Boala apare numai în două situaţii: 1) conservarea fără sterilizare a alimentului; 2) ingestie a alimentului (în stare naturală) fără preparare termică. Toate formele de botulism produc boala printr-un mecanism final comun: toxina botulinică (ingerată din conservă, produsă în intestin după ingestia germenului sau produsă la nivelul plăgii infectate cu C. botulinum) este transportată pe cale sanguină la nivelul sinapselor colinergice periferice. La acest nivel se leagă ireversibil şi blochează eliberarea acetilcolinei, determinând deteriorarea transmiterii neuromusculare cu apariţia unui tablou clinic de miastenie cu paralizii musculare. Neurotoxina botulinică poate să altereze de asemenea anumite funcţii ale SN autonom, determinând anomalii ale pulsului şi ale tensiunii arteriale.

Anatomopatologie. Nu s-au constatat modificări evidente, toxina botulinică neavând acţiune citotoxică.

Epidemiologie. *Sursa de infecţie* în intoxicaţia botulinică este reprezentată cel mai frecvent de preparatele din carne conservate în casă fără preparare termică suficientă (jamboane, cârnaţi etc.). Preparatele industriale (conserve de peşte, vegetale) au fost foarte rar implicate (doar prin procese de sterilizare defectuoase). *Prezenţa în aliment a toxinei nu modifică calităţile organoleptice, dar conservele pot avea capacul bombat* (prin producerea de gaz de către germen).

În *botulismul infantil* ingestia de spori (sursa cea mai frecventă este solul, dar s-au descris cazuri şi prin inhalare de spori) de Cl. botulinum este urmată de germinare, multiplicare şi producere de toxină botulinică în intestin (tipurile A, B şi F) de unde este resorbită. Pentru botulismul infantil este cunoscută asocierea sa cu îndulcirea alimentelor cu miere de albine (îndeosebi sub vârsta de 6 luni).

Botulismul plăgilor rezultă din germinarea sporilor într-o plagă (traumatică, chirurgicală, după administrare de droguri etc.) infectată cu Cl. botulinum. Acesta va elabora toxina, care apoi va trece în circulaţia sanguină (mai frecvent toxinele A şi B).

Boala este răspândită pe tot globul, putând apărea sporadic (de cele mai multe ori) sau în mici izbucniri (intoxicaţii alimentare).

Tablou clinic:

1. *Botulismul clasic (intoxicaţia alimentară)* este forma cea mai frecvent întâlnită.

Incubaţia variază în funcţie de cantitatea de toxină ingerată, de la 12 ore până la câteva zile. Formele cu incubaţie scurtă sunt cele mai severe.

Debutul bolii poate fi necaracteristic şi se manifestă prin greaţă, inapetenţă, dureri abdominale, uneori scaune diareice şi uscăciunea mucoasei bucale.

Perioada de stare este marcată de apariţia paraliziilor de nervi cranieni: paralizii oculare (diplopie, oftalmoplegie, midriază, strabism, tulburări de acomodare, vedere înceţoşată etc.); paralizia vălului palatin (lichidele ingerate refluează nazal, disfonie, disartrie). Urmează paralizii de tip flasc ale musculaturii extremităţilor superioare, ale trunchiului şi membrelor inferioare. *Constipaţia* este un simptom aproape constant în această perioadă.

Caracteristice bolii sunt:

a. absenţa febrei;

b. manifestările neurologice simetrice, cu evoluţie descendentă, fără tulburări de sensibilitate; stare de conştienţă normală (bolnavul poate fi însă anxios şi agitat).

Afectarea sistemului nervos autonom poate fi exprimată prin disfuncţii gastrointestinale, modificări ale ritmului cardiac, hipotermie, retenţie urinară etc.

2. *Botulismul infantil* este considerat ca o posibilă cauză a „sindromului de moarte subită a sugarului". Vârsta cea mai mică la care a fost întâlnit a fost cea de 6 zile, cu incidenţa maximă între vârsta de 2 şi 4 luni.

Se manifestă prin insuficienţă respiratorie acută (paralizia muşchilor respiratori), apnee, constipaţie, plâns slab, cefaloplegie, dificultăţi de alimentaţie şi hipotermie.

3. *Botulismul plăgilor* (în literatură au fost raportate 100 cazuri) evoluează cu un tablou clinic similar intoxicaţiei botulinice, dar fără simptomele gastrointestinale prodromale.

A fost raportată sinuzita cu Cl. botulinum după inhalare de cocaină contaminată cu sporii germenelui. Incubaţia în această formă de boală variază între 4 şi 14 zile.

Diagnostic pozitiv. Se bazează pe *anamneză* (prezenţa bolii la mai multe persoane în formă clasică,

ingestia unui aliment posibil contaminat), pe *tabloul clinic* descris şi pe *date de laborator.*

Se efectuează *culturi* pe medii anaerobe din alimentul incriminat şi din materii fecale. Se cercetează prezenţa toxinei botulinice în sânge, în alimentul contaminat şi în materiile fecale. Inocularea sângelui la cobai sau şoarece arată prezenţa toxinei şi a tipului toxigen (A, B sau E). Pentru evidenţierea toxinei se pot folosi şi *teste imunoenzimatice (ELISA).* EMG poate arăta modificări ale formei şi amplitudinii potenţialelor musculare, dar absenţa acestora nu exclude diagnosticul de botulism.

Diagnosticul de certitudine presupune demonstrarea toxinei botulinice în ser sau a Cl. botulinum în conţinutul unei plăgi sau în materiile fecale.

Diagnosticul diferenţial are în vedere:

1) Difteria (boala infecţioasă acută cu angină pseudomembranoasă în care apar paralizii de văl palatin şi dificultăţi de deglutiţie, însă sunt prezente febra, starea toxică, poliadenopatiile).

2) Miastenia gravis (răspuns pozitiv la administrarea de edrophonium – „testul cu Tensilon", se ameliorează în repaus şi se exacerbează prin mişcări).

3) Sindromul Guillain-Barré (lipsesc paraliziile oculare, paraliziile evoluează ascendent, LCR este modificat, sunt prezente tulburări de sensibilitate).

4) Poliomielita (paraliziile sunt de tip flasc dar sunt asimetrice, cuprind rădăcina membrelor, se însoţesc de mialgii, ROT sunt abolite, lasă sechele).

5) Encefalite acute, encefalomielite (sunt prezente febra, convulsiile, alterarea stării de conştienţă etc.).

6) Accidente vasculare, tumori (imagistică: CT-scan, RMN).

7) Intoxicaţii acute (atropină, fenotiazine, oxid de carbon, ciuperci etc., anamneza şi tabloul clinic caracteristic sunt sugestive).

Botulismul sugarului poate fi confundat cu septicemia, hipoglicemia, encefalita, hipotiroidismul, boala Werdnig-Hoffmann etc.

Tratament. Botulismul este o boală cu internare obligatorie, de urgenţă, într-un spital de boli infecţioase cu posibilităţi de terapie intensivă. Pentru cazurile care se prezintă precoce se poate încerca *eliminarea toxinei botulinice din tubul digestiv* prin spălătură gastrică, administrarea de medicamente emetice şi purgative. De regulă însă bolnavul nu se prezintă în această fază.

Se va administra de urgenţă *serul antibotulinic polivalent* (A, B şi E) în doză unică variind între 40 000-200 000 U. (în funcţie de vârstă) i.m., cu testarea prealabilă a sensibilităţii şi cu desensibilizare dacă este necesar (este un ser heterolog). Indicaţia de administrare a serului rămâne şi pentru eventualitatea unui diagnostic tardiv, deoarece toxina persistă în sânge 25-30 zile.

Tratamentul antiinfecţios: deşi patogenia bolii este de tip „toxic", totuşi în infecţiile masive s-a demonstrat prezenţa în intestin şi a bacilului botulinic. Pentru acest motiv se recomandă o terapie scurtă (3-5 zile) cu *eritromicină* 30-50 mg/kg/zi p.o. în 3-4 prize, *metronidazol* 20-30 mg/kg/zi în 3 prize p.o, *penicilină* V 2 000 000 U./zi p.o.

În botulismul infantil este contraindicată terapia antiinfecţioasă, deoarece prin distrugerea germenilor cantitatea de toxină creşte, agravând astfel tabloul clinic. În unele ţări este în studiu administrarea de *imunoglobulină umană antitoxină botulinică.*

În botulismul plăgilor terapia antiinfecţioasă este unanim acceptată alături de administrarea serului antibotulinic şi a toaletei chirurgicale a plăgii. Se preferă administrarea *penicilinei G* în doză de 100 000-200 000 mg/kg/zi i.v./i.m., timp de 10 zile.

Alimentaţia bolnavului se va face fie pe sondă nazogastrică, fie parenteral în funcţie de perturbările hidroelectrice şi acidobazice.

Tratamentul „suportiv" de susţinere: vor fi monitorizate funcţiile pulmonare şi progresia paraliziilor pentru a se stabili momentul respiraţiei asistate. Creşterea pCO_2 este un indiciu al hipoventilaţiei pulmonare.

Corticoterapia cu prednison 1-2 mg/kg/zi timp de 10 zile, *guanidină hidroclorică* (acţiune pe joncţiunea neuromusculară) şi vitamine din grupul B sunt considerate utile.

Evoluţie şi prognostic. Sunt în relaţie directă cu doza de toxină ingerată, cu severitatea paraliziilor, precocitatea diagnosticului şi administrarea serului antibotulinic, precum şi cu posibilitatea de a asista respirator bolnavul.

Mortalitatea variază între 10% şi 35%. Supravieţuitorii se vindecă fără sechele neurologice, dar sunt necesare multe luni de aşteptat, uneori recuperarea durând până la un an, cu persistenţa asteniei.

Profilaxie. Boala poate fi prevenită prin alimentaţie corectă. Conservele vor fi sterilizate (prepararea termică timp de 10 minute distruge toxina botulinică). Cele cu capac bombat nu vor fi folosite iar alimentele alterate nu vor fi gustate. Cuptorul

cu microunde nu distruge sporii şi nu inactivează toxina, dar prepararea alimentelor în oale cu presiune oferă garanţia eliminării sporilor de bacil botulinic. Se contraindică îndulcirea cu miere a alimentelor sugarului. Pentru personalul de laborator care manevrează germenul sau toxina este disponibil un *vaccin antibotulinic pentavalent (A, B, C, D, E).*

Tetanosul

Definiţie. Tetanosul este o boală infecţioasă acută, necontagioasă, determinată de Clostridium tetani. Germenul determină o infecţie localizată la nivelul porţii de intrare, unde produce toxina denumită tetanospasmină. Aceasta este responsabilă de sindromul neurologic, manifestat printr-o stare de contractură a musculaturii şi prin crize paroxistice caracteristice.

Etiopatogenie. Clostridium tetani este un bacil grampozitiv, strict anaerob, mobil, sporulat.

Sporii sunt rezistenţi la fierbere (4 ore), dar sunt distruşi prin autoclavare la 120° timp de 15 minute. Formele vegetative ale bacilului sunt distruse de unele antibiotice, de căldură şi de dezinfectante.

Spre deosebire de alte clostridii, Cl. tetani nu este un germen invaziv, însă la nivelul porţii de intrare se multiplică şi produce 2 toxine: *tetanospasmina* (responsabilă de manifestările clinice) şi *tetanolizina* (cu rol patogen incert).

Tetanospasmina este sintetizată ca o proteină unică (de 150 kd), ulterior clivată de o *protează bacteriană* în 2 lanţuri: un *lanţ uşor* (de 50 kd), denumit fragmentul A şi un *lanţ greu* (de 100 kd), alcătuit din fragmentele B şi C.

Fragmentul A este responsabil de efectele toxinei, iar lanţul greu de fixarea toxinei pe receptorul butonului presinaptic al plăcii motorii, urmată de pătrunderea toxinei în axonul neuronului motor periferic şi de legarea toxinei de proteinele sistemului de transport intraaxonal. Cele două lanţuri sunt unite prin punţi disulfitice. Toxina are o mare afinitate pentru sistemele inhibitorii GABA şi glicinergice, blocând eliberarea neurotransmiţătorilor. În butonul terminal al neuronilor GABA există o proteină, *sinapsobrevina II*, pe care toxina tetanică o clivează, împiedicând fosforilarea ei şi eliberarea de mediatori în fanta sinaptică. Neuronii motori rămân neinhibaţi, determinând contractura tonică pe musculatura scheletică.

Tetanospasmina afectează şi SN autonom prin incapacitatea inhibiţiei eliminării de catecolamine (hiperfuncţie a sistemului simpatic). Legarea toxinei la nivelul joncţiunii neuromusculare pare a fi ireversibilă, astfel că vindecarea depinde de formarea unor noi butoni sinaptici.

Epidemiologie. Boala poate apărea oriunde în lume, dar este mai frecventă în ţările în curs de dezvoltare unde populaţia nu este imunizată. Numai prin tetanosul nou-născutului mor în fiecare an în lume 500 000 sugari. Cel mai înalt grad de expunere la boală îl prezintă nou-născuţii din mame neimunizate şi persoanele în vârstă de peste 60 ani. Frecvenţa bolii depinde şi de gradul de contaminare al solului cu bacili tetanici.

Rezervorul de infecţie: sporii de bacili tetanici sunt foarte răspândiţi în natură, îndeosebi în sol, în praf şi în conţinutul intestinal al animalelor ierbivore (în special).

Transmiterea tetanosului se face prin contact direct cu solul sau cu praful contaminat cu spori de bacil tetanic la nivelul unei plăgi.

Plaga tetanigenă poate fi situată oriunde pe tegumente, mai puţin la nivelul mucoaselor (uterină, bucală) şi extrem de rar la nivelul intestinului, deschis printr-o plagă chirurgicală. În 5% din cazuri locul infecţiei rămâne necunoscut. Pe lângă faptul că plaga a fost în contact direct cu solul (praful), o plagă tetanigenă este de regulă anfractuoasă, cu reţinere de corpi străini (cuie, ghimpi, aşchii etc.). Exemple de plăgi tetanigene: fracturi deschise (accidente de circulaţie), plăgi prin arme de foc, înţepături plantare, perforarea empirică a lobului urechii, plăgi ombilicale septice (secţionarea empirică a cordonului ombilical), plăgi prin muşcături de animale, endometrite post-abortum, plăgi cutanate după injectare de droguri, arsuri, suturi chirurgicale contaminate prin catgut şi altele.

Imunitatea antitetanică obţinută după boală este slabă sau absentă. Fără administrarea de anatoxină tetanică sunt posibile reîmbolnăvirile prin tetanos.

Tablou clinic. Tetanosul se poate prezenta sub 4 forme clinice: generalizat, localizat, cefalic şi al nou-născutului.

1. *Tetanosul generalizat* este forma cea mai frecvent întâlnită.

Incubaţia variază între 2 şi 14 zile (uneori mai mare), în funcţie de intensitatea infecţiei tetanigene.

Debutul bolii este marcat de apariţia contracturii musculare, cel mai frecvent la nivelul muşchilor maseteri, denumită *trismus*, urmată de contracturi ale altor grupe musculare şi de generalizarea acestora. Contractura tetanică este foarte dureroasă şi are un caracter tonic permanent. Ea se însoţeşte de *contracturi paroxistice* extrem de dureroase, febră, transpiraţii, crize asfixice prin spasm faringolaringian. Contractura paroxistică poate fi declanşată de lumină puternică, zgomot, atingere. Contractura musculaturii coloanei vertebrale impune bolnavului atitudini particulare: opistotonus (întins pe spate în „arc de cerc"), ortotonus (poziţie dreaptă, rigidă), emprostotonus (poziţia fătului în uter).

Contractura musculară durează în medie 2-4 săptămâni, cu intensitate maximă în prima săptămână de boală.

Faciesul tetanic, denumit şi *„risus sardonicus"*, este caracteristic (contractura muşchilor orbiculari ai feţei). Bolnavul este *conştient* dar este neliniştit, anxios şi acuză cefalee. *Disuria şi retenţia de urină* pot rezulta în urma spasmului sfincterului vezical. Se mai pot întâlni: tahicardie sau alte aritmii cardiace şi hipertensiune arterială oscilantă.

2. *Tetanosul localizat* se manifestă prin contractura musculaturii din vecinătatea locului de inoculare a sporilor şi apare la persoane parţial imunizate. Uneori însă, tetanosul localizat este prima fază a formei generalizate.

3. *Tetanosul cefalic* este o formă specială de tetanos localizat, afectând musculatura inervată de nervii motori cranieni. Frecvent este prezentă pareza nervului facial *(tetanosul cefalic Rose)*, dar poate fi întâlnită şi afectarea nervilor oculomotori. Apare în asociere cu o plagă la nivelul regiunii cefalice sau prin infecţia urechii medii cu Cl. tetani. Incubaţia este de numai 1-2 zile.

4. *Tetanosul nou-născutului* (tetanus neonatorum) este forma cea mai severă de boală. Ea apare aproape exclusiv în ţările nedezvoltate (nou-născuţii provin din mame neimunizate, naşterea are loc în condiţii septice). Incubaţia este de 3-10 zile. Copilul prezintă grimase faciale tipice, nu se poate alimenta, este agitat şi prezintă contracturi paroxistice severe însoţite de cianoză. Mortalitatea este de până la 90%.

Diagnostic. Poate fi stabilit numai pe baza *tabloului clinic* descris, alături de *anamneză* şi *examenul clinic*, care pot decela prezenţa plăgii tetanigene şi de titrul anticorpilor antitetanici mai mic de 0,01 U. antitoxice/ml (un titru mai mare face diagnosticul de tetanos puţin probabil).

Diagnosticul de laborator al tetanosului are mai mult un interes teoretic şi constă din efectuarea de culturi pe medii anaerobe de la nivelul plăgii.

Diagnostic diferenţial: trismusul, simptom esenţial al tetanosului, trebuie diferenţiat de „falsul trismus" (artrita temporamandibulară, flegmonul periamigdalian, abcesul dentar, parotidita de cauze diverse, stomatite, stomatite severe etc.).

Contractura generalizată din perioada de stare trebuie diferenţiată de intoxicaţia cu stricnină, de tetanie, meningite şi encefalite, de spasmele de torsiune şi crizele oculogire din intoxicaţia cu fenotiazine, de rabie şi altele. Dintre acestea, intoxicaţia cu stricnină prezintă un tablou clinic foarte asemănător, însă pacienţii recuperează rapid prin administrarea tratamentului suportiv, iar trismusul şi relaxarea musculară dintre crize sunt absente.

Tratament. Tetanosul este o boală severă cu internare obligatorie, de preferat într-o secţie de terapie intensivă.

Tratamentul are în vedere: 1) eradicarea infecţiei cu Cl. tetani prin toaleta plăgii, înlăturarea condiţiilor de anaerobioză şi tratament antiinfecţios; 2) neutralizarea toxinei tetanice; 3) controlul contracturilor şi respiraţiei; 4) tratament suportiv (reechilibrarea hidroelectrolitică şi acidobazică); 5) prevenirea recurenţelor şi complicaţiilor.

Primul gest terapeutic va fi sedarea bolnavului cu *diazepam* (efect sedativ şi relaxant muscular) în doză de 0,1-0,2 mg/kg la fiecare 2-4 ore i.v. sau i. rectal pentru ca manevrele terapeutice efectuate să nu declanşeze contracturi musculare paroxistice, care sunt extrem de dureroase sau provoacă asfixie. După obţinerea unei sedări acceptabile se efectuează *toaleta chirurgicală a plăgii* (excizia), aceasta putând fi amânată dacă nu există condiţiile necesare.

Neutralizarea toxinei circulante se realizează prin administrarea de *imunoglobulină umană specifică antitetanică*. O doză de 500 U. este suficientă pentru a neutraliza toxina tetanică circulantă (mulţi autori recomandă însă doze mai mari: 3 000-6 000 U.).

În lipsa acesteia se poate administra cât mai precoce şi în doza unică *ser antitetanic*, doza variind în funcţie de vârstă, de la 5 000 U. (la sugar) până la 50 000 U. (la copilul mare, adult) i.m., cu testarea anterioară a sensibilităţii şi desensibilizare.

Imunoglobulinele de administrare i.v. conţin 4-90 U./ml imunoglobulină antitetanică şi s-au dovedit eficiente.

Se va continua *imunizarea activă* prin administrarea de ATPA i.m. 0,5 ml la 5 zile interval, 3 administrări.

Tratamentul antiinfecţios: penicilină G în doză de 100 000 U./kg/zi în 4 prize, timp de 10-14 zile este eficientă, având efect bactericid asupra Cl. tetani şi o bună difuzibilitate tisulară.

S-a demonstrat însă faptul că penicilina G este un antagonist al sistemului GABA-ergic şi, deşi contribuie la distrugerea bacilului tetanic la nivelul porţii de intrare, potenţează efectul toxinei asupra sistemului neuronal inhibitor.

Unele studii au arătat eficienţa şi superioritatea tratamentului cu *metronidazol* 20-30 mg/kg/zi i.v. în 3-4 prize timp de 10 zile. Alte antibiotice care pot fi folosite (la pacienţii alergici la peniciline) sunt *eritromicina* 30-50 mg/kg/zi p.o. sau *tetraciclina* (la copii cu vârstă mai mare de 9 ani) 50 mg/kg/zi.

Terapia fiziopatologică şi simptomatică: după sedarea preliminară, excizia plăgii, administrarea antitoxinei tetanice şi instituirea terapiei cu antibiotice (primele 2 ore), terapia se va continua susţinut.

Sedarea bolnavului este atent urmărită, dozele de *diazepam* (uneori foarte mari, până la 40-60 mg/24 h la nou-născut) sunt bine suportate de bolnavi însă, dacă nu se obţine efectul dorit, este necesară *curarizarea* bolnavului în prealabil intubat.

Pentru combaterea manifestărilor cardiovasculare (hipertensiune arterială, tahicardie) se recomandă administrarea unui blocant de tipul *labetalolului* (utilizat mai mult la adulţi).

Menţinerea funcţiilor vitale: acestea trebuie atent urmărite, fiind citate decese chiar la prima criză de contractură, aşa încât intubarea orotraheală în vederea respiraţiei asistate poate fi necesară de la început. Se mai urmăreşte realizarea unei balanţe hidroelectrolitice şi energetice echilibrate pe calea unei sonde nazogastrice sau pe cale i.v. Mortalitatea rămâne foarte ridicată (în jur de 40%), chiar cu aplicarea corectă a tratamentului, primele 7 zile de boală fiind decisive în evoluţia tetanosului.

Complicaţii. Pot fi: aspirarea de secreţii sau alimente, pneumonii de aspiraţie, hematoame intramusculare, rabdomioliză cu mioglobinurie, insuficienţă renală acută, fracturi osoase, tromboze venoase, embolii pulmonare, ulcer gastric, convulsii, asfixie, ileus paralitic, ulceraţii de decubit, aritmii cardiace etc.

Profilaxie. Tetanosul poate fi prevenit, astfel că neefectuarea măsurilor profilactice nu are nici o justificare. Sugarii vor primi 3 doze DTP 0,5 ml i.m. la vârsta de 2-3-4 luni apoi la 18 luni, la 6-7 ani DT, 13-14 ani DT şi rapel DT la 10 ani interval.

Plăgile cu risc tetanigen (aproape orice plagă) vor fi atent tratate: toaleta plăgii, tratament antiinfecţios cu *penicilină V* sau *eritromicină* în dozele obişnuite timp de 5-7 zile şi, în funcţie de gravitatea plăgii, şi ser antitetanic sau imunoglobulină specifică antitetanică, urmate de imunizare activă.

Gravidele, în acord cu reglementările actuale, vor primi o doză de ATPA în luna a 6-a de sarcină.

Bibliografie selectivă

AHMADSYAH I., BLAISE G.A.: Treatment of tetanus. An open study to compare the efficacy of procaine pennicillin and metronidazole. Br. Med. J. 1995, 291: 648

ANGELESCU M.: Terapia cu antibiotice. Edit. Medicală, Bucureşti, 1998.

ARNON S.S., DAURUS K., CHIN J.: Infant botulism - epidemiology and relation to sudden infant death syndrome. Epidemiol. Rev. 1981; 3: 45.

ASHKENAZI SH., THOMAS G.CLEARY: Salmonella infection. In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co. 1996, p. 784-790.

BHUTA Z.A., NAQVI S.H., RAZZAG R.A. şi colab.: Multidrug - resistant typhoid in children: Presentation and clinical features. Rev. Infect. Dis. 1991; 14:832-6.

BROSS J.E., GORDON G.: Neonatal meningitis: Case reports and review. Rev. Infect. Dis. 1991; 13:160-5.

CĂRUNTU FL., CĂRUNTU VERONICA: Vademecum de boli infecţioase. Edit. Medicală, Bucureşti, 1979.

CĂRUNTU FL., CĂRUNTU FL. Jr.: Vademecum de antibioticoterapie. Edit. INFOMedica, Bucureşti, 1998.

CHEESBROUGH J.S., MWEMA J.S., GREEN S.D.R.: Quinolones in children with invasive salmonellosis. Lancet 1991; 328:127.

CHIOTAN M.: Boli Infecţioase. Edit. Naţional, 1998.

CHIOTAN M.: Tratamentul meningitelor. Med. Modernă 1996; 3(4):202-205.

DAJANI A.S., BISMO A.L., CHUNG K.J. şi colab.: Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever. Pediatrics 1995; 96:758.

DONOWITZ G.L.: Infection Control in the Child Care Center and Preschool, ed. a 2-a. Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo, 1993.

GORBACH S.L., BARTLETT J.G., BLACKLOW N.R.: Infectious Diseases, ed. a 2-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1998.
IAGĂRU ROZINA: Difteria - o boală care nu trebuie uitată. Med. Modernă 1994; 2:587-589.
KALPANA D. SHERE şi colab.: Salmonella infection. In Gorbach, Bartlett, Blacklow (eds.): Infectious Diseases, ed. a 2-a. W.B. Saunders Co., 1998, p. 699-710.
LEE D.C., LEDERMAN H.M.: Anti-tetanus toxoid antibodies in intravenous gammaglobuline: an alternative to tetanus immunoglobuline. J. Infect. Dis. 1992; 166; 642-5.
MANDELL G.L., DOUGLAS R.G., BENNETT J.E.: Principles and Practice of Infectious Diseases, ed. a 4-a. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, 1995.
OSKI F.A.: Principles and Practice of Pediatrics. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1990.
SAUSONETTI P.J.: Analyse moléculaire et cellulaire de la Shigellose et développement d'un vaccin contre la dysenterie bacillaire. Lettre de l'Infectioloque 1995; 18:671-73.
SCHREINER M.S., FIELD E., RUDDY R.: Infant botulism: a review of 12 years experience at the Children's Hospital of Philadelphia. Pediatrics 1991; 87:159.
SOE G.B., OVERTURF G.D.: Treatment of typhoid fever and other systemic salmonelloses with Cefotaxime, Ceftriaxone, Cefoperazone and other newer Cephalosporins. Rev. Infect. Dis. 1989; 9:719.
SONG J.H., CHO H., PARK My. şi colab.: Detection of patients with typhoid fever by polymerase chain reaction. J. Clin. Microb. 1993; 31:1939.
STEVENS D.L., TANNER M.H., WINSHIP J. şi colab.: Severe group A Streptococcal Infections associated with a toxic shock syndrome and scarlet fever toxin. New Engl. J. Med. 1989; 321:1-7.
TANZ R.R., PAUCHER J.R., CORYDON K.E. şi colab.: Clindamycin treatment of chronic pharingeal carriage of group A Streptococci. J. Pediatr. 1991; 119:123-8.
THILO E.H., TOWNSEND S.F., DEACON J.: Infant botulism at 1 week of age: report of two cases. Pediatrics 1993; 92: 151.
TODD JAMES: Toxic shock syndrome. In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed a 15-a. W.B. Saunders Co. 1996, p. 745-750.
TODD J.K., TODD B.H., FRANCESCO BUFF A. şi colab.: Influence of focal infection conditions on the pathogenesis of toxic shock syndrome. J. Infect. Dis. 1987; 155:673.
TOLAN R.W.JR.: Toxic shock syndrome complicating influenzae A in a child. Case report and review. Clin. Infect. Dis. 1993; 17:43.
UNHANAND M., MUSTAFA M.M., MC. CRACKEN G.H. Jr. şi colab.: Gram-negative enteric bacillary meningitis: A twenty-one-year experience. J. Pediatr. 1993; 122:15-21.
VELCULESCU VICTORIA: TPMG Kaiser Regional Laboratory USA. Diareea infecţioasă. Simpozion: Actualităţi în boli infecţioase. Inst. Cantacuzino, 21-24.IV.1998, Bucureşti.
VOICULESCU M.: Boli Infecţioase. Vol. I-II. Edit. Medicală, Bucureşti, 1989/1990.
***: Le Popi. Guide de traitement, APPIT, ed. a 5-a. 1997.
***: Progress towards the global elimination of neonatal tetanus 1989-1993. Morbid. Mort. Wkly Rep. 1994; 43: 885.
***: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. a 15-a. W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokio, 1996.

BOLI INFECŢIOASE VIRALE

Emanoil Ceauşu

Rujeola

Rujeola (measles, rougeole) este o boală acută infecţioasă, foarte contagioasă, produsă de virusul rujeolic, caracterizată clinic prin febră înaltă, catar oculonazal şi bronşic, exantem şi enantem caracteristice.

Denumirea populară este de pojar, bubat, cori, morbili.

Este o boală relativ benignă în ţările bogate, dar deseori gravă şi cu mortalitate ridicată în ţările sărace.

A fost introdusă în Europa în urma invaziilor arabe din secolul al VII-lea şi confundată mult timp cu alte boli eruptive. Este separată de variolă şi varicelă de medicul persan Rhazes în secolul al X-lea şi de scarlatină de Sydenhan în anul 1675.

Etiologie. Virusul rujeolic face parte din familia Paramyxoviridae, genul Morbilivirus. Este un virus ARN sferic, cu diametrul de 120-250 nm, puţin rezistent în mediul extern.

Epidemiologie. În oraşe, boala evoluează endemoepidemic, cu valuri epidemice la 2-3 ani. În zonele rurale evoluează sporadic, cu epidemii la intervale mai mari.

În ţările (inclusiv România) în care se practică vaccinarea de masă a populaţiei infantile, cazurile de rujeolă apar sporadic, sau sub forma unor mici epidemii locale.

Programul Naţional de Imunizare îşi propune ca morbiditatea anuală (104‰ în 1997 şi 47‰ în 1998) să fie de sub 1 caz ‰ locuitori.

Înainte de introducerea vaccinării, majoritatea cazurilor de rujeolă (peste 80%) apăreau la copii (1-9 ani). După introducerea vaccinării s-a produs o deplasare a cazurilor de rujeolă spre vârstele mai mari (adolescenţi şi adulţi tineri, nevaccinaţi, vaccinaţi incorect sau la care s-a epuizat efectul pro-

tector al vaccinării). În 1997, din totalul cazurilor de rujeolă înregistrate în ţară, 11,3% au fost la sugari, 56,3% la copii (1-14 ani) şi 32,4% la adolescenţi şi adulţi.

Sursa de infecţie este reprezentată de omul bolnav.

Transmiterea se face în urma contactului direct cu persoana bolnavă, prin intermediul picăturilor de secreţie nazofaringiană. Transmiterea indirectă, prin obiecte recent contaminate cu secreţii nazofaringiene, este posibilă, dar foarte rară în practică.

Contagiozitatea este foarte mare, indicele de contagiozitate (numărul cazurilor de îmbolnăvire la 100 contacţi receptivi) este de peste 95%.

Perioada de contagiozitate începe cu 1-2 zile înainte de debutul bolii şi se sfârşeşte după 6 zile de la apariţia erupţiei.

Receptivitatea este generală. Sugarii născuţi din mame imune posedă o rezistenţă specifică până la vârsta de 6 luni.

Imunitatea după boală este puternică şi durabilă.

Patogenie. Virusul pătrunde în organism prin mucoasa nazofaringiană şi conjunctivală. Se multiplică în epiteliul respirator şi ţesutul limfatic de la acest nivel. Urmează viremia şi răspândirea virusului în diferite organe şi ţesuturi, unde îşi continuă multiplicarea producând leziuni şi reacţii inflamatorii. Erupţia are la bază un mecanism alergic.

Virusul determină şi o importantă imunosupresie, în special a imunităţii celulare (inhibiţia limfocitelor T-helper CD4, scăderea eliberării de imunoglobuline, deprimarea fagocitozei).

Anatomie patologică. Virusul rujeolic determină apariţia celulelor gigante Warthin-Finkeldey (sinciţii de talie variabilă, conţinând până la 100 nuclei şi incluzii intranucleare sau intracitoplasmatice). Celulele gigante, foarte caracteristice pentru rujeolă, se regăsesc în formaţiunile limfatice (hiperplaziate) şi în plămân, faringe, glande salivare, tub digestiv, vezică, sistem nervos, ficat, miocard. Nu sunt în piele şi în formaţiunile Koplik. Apar cu 4-5 zile înaintea erupţiei şi persistă încă 3-4 zile după apariţia ei.

Clinică. *Incubaţia* este de 8-11 zile. Se poate prelungi până la 28 zile dacă după primele 3-4 zile de la contactul infectant s-au administrat gamaglobuline.

Debutul bolii este de obicei brutal, cu ascensiune termică (39-40°C), astenie, cefalee, anorexie. Mai rar debutul este progresiv.

Perioada de invazie (catarală, preeruptivă) are o durată de 3-4 zile. În timpul acestei perioade apar într-o ordine bine stabilită următoarele:

a) *Catarul oculonazal.* Apare în primele 24 ore. Se manifestă prin hiperemie a conjunctivelor bulbare şi palpebrale, edem palpebral, fotofobie (uneori), rinoree seroasă, strănut. Foarte repede catarul se extinde la laringe (voce răguşită), trahee şi bronhii (tuse aspră, iritativă). Catarul ocular dă feţei bolnavului un aspect de „facies plâns".

b) *Enantemul.* Apare după 36 ore. Este reprezentat de:

– hiperemie intensă a mucoasei bucale şi faringiene;

– picheteu purpuric situat pe vălul palatin, pilierii amigdalieni şi faringele posterior;

– semnul Koplik, micropapule albe sau albăstrui înconjurate de o zonă roşie. Numărul lor este variabil, de la câteva la numeroase. Sunt situate cel mai adesea pe mucoasa jugală, lângă ultimii molari, dar pot fi prezente şi pe restul mucoasei jugale, şanţul jugomaxilar, gingii.

Semnul Koplik este patognomonic pentru rujeolă.

Uneori poate lipsi sau poate fi reprezentat de unul sau două elemente care scapă observaţiei. Dispare la 2 zile după apariţia erupţiei. Dispariţia se face progresiv, dispar întâi punctele albicioase, care sunt înlocuite de un punct hemoragic („rest de Koplik").

Enantemul poate fi prezent şi la niveul altor mucoase, producând tulburări digestive (vărsături, diaree), vulvită etc.

c) *Poliadenomegalia.* Este evidentă în special la nivelul ganglionilor cervicali, din a 2-a sau a 3-a zi de boală. Uneori este foarte importantă. Splenomegalia este rară.

Frecvent, mai ales la copiii mici, apar semne nervoase: tulburări ale somnului, iritabilitate, uneori convulsii şi chiar delir.

Starea generală este modificată, febră înaltă (39-40°C).

La sfârşitul perioadei de invazie febra scade câteva ore, pentru a creşte din nou odată cu apariţia erupţiei.

Perioada eruptivă: la debutul erupţiei se produce frecvent o recrudescenţă a semnelor generale. Ele vor diminua, de obicei după 3-4 zile, când erupţia s-a generalizat.

Erupţia apare retroauricular. De aici se propagă descendent: în prima zi pe faţă, a doua zi pe gât,

trunchi şi membrele superioare, a treia zi pe abdomen şi membrele inferioare.

Erupţia este formată din elemente maculopapuloase, roşii, rotunde sau ovale, cu marginile neregulate, de dimensiuni variabile (0,3-3 cm diametru). Sunt catifelate la palpare şi dispar la presiunea digitală. Între elementele eruptive, tegumentul este de aspect normal. Pe unele porţiuni elementele pot conflua în placarde, uneori întinse.

După 2-3 zile elementele eruptive încep să pălească în ordinea în care au apărut, transformându-se în decurs de 5-6 zile în macule pigmentare de culoare galben cafeniu, care vor dispărea în următoarele 6-7 zile (faza de pigmentaţie a rujeolei).

În primele 3 zile de la apariţia erupţiei febra se menţine înaltă, iar semnele generale (catarul, tusea, tulburările digestive, semnele nervoase) se accentuează. În următoarele 3-4 zile, ele diminuează, până la dispariţie, cu excepţia tusei care poate persista. Menţinerea febrei sau reapariţia ei după această perioadă indică apariţia unei complicaţii.

Convalescenţa se întinde pe o perioadă de 10-14 zile, perioadă în care complicaţiile, în special bacteriene, pot apărea uşor, datorită deprimării imune produse de infecţia rujeolică.

În unele cazuri virusul poate persista în organism, ducând la apariţia, după ani de zile, a panencefalitei sclerozante subacute (PESS).

Forme clinice. După aspectul erupţiei: *rujeola miliară, rujeola pemfigoidă, rujeola purpurică.*

După intensitatea simptomatologiei:

– *rujeola mitigată (atipică):* apare la copiii la care s-au administrat imunoglobuline în perioada de incubaţie a bolii şi la sugarii născuţi din mame imune. Incubaţia este mai lungă (până la 4 săptămâni). Perioada de invazie este scurtă şi puţin marcată (catar oculonazal şi exantem discret, febră de mică amplitudine sau chiar absentă, Koplik deseori absent). Erupţia este discretă, cu extindere incompletă, cu dispariţie rapidă (uneori chiar lipseşte). Complicaţiile sunt rare;

– *rujeola malignă* este rară (1 caz la 20 000-30 000 bolnavi). Semnele de gravitate apar cel mai adesea la sfârşitul perioadei de invazie, înainte de apariţia erupţiei şi mult mai rar în plină perioadă eruptivă. Brusc, în decurs de câteva ore, febra atinge 41°C, apar semne nervoase: obnubilare sau comă, mai rar agitaţie, delir, convulsii. Bolnavul prezintă polipnee, cianoză a buzelor şi extremităţilor, vărsături, uneori diaree. Pulsul este accelerat şi slab bătut, iar tensiunea arterială prăbuşită. Diureza diminuează rapid. Apar manifestări hemoragice cutanate sub formă de purpură. Foarte repede copilul ia un aspect de muribund, decesul producându-se în câteva ore sau zile, de obicei în momentul apariţiei primelor elemente eruptive (de unde credinţa populară a evoluţiei nefavorabile a rujeolei care nu erupe).

Complicaţii. Sunt mult mai frecvente şi mai grave decât în oricare altă boală virală eruptivă. Apar şi evoluează grav, îndeosebi la copiii cu malnutriţie protein-calorică. Complicaţiile sunt produse de virusul rujeolic sau prin suprainfecţie bacteriană.

a) *Complicaţii respiratorii:* bronhopneumonia bacteriană; rinita purulentă; angina bacteriană (eritematoasă sau pultacee); laringita precoce (provocată de virus, apare în perioada de invazie sau de debut a erupţiei, cu evoluţie benignă) şi tardivă (posteruptivă, datorată suprainfecţiei bacteriene şi care poate evolua spre crup); bronşita acută, prin suprainfecţie bacteriană; bronşiolita capilară („catarul sufocant"); pneumonia interstiţială rujeolică.

b) *Complicaţii nervoase:*

1. *Encefalita rujeolică* este cea mai gravă complicaţie a rujeolei. Apare cu o frecvenţă de 1 caz la 1 000 rujeole. Mortalitatea este de 10-15%, mai mare la copiii mici şi la sugari. În 20-35% din cazuri rămân sechele neuropsihice.

În funcţie de momentul apariţiei şi mecanismul patogenic se descriu 2 tipuri de encefalită.

– Encefalita precoce, encefalita cu incluzii sau de invazie, apare în perioada preeruptivă a bolii prin invazia sistemului nervos central de către virus şi acţiunea directă a sa. Evoluţia este frecvent letală, iar sechelele importante.

– Encefalita tardivă (leucoencefalita posteruptivă sau encefalita postinfecţioasă) apare între a 2-a şi a 6-a zi de la apariţia erupţiei, prin mecanism alergic; are evoluţie frecvent favorabilă, iar sechelele sunt reduse.

2. *Panencefalita sclerozantă subacută (PESS):* complicaţie tardivă a rujeolei, cu o incidenţă de 1/100 000 cazuri de rujeolă. Poate apărea şi după vaccinarea cu vaccin rujeolic cu virus viu atenuat, dar incidenţa este în acest caz de 5-20 ori mai mică. Apare la 4-17 ani (în medie 7 ani) după rujeolă, datorită persistenţei virusului rujeolic în SNC (infecţie latentă). Evoluţia este progresivă şi de obicei letală în 6-36 luni de la debut. În prima fază

a bolii se observă modificarea insidioasă şi progresivă a comportamentului şi intelectului (sesizată prin scăderea performanţelor şcolare). Apar apoi stângăcii în mişcări, mers dificil şi chiar cădere în timpul mersului şi ulterior mioclonii. Deteriorarea fizică se accentuează progresiv, fiind totală în faza finală a bolii.

3. *Alte complicaţii nervoase:* nevrite optice şi auditive, mielite. Apar rar.

c) *Complicaţii otice:* otita medie, antrita, mastoidita. Sunt cele mai frecvente complicaţii ale rujeolei: sunt cu atât mai frecvente cu cât copilul este mai mic.

d) *Alte complicaţii:* stomatită, keratită, conjunctivită purulentă, miocardită.

Diagnostic. Este în principal clinic.

– Epidemiologic: lipsa rujeolei în antecedente sau a imunizării active (vaccinare), contact infectant în urmă cu 8-11 zile.

– Clinic: febră înaltă, catar oculonazal şi bronşic, semnul Koplik, erupţie caracteristică.

– Laborator: leucopenie cu limfocitoză. Evidenţierea anticorpilor specifici de tip IgM certifică diagnosticul.

Diagnosticul diferenţial se face în faza preeruptivă: adenoviroze, gripă.

În faza eruptivă: rubeola, scarlatina, megaleritemul infecţios (parvovirusul B19), enteroviroze eruptive (Coxsackie A9, ECHO 2, 4, 9, 16), roseola infantum (virus herpetic tip 6), mononucleoza infecţioasă, erupţiile alergice medicamentoase şi alimentare, eritemul exsudativ polimorf, meningococemia, febra butonoasă.

Prognostic. Este, în general, favorabil. El este influenţat de vârstă (evoluţie mai gravă la copii sub 2 ani), starea de nutriţie (distrofie, rahitism), apariţia complicaţiilor.

Tratament. Izolare la domiciliu şi repaus la pat. Spitalizarea este indicată în cazul apariţiei complicaţiilor. Febra se combate cu antipiretice. Complicaţiile bacteriene pulmonare şi otice se tratează cu antibiotice active pe cocii grampozitiv (inclusiv stafilococ) şi bacilii gramnegativ. Encefalita rujeolică necesită corticoterapie.

Profilaxie. *Protecţia prin imunizare pasivă:* se face cu gamaglobuline standard sau specifice, în doză de 0,3 ml/kg corp, administrate intramuscular. Dacă administrarea se face în primele 5 zile de la contactul infectant, efectul este protector. Administrate la un interval mai mare de 5 zile nu mai au efect protector, dar vor determina o evoluţie uşoară a bolii (rujeola mitigată).

Protecţia prin imunizare activă: vaccinul antirujeolic este un vaccin cu virus viu atenuat. Se administrează în jurul vârstei de 1 an, cu un rapel la vârsta de 7 ani. Poate fi asociat şi administrat concomitent cu alte vaccinuri. Poate fi administrat şi în caz de contact infectant (chiar sub vârsta de 12 luni), vaccinul având capacitate protectoare dacă este administrat imediat după contact (în primele 3 zile).

OMS a lansat un program mondial de eradicare a rujeolei până în anul 2007 prin vaccinarea şi revaccinarea întregii populaţii.

Rubeola

Rubeola (german measles, rubella, roubeole) este o boală acută infecţioasă, contagioasă, produsă de virusul rubeolic, caracterizată clinic prin erupţie maculoeritematoasă şi adenopatii predominant retroauricular, suboccipital şi laterocervical. Denumiri populare: pojarul mic, pojărel, bubatul mic.

Prima descriere clinică a rubeolei a fost făcută în secolul al XVII-lea în Germania, de unde şi denumirea de „pojar german". Rolul teratogen al rubeolei a fost semnalat pentru prima dată de Gregg, în anul 1941.

Etiologie. Virusul rubeolic face parte din familia Togaviridae, genul Rubivirus. Este un virus ARN, sferic, cu diametrul de 60-70 nm, puţin rezistent în mediul exterior.

Epidemiologie. Boala se manifestă sporadic şi epidemic (la interval de 6-9 ani). Cazurile au distribuţie sezonieră, fiind mai numeroase la sfârşitul iernii şi începutul primăverii. Frecvenţa crescută a rubeolei în timpul primăverii face ca embriopatiile rubeolice să crească începând cu lunile noiembrie şi decembrie. Rubeola este o boală a copiilor de vârstă şcolară, cu un maxim la vârsta de 10 ani; 30-50% din infecţii evoluează subclinic. La vârsta adultă peste 90% din populaţie prezintă anticorpi specifici.

Sursa de infecţie este reprezentată de bolnavii cu rubeolă (manifestă clinic sau inaparentă) şi în mică măsură de copiii cu rubeolă congenitală. Transmi-

terea virusului se face aerogen prin picături infectante. În rubeola congenitală transmiterea se face transplacentar, de la mamă la făt.

Contagiozitatea rubeolei este mai mare ca a scarlatinei, dar mai mică ca a rujeolei. Începe cu 6-8 zile înainte de erupţie şi persistă cel mult 7 zile după apariţia ei.

Imunitatea după boală este puternică şi de lungă durată (toată viaţa). Reinfecţiile sunt posibile dar cu evoluţie deseori subclinică.

Patogenie. Virusul rubeolic pătrunde în organism pe cale nazofaringiană. Se multiplică intens la nivelul rinofaringelui timp de 6-8 zile înainte de apariţia erupţiei şi o zi după apariţie, pentru a diminua apoi progresiv şi va dispărea în 1-2 săptămâni. Virusul este prezent în sânge (viremie) cu două zile înainte de exantem şi încă o zi după.

În rubeola apărută la femeia gravidă viremia mamei poate duce la infecţia placentei şi de aici la viremie fetală, urmată de diseminarea virusului în diferite organe (în formare sau deja formate) ale fătului, unde îşi continuă multiplicarea. Se dezvoltă o infecţie cronică generalizată care va evolua toată perioada vieţii intrauterine, dar şi după naştere. Sunt afectate toate viscerele. Vârsta fătului la care se produce infecţia este hotărâtoare în apariţia rubeolei congenitale.

La nivelul fătului virusul rubeolic acţionează asupra mitozelor celulare, încetinind multiplicarea celulară şi perturbând astfel organogeneza. La aceasta se adaugă necrozele tisulare produse de virus şi irigaţia sanguină deficitară datorată vasculopatiei virale.

Infecţia poate duce la moartea embrionului, la apariţia de embriopatii tip Gregg şi/sau la producerea unei infectări cronice a embrionului.

În rubeola congenitală există o toleranţă imună faţă de virus, ceea ce face ca debarasarea organismului de virusul rubeolic să fie dificilă, virusul persistând timp îndelungat după naştere (până la 18 luni). Anticorpii de tip IgM neutralizează viremia dar, datorită dimensiunii lor, nu pot străbate peretele vascular, infecţia viscerală urmându-şi cursul. În luna a 8-a sau a 10-a de viaţă încep să apară anticorpi de tip IgG. Apariţia lor duce la sterilizarea rinofaringelui, apoi şi a celorlalte ţesuturi, cu excepţia celor puţin irigate (exemplu, cristalinul), unde infecţia persită mai mult timp.

Clinică. *Incubaţia* este 14-21 zile.

Debutul este insidios, cu uşoară ascensiune termică (inconstantă), indispoziţie, cefalee, discret catar oculonazal (uneori).

Perioada de invazie (preeruptivă) lipseşte deseori la copil, unde boala debutează frecvent direct, prin apariţia erupţiei. La adolescenţi este de obicei prezentă, durează 2-4 zile şi se manifestă printr-o ascensiune termică uşoară sau moderată (rar hipertermie 39-40°C), indispoziţie, cefalee, anorexie, uneori discret catar oculonazal, faringită acută (80% din cazuri), manifestată prin dureri la deglutiţie şi o roşeaţă difuză a faringelui cu câteva puncte purpurice pe vălul palatin (punctele lui Forscheiner) şi tumefacţii ganglionare (element caracteristic alături de erupţie).

Tumefacţiile ganglionare pot fi primul semn de boală şi singurul alături de erupţie. Există cazuri în care erupţia lipseşte, adenopatiile fiind unica manifestare a bolii.

Perioada de stare (eruptivă): exantemul apare iniţial la nivelul feţei. Se extinde rapid în decurs de câteva ore – 24 ore, pe corp şi membre. Predomină la nivelul feţei, unde poate fi de culoare roşu aprins, gambelor, feselor şi coapselor. Este format din macule de culoare roz (palid sau mai intens), rotunde sau ovale, de dimensiuni mici (2-3 mm). Între macule există porţiuni de piele sănătoasă. Uneori, mai ales când sunt numeroase, maculele pot conflua. Elementele eruptive dispar în 3 zile (1-5 zile) în ordinea apariţiei. Uneori erupţia poate îmbrăca un aspect rujeoliform sau scarlatiniform.

Enantemul este discret şi limitat la o uşoară hiperemie conjunctivală şi faringiană.

Tumefacţiile ganglionare pot fi generalizate: ganglionii cervicali, axilari, inghinali, epitrohleeni, poplitei. Ganglionii sunt duri, mobili, dureroşi la palpare. Aproape patognomonic pentru rubeolă este afectarea ganglionilor retrooccipitali şi mastoidieni. Au dimensiuni variabile, de la un bob de mazăre la bobul de fasole. Persistă 2-3 săptămâni (şi chiar mai mult).

Splina este mărită de volum în aproximativ jumătate din cazuri.

Semnele generale sunt discrete. Febra apare inconstant, cel mai adesea sub forma unui croşet febril care precedă erupţia. Mai rar este în platou sau oscilantă. Rar depăşeşte 38°C. Mialgiile sunt rar prezente.

Forme clinice. La copil se întâlnesc de obicei forme uşoare de boală. Frecvente sunt şi formele

ipice (rubeola fără erupţie), ca şi infecţiile inapa-nte (rubeola subclinică), ele formând împreună proximativ 30-50% din totalul infecţiilor.

Complicaţii. *Artritele şi artralgiile* apar în timul erupţiei sau imediat după dispariţia ei şi du-ează în medie 5-10 zile. Afectează mai ales articu-aţiile mici de la mână, mai rar genunchiul, încheie-ura mâinii, articulaţia temporomaxilară. Rare la opil, afectează în special femeile adulte.

Encefalita apare în general între a 4-a şi a 6-a i de erupţie, cu o frecvenţă de 1 caz la 6000 ca-uri de rubeolă. Manifestările clinice şi evoluţia sunt semănătoare cu cele din celelalte encefalite intra-au postinfecţioase.

Mielita acută de tip transvers sau ascendent, oliradiculonevrita sunt rar întâlnite.

Panencefalita rubeolică progresivă este o com-licaţie neurologică tardivă, foarte rară, având multe semănări clinice cu PESS.

Purpura trombocitopenică acută apare rar. Sur-ine precoce la aproximativ 2 zile după apariţia rupţiei. Este mai frecventă la copiii cu vârste cu-rinse între 3 şi 7 ani.

• **Rubeola congenitală**[1]. Avorturile spontane, mbriopatiile, fetopatiile şi boala nou-născutului con-tituie o entitate clinică cunoscută sub denumirea le rubeolă congenitală.

Embrionul este afectat dacă rubeola survine în rimele 3 luni de sarcină iar mama este lipsită de nticorpi specifici. Infecţia maternă subclinică este a fel de periculoasă ca rubeola eruptivă (20-25% lintre mamele care au născut un copil cu rubeolă congenitală nu au prezentat pe durata sarcinii semne linice de rubeolă).

Vârsta sarcinii în momentul apariţiei rubeolei ste esenţială în producerea rubeolei congenitale. In-ecţia poate produce leziuni din momentul fecunda-iei şi nidaţiei până la sfârşitul perioadei de organo-eneză (sfârşitul lunii a 3-a de sarcină, excepţional sfârşitul lunii a 4-a). Apărută ulterior, rubeola ma-ernă este, teoretic, nepericuloasă.

Există o corelaţie între momentul infecţiei şi mal-formaţiile care apar: cataracta apare când infecţia survine în a 5-a săptămână de sarcină, surditatea în a 9-a săptămână, cardiopatiile între săptămâna a 5-a şi a 10-a, anomaliile dentare între săptămâna a 6-a şi a 9-a. Dacă rubeola survine în jur de 6 săp-tămâni sunt lezate simultan cristalinul, urechea, cor-dul.

Riscul de malformaţii depinde de vârsta sarcinii: 50% în prima lună, 22% în luna a 2-a şi 6% în luna a 3-a. Riscul global de a se naşte un copil cu malformaţii dacă mama a avut rubeolă în primul trimestru de sarcină este de 20-40%.

În cadrul rubeolei congenitale se pot distinge următoarele aspecte: afectarea dezvoltării generale a nou-născutului, sindromul malformativ de tip Gregg, rubeola postnatală evolutivă.

În general cele trei aspecte se întâlnesc concomitent la nou-născut, rar fiind prezent numai unul sau două dintre ele.

a) Infecţia embrionului la începutul dezvoltării sale poate determina *avortul*. Riscul de avort este de 2-3 ori mai mare faţă de restul populaţiei. Dacă nu se produce avort, copilul se naşte, de obicei, la termen (prematuritatea este excepţională), dar cu o greutate şi talie inferioare normalului. Hipotrofia ponderală este cu atât mai importantă cu cât boala este mai gravă. Hipotrofia staturoponderală se menţine pe durata primilor ani de viaţă.

Greutatea medie la naştere a copiilor proveniţi din mame cu rubeolă în primul trimestru de sarcină:
- copil clinic normal – 3 300 g;
- copil cu malformaţii – 2 500 g;
- copil cu rubeolă evolutivă – 2 200 g.

b) *Sindromul malformativ sau embriopatiile rubeolice.* Triada clasică asociază cataracta, surditatea şi anomaliile cardiace (triada Gregg).

– Leziunile cardiovasculare (80% din cazuri): prin frecvenţă reprezintă elementul cel mai constant al triadei malformative. Se consideră că aproximativ 1% din toate cardiopatiile congenitale se datorează rubeolei materne. În ordinea frecvenţei se constată: persistenţa canalului arterial, defectul septal ventricular, stenoza arterei pulmonare. Pot fi unice sau multiple. Cel mai frecvent se asociază persistenţa canalului arterial cu o leziune septală sau cu stenoza arterei pulmonare. Sunt posibile şi alte leziuni: stenoza aortică, coarctaţia de aortă, hipoplazia unor artere, necroza miocardică.

– Leziunile oculare (53% din cazuri): pe primul loc se situează ca frecvenţă cataracta congenitală (30-50% dintre subiecţii cu leziuni oculare). Este bilaterală în ¾ din cazuri, centrală sau totală, are diferite intensităţi şi evoluţie progresivă. Se poate evidenţia de la naştere (formele avansate) sau, ulterior, cu ocazia unui examen oftalmologic.

[1] Vezi şi capitolul 7, „Bolile nou-născutului".

Alte leziuni: microftalmic, mişcări involuntare ale ochiului, asemănătoare unui nistagmus, anomalii de pigmentaţie a retinei (retinita rubeolică, pseudoretinita pigmentară), opacifierea corneei, glaucom.

Virusul este prezent la nivelul cristalinului şi în mediile oculare.

– Leziunile auditive (30%): surditatea este de obicei completă, bilaterală în 70% din cazuri. Este asimetrică. Este o surditate de percepţie datorată tulburărilor de dezvoltare ale organului Corti şi cohleei. Este sesizată de obicei după vârsta de 2-3 ani. Formele uşoare de hipoacuzie rămân deseori nedepistate clinic.

– Alte anomalii:

• anomalii dentare: erupţii dentare întârziate sau precoce, hipoplazii sau agenezii dentare, anomalii ale formei dinţilor, frecvenţă crescută a cariilor;

• retard psihomotor, de la o uşoară debilitate mentală până la idioţie, cu sau fără microcefalie;

• anomalii genitourinare, osoase, musculare, digestive, pulmonare, ale dermatoglifelor etc.

Malformaţiile sunt adesea complexe. Asocierea lor cu una sau mai multe malformaţii din triada Gregg sugerează originea rubeolică a lor.

c) Rubeola congenitală cronică evolutivă. Se caracterizează prin prezenţa unui tablou clinic dominat de purpură trombocitopenică, anemie, manifestări hepatice şi splenice, cardiace, pulmonare, ganglionare etc., la un copil care adesea prezintă una sau mai multe malformaţii embriopatice. Virusul rubeolic poate fi izolat din rinofaringe, urină, LCR, ţesuturi (pulmonar, miocardic, nervos etc.), timp de mai multe luni după naştere.

– Purpura trombocitopenică (60% din cazuri) este prezentă încă de la naştere sau apare în primele 48 ore de viaţă. Este localizată sau generalizată, predomină pe trunchi şi la nivelul feţei. Elementele sunt peteşiale (diametrul 3-10 mm) sau chiar echimotice. Se poate însoţi, rar, de hemoragii în diferite viscere. Dispare în câteva zile. Trombocitopenia, adesea importantă ($< 20000/mm^3$), este mai frecventă decât purpura (exprimarea sa clinică) şi se remite în 1-4 luni de zile.

– Anemia, mai puţin frecventă decât purpura, este de obicei de cauză hemolitică. Necesită un timp mai îndelungat pentru a se remite. Mult mai rar apare în contextul unei hipoplazii medulare ce afectează toate liniile celulare.

– Afectarea hepatică şi splenică: hepatosplenomegalia este întâlnită în două cazuri din trei. La aproximativ un sfert se asociază şi icterul, cu apariţie precoce, de diferite intensităţi (uneori necesită exsanguinotransfuzie). Transaminazele sunt crescute. Poate evolua spre ciroză.

– Leziunile osoase sunt prezente la peste o treime din cazuri. Nu au expresie clinică, putând fi evidenţiate doar radiologic. Sunt situate la nivelul metafizelor oaselor lungi (cu predilecţie la metafizele genunchiului) şi oaselor boltei craniene. Modificările de la nivelul metafizelor, sub forma unor benzi paralele cu axul osului, alternativ opace şi transparente la razele X, contrastează cu aspectul normal al diafizei. Dispar cel mai devreme la 1-3 luni după naştere. Oasele bolţii craniene au o structură neregulată la nivelul suturilor. Fontanela anterioară este de dimensiuni mari şi coboară spre frunte.

– Manifestările cardiace sunt reprezentate de miocardita evolutivă, datorată persistenţei virusului rubeolic. Evoluează deseori pe un cord care prezintă malformaţii caracteristice sindromului Gregg. Din punct de vedere clinic se manifestă sub forma unei insuficienţe cardiace predominant stângi, rebelă la tratament. Miocardita se poate însoţi de endocardită, pericardită, leziuni arteriale difuze.

– Manifestările neurologice: afectarea SNC este frecventă. Virusul este prezent la nivelul structurilor nervoase în 60% din cazuri, realizând o infecţie cronică, care compromite uneori grav dezvoltarea mentală a copilului. Nou-născutul prezintă fontanela sub tensiune şi are tulburări de comportament: torpoare sau agitaţie, hipotonie, convulsii. Jumătate dintre copii au mai mult de 20 elemente în LCR şi un sfert din cazuri albuminorahie peste 1 g/l. EEG înregistrează modificări în o treime din cazuri. Microcefalia este relativ frecventă.

– Manifestări mai rare: adenopatie (20% din cazuri, localizată sau generalizată), erupţie cutanată (asemănătoare erupţiei de rubeolă), pneumonie interstiţială, nefrită acută.

În rubeola congenitală cronică evolutivă afectările sunt de obicei multiple şi deseori asociate cu malformaţii tip Gregg. Infecţiile severe evoluează spre deces în 14-29% din cazuri.

Diagnostic. *Diagnosticul în rubeola postnatală* este:

– Epidemiologic: absenţa rubeolei în antecedente, prezenţa contactului infectant în urmă cu 14-21 zile.

– Clinic: erupţie maculoeritematoasă, care se generalizează într-o zi, tumefacţii ganglionare occipital şi retroauricular, febră moderată. În practica medicală curentă diagnosticul clinic este eronat în 30-50% din cazuri, prin exces de diagnostic (erupţii virale cu aspect rubeoliform) şi prin lipsă de diagnostic (rubeola atipică).

– Laborator: număr normal de leucocite sau leucopenie. Rar, leucocitoză cu limfocitoză. Caracteristic pentru rubeolă este creşterea numărului de plasmocite în formula sanguină în aproximativ 90% din cazuri. Creşterea este de obicei moderată, 5-15%, rar ajungând la 30-40%. Apare înainte de erupţie sau la 2-3 zile după erupţie. Durează, în medie, 2-3 săptămâni. Evidenţierea anticorpilor de tip IgM specifici certifică diagnosticul.

Diagnosticul în rubeola congenitală: rubeola congenitală este suspectată în cazul unor malformaţii caracteristice prezente la un nou-născut provenit din mamă cu rubeolă sau contact de rubeolă în primul trimestru de sarcină. Diagnosticul de certitudine este asigurat de testele serologice şi/sau izolarea virusului. Testele serologice evidenţiază prezenţa în ser de anticorpi specifici de tip IgM. Izolarea virusului se face din secreţiile faringiene, LCR, urină sau viscere (în caz de deces). Virusul poate fi izolat până la vârsta de 18 luni.

Diagnostic diferenţial:

– În rubeola postnatală este asemănător cu cel descris la rujeolă.

– În rubeola congenitală se face diagnostic diferenţial cu infecţia cu Cytomegalovirus, toxoplasmoza, sifilisul congenital, infecţia cu virus herpes simplex. Pentru rubeolă pledează prezenţa malformaţiilor de tip Gregg şi modificările osoase ale metafizelor.

Prognostic. Este foarte bun în rubeola postnatală, rezervat în rubeola congenitală. Evoluţia este nefavorabilă în 10% din cazuri, decesele producându-se de obicei în primele 6 luni de viaţă. În caz de apariţie a purpurei trombocitopenice, decesele ajung la 35% în primul an de viaţă.

Tratament. Izolare la domiciliu 7 zile, tratament simptomatic, dacă este nevoie.

Profilaxie. *Profilaxia specifică* cu gamaglobuline standard sau specifice nu previne apariţia bolii, dar poate atenua sau chiar suprima manifestările clinice. Viremia nu este influenţată, deci riscul de rubeolă congenitală se menţine. Administrarea trebuie efectuată cât mai curând posibil, de preferat în primele 24 ore după contactul infectant.

Profilaxia activă se efectuează cu vaccin cu virus viu atenuat. Se utilizează ca vaccin monovalent sau în asociere cu vaccinul antirujeolic sau antirujeolic şi antiurlian. Inocularea primară se efectuează în primul an de viaţă sau, dacă este combinat cu vaccinul antirujeolic, la vârsta de 12-15 luni, cu o revaccinare în clasa I primară.

Reinfecţia cu virus rubeolic este posibilă atât la persoanele care au făcut boala, cât şi la cele vaccinate antirubeolic. În reinfecţie nu se produce viremie, deci reinfecţia la femeia gravidă nu produce rubeolă congenitală. În caz de reinfecţie cresc numai anticorpii specifici de tip IgG.

Oreionul

Oreionul (parotidita epidemică, mumps, oreillon) este o boală acută infecţioasă, contagioasă, produsă de virusul urlian, care afectează cu predilecţie ţesuturile glandular şi nervos. Clinic se manifestă cel mai frecvent prin tumefierea glandelor salivare, în special parotide.

Prima descriere a oreionului a fost făcută de Hipocrate. La sfârşitul secolului al XIX-lea oreionul este diferenţiat de adenita acută şi se precizează principalele elemente clinice şi epidemiologice.

Etiologie. Virusul urlian face parte din familia Paramyxoviridae, genul Paramyxovirus. Este un virus ARN, având diametrul de 90-180 nm. Posedă o hemolizină şi o neuraminidază. La temperatura camerei îşi pierde infecţiozitatea în 3-4 ore.

Epidemiologie. Oreionul este endemic în populaţia urbană. Evoluează epidemic în colectivităţile şcolare. Afectează cu precădere copii în vârstă de 6-10 ani. Apare rar înaintea vârstei de 2 ani.

Morbiditatea prin oreion este la noi în ţară în jur de 150 ‰ locuitori.

Boala este mai frecventă în sezonul rece, iarna şi la începutul primăverii.

Sursa de infecţie este reprezentată atât de bolnavii cu manifestări clinice, cât şi de cei cu forme inaparente de boală (1/3 din cazuri).

Transmiterea se face direct, aerogen, prin intermediul picăturilor Flügge, de obicei după un contact prelungit sau repetat.

Contagiozitatea (incluzând aici şi formele inaparente) este de aproximativ 80% (mai redusă ca în rujeolă şi varicelă).

Perioada de contagiune începe cu 2-6 zile înaintea debutului bolii şi durează încă 7-10 zile după apariţia primelor manifestări clinice.

Receptivitatea este generală. Copiii născuţi din mame imune sunt protejaţi prin anticorpii materni timp de 6 până la 12 luni după naştere. Imunitatea apărută după boală este puternică şi durabilă. Reîmbolnăvirile sunt excepţionale.

Patogenie. Virusul pătrunde în organism prin mucoasa faringiană şi respiratorie, unde se şi multiplică. Se produce apoi o viremie urmată de localizarea virusului în organele pentru care prezintă un tropism deosebit: glandele cu secreţie exocrină (glande salivare, gonade, pancreas) şi sistemul nervos central. Virusul poate fi izolat din salivă, sânge, urină, LCR şi laptele matern.

Anatomie patologică. La nivelul glandelor salivare şi pancreasului se evidenţiază edem şi infiltraţii cu limfocite. La nivelul testiculului, inflamaţia celulelor germinale, infiltraţie şi edem în ţesutul interstiţial, ceea ce poate produce, prin compresiunea celulelor tubilor seminiferi, o necroză a acestora.

În sistemul nervos se constată infiltraţii celulare, predominant perivascular şi un proces de demielinizare. În meningita urliană modificările sunt asemănătoare cu cele din oricare meningită virală.

Clinică. *Incubaţia* durează de obicei 17-21 zile şi cu totul excepţional mai puţin (8-10 zile) sau mai mult (25-30 zile). Cel mai frecvent boala se manifestă sub forma unei parotidite acute (de unde şi denumirea de parotidită epidemică), la care se pot adăuga una sau mai multe alte localizări.

Perioada de invazie este scurtă (12-36 ore). Debutul este gradat, cu febră moderată (38-38,5°C), stare de rău general, astenie, cefalee, curbatură. Uneori, în special la adolescenţi, simptomatologia este mai exprimată, cu febră înaltă, cefalee violentă, angină roşie, vărsături, otalgie uni- sau bilaterală. În numeroase cazuri perioada de invazie lipseşte, boala debutând direct cu tumefacţie parotidiană.

Perioada de stare este dominată de tumefacţia parotidiană şi simptomatologia legată de ea. Afectarea parotidiană este iniţial unilaterală, putând deveni bilaterală după 1-14 zile (în peste 50% din cazuri). Tumefacţia interesează glanda parotidă şi ţesutul celular periglandular. Tumefacţia îmbracă unghiul mandibulei şi ramura ascendentă a acesteia, care nu se mai pot palpa. Şanţul retromandibular dispare, fiind ocupat de parotida tumefiată. Tumefacţia se accentuează progresiv, ajungând la dimensiunea maximă în 1-3 zile, pentru ca apoi să descrească treptat (în 5-12 zile). Parotida tumefiată are o consistenţă păstoasă şi este uşor sau moderat sensibilă la palpare. Durerea este permanentă şi accentuată de masticaţie şi deglutiţie, ceea ce face ca, uneori, alimentaţia cu produse consistente să fie dificilă sau chiar imposibilă. Când durerea este accentuată apare trismusul. Pielea de deasupra tumefacţiei este destinsă, lucitoare şi de culoare normală (fig. 24.16).

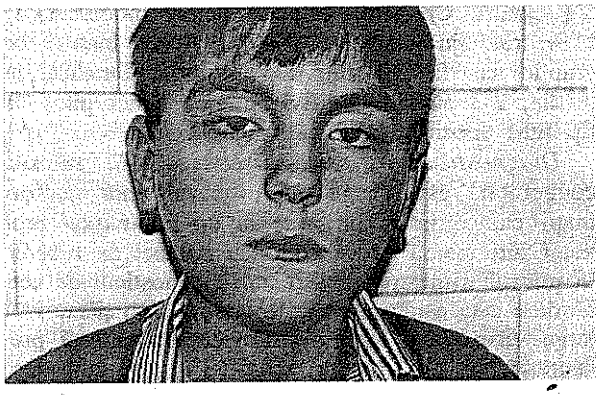


Fig. 24.16 – Parotidită urliană; asimetria feţei prin tumefacţia parotidei drepte.

Dacă sunt afectate ambele glande parotide faţa copilului ia un aspect de „pară" (partea inferioară este mai mare decât cea superioară).

Limba este intens saburală. Mucoasa bucală este uscată, datorită secreţiei salivare parotidiene reduse, iar faringele uşor hiperemic. Marginile orificiului canalului Stenon sunt proeminente, roşii şi uneori cu puncte echimotice.

Febra, prezentă din perioada de invazie, persistă încă 2-6 zile după apariţia tumefacţiei parotidiene (38-39°C), fiind însoţită frecvent de cefalee şi curbatură. O nouă ascensiune termică, după producerea defervescenţei, anunţă, de obicei, o nouă localizare a infecţiei.

În 25-40% din cazuri, concomitent cu afectarea parotidiană sau ulterior acesteia, sunt afectate şi glandele salivare submaxilare şi/sau sublinguale (mai rar).

Submaxilita urliană (uni- sau bilaterală) se manifestă sub forma unei tumefacţii păstoase, ovală, de mărimea unei cireşe sau prune, situată în loja submandibulară la jumătatea distanţei dintre unghiul mandibulei şi bărbie.

Sublingualita se manifestă sub forma unei tumefacţii de mărimea unui bob de mazăre sau fasole, situată pe planşeul sublingual lângă frenulum lingual.

Uneori tumefacţia glandelor salivare reprezintă singura manifestare a bolii, febra şi semnele generale lipsind.

Localizările extrasalivare pot fi asociate parotiditei sau apar ca manifestări unice ale infecţiei urliene.

– *Orhita urliană* apare excepţional înainte de pubertate. Survine de obicei la 6-8 zile (până la 21 zile) după afectarea parotidei. Uneori poate fi prima manifestare, precedând afectarea parotidiană cu 2-3 zile. În mod excepţional poate fi singura manifestare a bolii. Apariţia orhitei este anunţată de o ascensiune termică (39-40°C) şi dureri locale foarte intense, însoţite frecvent de vărsături. Durerile iradiază către canalul inghinal, perineu şi coapsă. Tumefacţia testiculară este importantă (dublul sau triplul volumului iniţial). Scrotul este edematiat, destins, de culoare roşiatică.

Pe măsură ce semnele locale se dezvoltă, semnele generale diminuează. Tumefacţia scrotală atinge maximum în 2-3 zile, apoi se atenuează şi dispare în 8-10 zile. Orhita urliană este de obicei unilaterală. Poate evolua către atrofie testiculară în 2-6 luni de zile (rar).

– *Ooforita urliană* este foarte rară la fetiţe. Se manifestă prin dureri în fosa iliacă, uni- sau bilateral.

– *Pancreatita urliană* se manifestă clinic rar (10-15% din cazuri). De cele mai multe ori evoluează subclinic. Manifestările clinice constau din ascensiune termică, dureri „în bară" în etajul abdominal superior şi vărsături, care se remit în 2-4 zile. Presupusa relaţie cu diabetul zaharat nu a fost dovedită.

– *Tiroidita urliană* este foarte rară. Se manifestă prin dureri şi edem local cu evoluţie rapid favorabilă.

Sistemul nervos central este frecvent afectat în cursul oreionului (până la 60% din cazuri), dar de cele mai multe ori fără expresie clinică. Afectarea nervoasă poate avea loc înainte, concomitent sau după apariţia parotiditei. Uneori (rar) poate fi singura manifestare a infecţiei urliene.

– *Meningita urliană* este cea mai frecventă manifestare neurologică. Apare între a 4-a şi a 7-a zi de la debutul parotiditei. Uneori o precedă. Meningita ca singură manifestare, fără parotidită, nu reprezintă o raritate.

Debutul este adesea brusc, cu ascensiune termică şi apariţia sindromului meningian dominat de cefalee şi vărsături. Redoarea de ceafă este discretă sau moderată. Puncţia lombară evidenţiază LCR clar, hipertensiv, cu celularitate şi compoziţie biochimică caracteristice meningitelor virale.

Evoluţia este rapid favorabilă. Semnele clinice dispar în 3-4 zile, iar LCR se normalizează în aproximativ o săptămână.

– *Encefalita urliană* apare rar (0,2-0,4%). Se manifestă fie sub forma unei encefalite primitive, care precedă sau însoţeşte parotidita, fie sub forma unei encefalite secundare, care survine mai târziu (la 1-3 săptămâni după parotidită).

– *Alte afectări nervoase* (foarte rar): mielita, poliradiculonevrita, nevrita acustică, nevrita optică. Nevrita acustică poate evolua spre surditate, temporară sau definitivă, unilaterală sau bilaterală.

Complicaţii. În afara leziunilor glandulare şi nervoase, virusul urlian poate determina lezarea şi a altor organe, considerate drept complicaţii ale oreionului.

Sunt autori pentru care leziunile nervoase sunt tot complicaţii.

În cursul oreionului este posibil să apară următoarele complicaţii: miocardita urliană (rară în general şi foarte rară la copil), pericardita (foarte rară), artrita urliană (rară, poate simula un reumatism articular acut), pneumonia interstiţială, nefrita, anemia hemolitică, purpura trombocitopenică.

Diagnostic. Este în principal clinic, dar şi:

– Epidemiologic: lipsa oreionului în antecedente, contact infectant în urmă cu 16-18 zile.

– Clinic: tumefacţie parotidiană, iniţial unilaterală apoi bilaterală, uşor sau moderat dureroasă la palpare, de consistenţă elastică. Apariţia şi a altor localizări (submaxilita, meningita, orhita) conferă argumente în plus pentru diagnostic.

– Laborator: evidenţiere a anticorpilor fixatori de complement (în dinamică) sau a anticorpilor specifici de tip IgM; izolarea virusului urlian din salivă, exsudat faringian, LCR, urină (nu este un examen de rutină); leucopenie cu limfocitoză (uneori leucocitoză cu limfocitoză); amilazemie şi amilazurie, deseori crescute (şi în afara afectării pancreatice, prin leziuni parotidiene).

Diagnostic diferenţial:

• Parotidita urliană trebuie diferenţiată de:

– adenita angulomandibulară şi periauriculară: tumefacţia respectă parţial sau total loja parotidiană, este de obicei de mai mici dimensiuni şi deseori se palpează mai multe formaţiuni. Marginile sunt bine delimitate, consistenţa este mai dură. Frecvent se evidenţiază un focar infecţios care a determinat adenopatia;

– parotidita supurată (septică): tumefacţie dură, de consistenţă lemnoasă, foarte dureroasă, cu tegumentele supraiacente calde şi de culoare roşie. Exercitarea unei presiuni asupra glandei parotide determină apariţia unei secreţii purulente la nivelul orificiului canalului Stenon;

– parotidita din infecţia cu HIV este trenantă şi apare de obicei în contextul clinic determinat de infecţia cu HIV;

– parotidita virală produsă de alte virusuri (Coxsackie, parainfluenzae etc.): context clinic particular (herpangină, infecţie de căi aeriene superioare);

– parotidita toxică, din uremie, intoxicaţia cu săruri de mercur şi iod: datele anamnestice şi contextul clinic sunt caracteristice;

– litiaza parotidiană: dureri vii la masticaţie; este unilaterală;

– parotidita recurentă (recidivantă): tumefacţie repetată a glandei parotide, cauzată de germeni cu patogenitate redusă, boli de colagen, substanţe toxice;

– hipertrofia parotidiană cronică apare uneori la copiii cu malnutriţie, ciroză, diabet etc.;

– tumorile parotidiene (hemangioame, limfangioame): tumefacţia este permanentă;

– sindromul Mikulicz: hipertrofie cronică bilaterală a glandelor salivare asociată cu hipertrofia glandelor lacrimale.

• Submaxilita urliană trebuie diferenţiată de adenita submandibulară.

• Sublingualita urliană trebuie diferenţiată de flegmonul planşeului bucal (flegmonul Ludwig): induraţie lemnoasă în regiunea submentonieră.

• Pancreatita urliană trebuie diferenţiată de gastrita acută, peritonita acută, apendicita acută, ocluzia intestinală.

• Orhita urliană trebuie diferenţiată de orhita tuberculoasă, virală (v. Coxsackie) bacteriană.

• Meningita urliană trebuie diferenţiată de alte meningite acute virale.

Prognostic. Este favorabil în aproape toate cazurile. Decesele sunt foarte rare (0,3%), determinate de obicei de encefalită.

Surditatea, consecutivă nevritei acustice, apare excepţional.

Tratament. Se recomandă repaus la pat 10-14 zile. Alimentaţia trebuie compusă din preparate semisolide (masticaţia este dureroasă). Se evită excesele de dulciuri. Se va menţine o bună igienă a cavităţii bucale.

Tratament patogenic: antiinflamatorii nesteroidiene atunci când fenomenele inflamatorii sunt importante şi în meningita urliană; corticoterapie în caz de encefalită şi orhită. În orhită se recomandă pungă cu gheaţă şi aplicarea unui suspensor.

Profilaxie. Administrarea de imunoglobuline standard sau specifice nu previne apariţia bolii.

Vaccinarea antiurliană este practicată în unele ţări. Vaccinul se poate administra singur sau în asociere cu vaccinul antirujeolic şi antirubeolic.

Varicela

Varicela (varicella, chicken-pox) este o boală acută infecţioasă, contagioasă, produsă de virusul varicelo-zosterian, caracterizată clinic prin erupţie veziculoasă generalizată.

Denumirea populară este de vărsat de vânt.

Timp de multe secole varicela a fost confundată cu variola. Vogel, în 1764 şi Heberder, în 1767 o diferenţiază de variolă şi o definesc ca entitate clinică aparte sub denumirea de varicelă.

Etiologie. Virusul varicelo-zosterian (herpesvirus uman tip 3) face parte din familia Herpesviridae. Este un virus ADN, de formă rectangulară, cu dimensiuni cuprinse între 150-200 nm, puţin rezistent în mediul exterior. Are un tropism deosebit pentru tegumente, dar poate afecta şi viscerele.

Epidemiologie. Varicela evoluează endemic (în special în oraşe) şi uneori epidemic.

Morbiditatea prin varicelă este la noi în ţară în jur de 200‰ locuitori.

Majoritatea cazurilor se înregistrează la grupa de vârstă 2-10 ani, astfel că, la adolescenţă, peste 70% dintre persoane prezintă anticorpi specifici. Cele mai multe îmbolnăviri se înregistrează iarna şi primăvara.

Sursa de infecţie este reprezentată de bolnavii cu varicelă sau, mai rar, cu herpes zoster.

Transmiterea se realizează pe cale aerogenă, direct sau prin picăturile de secreţie nazofaringiană. Transmiterea indirectă prin obiecte contaminate sau o terţă persoană este posibilă, dar rar realizată, datorită rezistenţei scăzute a virusului în mediul exterior. Infecţia se poate transmite şi prin curenţi de aer care conţin picături de secreţie nazofaringiană infectate (de unde şi denumirea populară de „vărsat de vânt").

Poarta de intrare este reprezentată de mucoasa nazofaringiană şi posibil conjunctivală.

Contagiozitatea este mare, asemănătoare cu cea din rujeolă (indice de contagiozitate 80-95%).

Perioada de contagiune începe cu 1-2 zile înainte de erupţie şi persistă încă 10 zile după apariţia ei (sau 6 zile de la apariţia ultimului val eruptiv). Crustele nu sunt contagioase.

Receptivitatea este generală, cu excepţia sugarilor născuţi din mame imune, protejaţi până la vârsta de 4-6 luni.

Patogenie. Virusul varicelo-zosterian se multiplică iniţial în tractul respirator. De aici pătrunde în sânge (viremie) şi este diseminat în intreg organismul. Fiind un virus dermotrop se localizează cu predilecţie la nivelul pielii, în straturile superficiale ale acesteia, unde îşi continuă multiplicarea producând leziuni celulare, a căror expresie clinică este erupţia.

La gravide varicela poate duce la infectarea fătului cu apariţia varicelei congenitale a nou-născutului, afecţiune cu evoluţie deseori severă şi deces în 10-20% din cazuri.

Imunitatea apărută după boală este puternică şi de lungă durată, dar unele persoane nu reuşesc să se debaraseze de virus, acesta rămânând cantonat în organism, în ganglionii spinali sau ai nervilor cranieni timp de ani de zile sau toată viaţa.

Dacă la un moment dat organismul se află într-o situaţie dificilă biologic şi/sau imunitar, virusul îşi reia multiplicarea producând tabloul clinic de herpes zoster.

Anatomie patologică. Veziculele din varicelă se produc ca urmare a unui proces cunoscut sub denumirea de degenerescenţă balonizantă Unna, proces identic cu cel din herpes simplex şi herpes zoster (celulele se tumefiază, se rup şi se unesc formând o veziculă). Leziunile viscerale sunt rare.

Clinică. *Incubaţia* este de 10-21 zile.

Perioada de invazie (preeruptivă). Are o durată de 1-2 zile şi se manifestă prin: astenie, cefalee, indispoziţie, inapetenţă. Cu 24-36 ore înainte de apariţia erupţiei se înregistrează un croşet febril (38°C, rareori mai mult). Uneori apare şi o erupţie eritematoasă, purpurică pe alocuri, asemănătoare erupţiei din scarlatină şi cu care se confundă adesea. Perioada de invazie lipseşte deseori la copilul mic, la care boala debutează direct cu apariţia erupţiei.

Perioada de stare (eruptivă). Primele elemente apar la nivelul toracelui şi apoi pe faţă şi membre. Iniţial apar macule roşii de 2-6 mm diametru, rotunde sau ovale. În câteva ore maculele se transformă în papule, care la fel de repede se transformă în vezicule. Veziculele au dimensiuni de 3-5 mm şi sunt înconjurate de o zonă roşiatică. Sunt superficiale (mai mult pe tegument decât în tegument), uniloculare şi conţin un lichid limpede. Au fost comparate cu picătura de rouă. Se rup uşor, uneori chiar la simpla atingere. După 24-48 ore de la apariţie conţinutul se tulbură prin resorbţia şi concentraţia lichidului. Vârful veziculei se deprimă („ombilicare") şi se constituie aici o mică crustă. În următoarele 3-4 zile, lichidul se resoarbe complet, vezicula se aplatizează, iar crusta se extinde, astfel că la sfârşitul intervalului locul veziculei este ocupat de o crustă aderentă. Crusta se desprinde spontan în aproximativ 10 zile (5-20 zile), lăsând în urmă o zonă iniţial violacee, apoi albă. Coloraţia va reveni la normal în câteva săptămâni sau luni. Erupţia din varicelă nu lasă cicatrice. Acestea pot apărea numai prin infectarea veziculelor, gratajul lor sau în erupţiile necrotice.

Elementele eruptive apar în mai multe valuri, de obicei 3-4, care se succedă la intervale de 2-3 zile. Fiecare val eruptiv este precedat, de obicei, de un croşet febril.

Datorită faptului că erupţia apare în mai multe valuri eruptive, iar elementele nu evoluează toate către stadiul de veziculă, pe tegument există, în acelaşi moment, papule, vezicule şi chiar cruste, conferind erupţiei un aspect „polimorf". Elemente eruptive apar şi în pielea păroasă a capului (fig. 24.17 A şi B).

Erupţia este mai bogată pe trunchi, comparativ cu faţa şi membrele, iar pe membre este mai bogată la extremitatea proximală şi pe faţa latero-internă.

Elementele eruptive sunt uşor pruriginoase. Numărul lor este variabil, de la câteva zeci la mai multe sute. Există şi erupţii discrete, cu câteva elemente, care pot trece neobservate, dar şi erupţii foarte bogate.

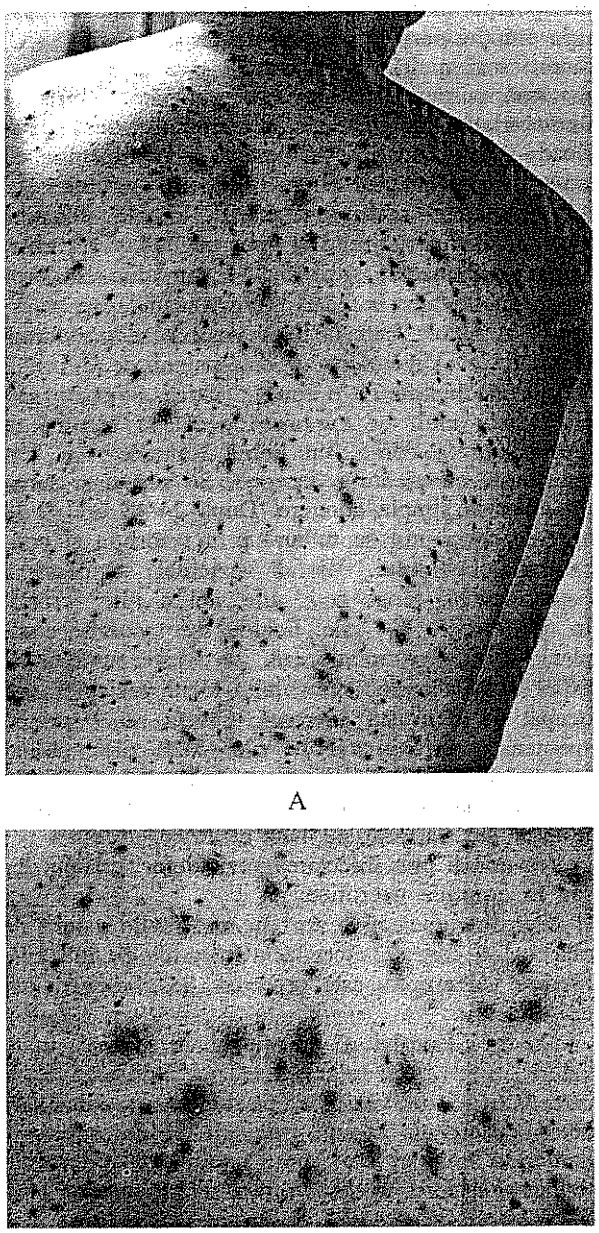


Fig. 24.17 – A, B: Varicelă, elemente eruptive cutanate în stadii diferite de evoluţie. Erupţie de varicelă, detaliu: vezicule, unele ombilicate.

Elemente eruptive apar şi pe mucoasa bucală. La acest nivel veziculele sunt efemere, pierd repede învelişul şi iau aspectul unor ulceraţii asemănătoare aftelor. Sunt situate pe palat, faţa internă a obrajilor şi limbă, provocând dureri şi jenă la masticaţie şi deglutiţie. Pot fi prezente şi pe mucoasa laringiană, conjunctivele palpebrale, mucoasa genitală şi anală.

De obicei erupţia nu se însoţeşte de alte manifestări. Starea generală nu este modificată sau numai uşor afectată. Febra care precedă fiecare val eruptiv este de mică amplitudine sau moderată. Într-un sfert din cazuri febra lipseşte.

Aspecte morfologice particulare ale erupţiei:

a) Erupţia pemfigoidă: veziculele au aspectul unor bule.

b) Erupţia echimotică: se caracterizează prin apariţia unui lizereu echimotic la baza veziculelor.

c) Erupţia hemoragică: elementele eruptive devin hemoragice. Apar şi hemoragii cutanate (peteşii, echimoze) şi pe mucoase (hematemeză, hematurie, etc.). Evoluţia este de obicei severă şi adesea letală.

d) Erupţia gangrenoasă: gangrena veziculelor prin suprainfecţia bacteriană. Survine pe organe debilitate (sugari atrepsici).

Forme clinice:

– *Varicela uşoară* (câteva elemente eruptive) şi abortivă (elementele eruptive rămân în stadiul de maculă sau papulă). Apare în special la sugarii mici cu imunitate reziduală de la mamă.

– *Varicela severă,* cu stare generală alterată, erupţie bogată, febră înaltă. Apare de obicei la copii cu rezistenţă scăzută prin leucemie, hipogamaglobulinemie, terapie îndelungată cu corticosteroizi etc.

– *Varicela congenitală:* prezentă la mamă în primele 3 luni de sarcină, varicela poate determina la copil greutate scăzută la naştere sau malformaţii, precum encefalopatii, anomalii oculare (corioretinită, microftalmie, cataractă, atrofie optică), surditate, malformaţii cardiace etc.

Dacă fătul a fost infectat în ultimul trimestru de sarcină el prezintă în momentul naşterii ulceraţii tegumentare care se vor vindeca ulterior.

În cazul în care varicela maternă s-a produs cu 5 zile sau mai multe înaintea naşterii, nou-născutul va dezvolta o varicelă cu evoluţie benignă (datorită prezenţei anticorpilor materni). Dacă însă varicela maternă s-a produs în ultimele 3-4 zile de sarcină, nou-născutul va dezvolta o varicelă malignă cu deces în aproximativ 35% din cazuri. Riscul nou-născutului de a contracta boala de la mamă este de 20%.

Complicaţii. Sunt rare. Se datoresc virusului varicelo-zosterian sau suprainfecţiilor bacteriene.

Complicaţii virale:

– Laringita acută: prezenţa elementelor eruptive pe mucoasa laringiană determină apariţia unui edem laringian mai mult sau mai puţin pronunţat. Formele severe (crupul varicelos) apar de obicei la copii mici.

– Pneumonia variceloasă: apare rar, între a 2-a şi a 6-a zi de boală. Formele uşoare, cu expresie clinică redusă sau chiar absentă, sunt descoperite de cele mai multe ori întâmplător, în urma unui examen radiologic.

– Formele severe apar de obicei la nou-născuţii cu varicelă neonatală şi la copii cu imunodepresie. Se manifestă prin febră înaltă, tuse frecventă, sindrom funcţional respirator important, expectoraţie sanguinolentă, cianoză. Auscultatoriu apar raluri ronflante, sibilante sau subcrepitante. Examenul radiologic evidenţiază opacităţi nodulare mai mari ca cele din tuberculoza miliară, cu contur flu, diseminate în ambele câmpuri pulmonare.

– Encefalita: are o frecvenţă de 1/10 000 cazuri de varicelă. Apare de obicei după 2-8 zile de la apariţia erupţiei. Este o leucoencefalită asemănătoare cu cea din cursul rujeolei. Debutul este brusc, cu febră, convulsii, modificarea conştienţei. Ulterior pot apărea paralizii, tulburări sfincteriene, modificări ale reflexelor, semnul Babinski. Ca o particularitate, semnele cerebeloase sunt mult mai frecvent întâlnite decât în alte encefalite. Sunt prezente în aproximativ 1/3 din cazuri. Reacţia meningiană este deseori întâlnită. Mortalitatea este 5%, mai mică decât în alte encefalite postinfecţioase. Restul cazurilor evoluează spre vindecare completă sau cu sechele neuropsihice (în 15% din cazuri).

– Ataxia cerebeloasă: poate fi uneori prezentă ca singura manifestare a afectării SNC. Cel mai adesea debutează ca o ataxie acută, brusc instalată, fără acompaniamentul altor semne şi fără febră (mers ebrios, cu baza largă de susţinere, tremurături, hipermetrie, dismetrie). Evoluţia este aproape întotdeauna favorabilă în câteva săptămâni.

– Alte complicaţii neurologice: mielita, meningita, nevrita periferică, nevrita optică, poliradiculonevrite.

– Alte complicaţii: conjunctivita, keratita, orhita (cu atrofie testiculară secundară), pancreatita, miocardita, hipoglicemie importantă (cu convulsii şi posibil deces), glomerulonefrita acută, artrita, purpura trombocitopenică acută.

– Sindromul Reye: apare în special la copiii mici. Se consideră că virusul varicelo-zosterian determină 10-30% din cazurile de sindrom Reye.

Complicaţii bacteriene. Cea mai frecventă complicaţie este suprainfectarea veziculelor cu stafilococ şi transformarea lor în pustule.

Alte complicaţii: otite, pneumonii, bronhopneumonii, flegmoane, septicemie

Diagnostic. Este în principal clinic, dar şi:

– Epidemiologic: lipsa varicelei în antecedente, contact infectant în urmă cu 10-21 zile.

– Clinic: erupţie veziculoasă, generalizată, polimorfă (macule, papule, vezicule şi cruste). Elementele eruptive sunt prezente şi în pielea păroasă a capului şi deseori pe mucoase.

– Laborator: investigaţiile de laborator sunt necesare doar în cazurile atipice de varicelă.

– Citodiagnostic: se execută un frotiu din lichidul vezicular sau din materialul obţinut prin raclarea planşeului unei vezicule. Se colorează May-Grünwald-Giemsa. Examenul microscopic evidenţiază celule gigante, cu multinuclei şi incluzii intranucleare eozinofilice.

– Teste serologice: evidenţierea anticorpilor specifici de tip IgM (apar în a 7-a zi de la debutul bolii).

Diagnosticul diferenţial se face cu:

• Infecţii virale:

– herpes zoster varicelosus: este prezent placardul zosterian;

– herpes simplex: erupţia veziculoasă este dispusă în buchet, periorificial;

– boala mâinilor, picioarelor şi gurii, produsă de v. Coxsackie A16: elementele eruptive veziculoase sunt dispuse numai pe membre, inclusiv palme şi plante (uneori şi pe faţă) şi în cavitatea bucală. Afecţiunea este mai frecventă la sugar şi copilul mic.

• Infecţii bacteriene:

– impetigo: veziculele iniţiale se transformă repede în pustule, ulterior apărând crustele melicerice. Evoluţia este trenantă (săptămâni). Respectă de obicei toracele;

– foliculita: pustula centrată de un fir de păr;

– sifilisul variceliform: prezenţa de sifilide papuloveziculoase, papulopustuloase şi papuloerozive pe tegument şi mucoase.

• Boli dermatologice de etiologie variată:

– pemfigusul, pemfigusul cronic benign familial, sindromul Lyell, dermatita herpetiformă, eritemul

polimorf, prurigo-ul, acneea juvenilă, sudamina, miliaria;

– scabia: leziunile caracteristice (şanţul acarian, vezicula perlată) se însoţesc de prurit intens nocturn.

Tratament. Varicela se tratează la domiciliu. În spital se internează doar cazurile grave sau complicate. Tratamentul igienic este foarte important, pentru a preîntâmpina suprainfectarea veziculelor. Lenjeria de corp şi de pat se schimbă cât mai des după ce a fost bine spălată şi călcată cu fierul încins.

Pentru calmarea pruritului se foloseşte talcul mentolat sau alcoolul mentolat. În caz de prurit intens se pot administra antihistaminice.

Se va evita administrarea aspirinei sau a preparatelor care conţin aspirină (risc de apariţie a sindromului Reye).

Baia este permisă după uscarea crustelor.

Tratamentul etiologic cu aciclovir se recomandă în formele severe de varicelă sau potenţial sever (varicela la imunodeprimaţi).

În cazul apariţiei complicaţiilor bacteriene se administrează antibiotice în funcţie de localizarea şi gravitatea lor (macrolide, oxacilină, aminoglicozide).

Profilaxie. Se impune izolarea bolnavului la domiciliu timp de 10 zile de la apariţia erupţiei.

Pentru prevenirea bolii la contacţii receptivi se pot administra imunoglobuline umane specifice antivaricelo-zosteriene. Administrarea trebuie să se facă în primele 3 zile de la contactul infectant. Se administrează la nou-născuţii proveniţi din mame cu varicelă şi la copiii cu imunodeficienţe congenitale sau câştigate.

Gamaglobulinele standard nu previn boala, dar îi modifică favorabil evoluţia.

Profilaxia specifică cu vaccin viu atenuat este foarte eficientă. Vaccinul este bine suportat. Poate fi administrat şi la persoanele cu deficienţe imune.

Herpes zoster (zona)

Herpesul zoster este o boală acută infecţioasă, contagioasă, produsă de virusul varicelo-zosterian, caracterizată clinic prin erupţie eritematoveziculoasă, localizată la nivelul unui dermatom, însoţită de dureri, uneori intense.

Boala este cunoscută încă din antichitatea greacă de unde provin atât denumirea (zona = centura), cât şi prima descriere.

Legătura dintre varicelă şi herpes zoster a fost bănuită la sfârşitul secolului al XIX-lea şi demonstrată experimental de Kundratiz în 1925. În anul 1952 Weller şi Staddard precizează etiologia comună.

Etiologie. Virusul varicelo-zosterian este agentul etiologic.

Epidemiologie. Herpesul zoster este contagios, virusul fiind prezent în lichidul vezicular. Comparativ cu varicela, contagiozitatea este mult mai redusă. Boala apare foarte rar la copii (5% din totalul cazurilor), apariţia sa la această vârstă fiind de multe ori expresia unei imunodepresii pasagere sau permanente, cunoscută sau nu (leucemie, limfosarcom, infecţie cu HIV etc.).

Patogenie. Herpesul zoster reprezintă o reactivare a unei infecţii latente cu virus varicelo-zosterian. După varicelă, imunitatea care apare nu reuşeşte întotdeauna să elimine virusul din organism, acesta rămânând cantonat, în stare latentă, în ganglionii spinali sau în cei ai nervilor cranieni. Dacă la un moment dat, din diferite motive, imunitatea scade sub un nivel critic, virusul îşi reia multiplicarea. Multiplicându-se determină inflamaţia ganglionului şi a rădăcinilor nervoase, exprimată clinic prin nevralgia zosteriană. Fiind un virus dermotrop, se propagă, prin intermediul filetelor nervoase senzitive, spre tegument, unde îşi reia multiplicarea şi produce leziunile caracteristice, de herpes zoster.

Anatomie patologică. Histopatologic, leziunile cutanate sunt similare cu cele din varicelă. În ganglionii nervoşi şi rădăcinile posterioare corespunzătoare se produc leziuni inflamatorii şi degenerescente (uneori chiar necroze ale celulelor şi fibrelor nervoase). Extinderea inflamaţiei la coarnele anterioare şi la rădăcinile motorii poate determina apariţia de paralizii.

Clinică. *Perioada de invazie (preeruptivă).* Se manifestă cu astenie, febră moderată (în 1/3 cazuri), dureri (puţin intense şi chiar absente la copil), sub formă de arsură sau nevralgie pe traiectul pe care va apărea erupţia, hiperestezie, adenopatie regională. Această perioadă are o durată variabilă, de la câteva ore la maxim 5 zile. Deseori la copii durerea lipseşte, boala debutând direct cu erupţia de herpes zoster.

Perioada de stare. Se caracterizează prin prezenţa a trei sindroame: cutanat, nervos şi infecţios.

a) *Sindromul cutanat:* este reprezentat de erupţia zosteriană, care se caracterizează prin topografia sa

particulară şi evoluţie ciclică. Iniţial apar placarde eritematoase izolate, de mărime variabilă (în medie 1-2 cm/1 cm), la început roşietice, apoi de un roşu intens, cu marginile neregulate, imprecis delimitate. Sunt în număr de 5 sau 6 (în medie), separate prin porţiuni de piele sănătoasă şi dispuse în lungul axului unui dermatom.

După 12-24 ore pe aceste placarde apar papule care foarte repede se transformă în vezicule asemănătoare cu cele din varicelă. Către ziua a 3-a - a 4-a eritemul păleşte, veziculele se aplatizează, se usucă şi sunt înlocuite de cruste care se detaşează după 10-15 zile.

Caracteristică este topografia radiculară a erupţiei, sub forma unei benzi unilaterale, care se opreşte la linia mediană a corpului.

b) *Sindromul neurologic:* se manifestă la nivelul erupţiei, printr-un sindrom algic la care se adaugă uneori tulburări de sensibilitate, vegetative sau trofice.

Durerile sunt de intensitate variabilă, uşoare sau moderate la copii; continue sau paroxistice (în special nocturne). Nu există un raport între intensitatea durerii şi erupţie.

Tulburările de sensibilitate sunt în general discrete, sub formă de hipo- sau anestezie.

Tulburările vegetative (vasomotorii şi secretorii sudorale) şi trofice (depigmentarea sau căderea părului) sunt rare.

Reacţia meningiană (20-30 elemente/mm^3 şi uşoară albuminorahie) este prezentă în 50-70% din cazuri, de obicei fără expresie clinică.

c) *Sindromul infecţios* este discret, deseori absent.

Forme clinice:

a) În funcţie de vârstă: zona apare în mod excepţional la nou-născut şi sugar, probabil prin transmiterea virusului transplacentar. La această vârstă tabloul clinic este cel mai adesea de infecţie acută, cu febră, alterarea stării generale, semne meningiene nete şi prezenţa, pe lângă placardul eritematoveziculos, a unei erupţii veziculoase diseminate (herpes zoster varicelosus).

La copil zona apare rar. În cele mai multe cazuri durerea este discretă (deseori sub forma unei senzaţii de usturime) sau chiar absentă, iar algiile postzosteriene nu există. Semnele generale lipsesc în multe cazuri. În general boala prezintă o simptomatologie atenuată şi o evoluţie scurtă, putând trece neobservată.

b) În funcţie de tipul erupţiei: forma eritematoasă (fără vezicule), forma abortivă (erupţie minimă, redusă la un singur placard, asemănătoare herpesului simplex), forma hemoragică, forma gangrenoasă, forma bilaterală, cu localizări multiple (apare excepţional).

c) După topografie:

– Zona rahidiană: toracică, cervicală, cervicooccipitală, cervicobrahială, abdominală, a membrelor.

– Zona nervilor cranieni: oftalmică, geniculată, bucofaringolaringiană.

Complicaţii. Suprainfectarea elementelor eruptive reprezintă cea mai frecventă complicaţie. Mult mai rar pot apărea: pneumonie zosteriană, mielită, encefalită, paralizii (prin leziuni ale neuronului motor periferic), algii persistente.

Diagnostic. Este în principal clinic. În cazurile atipice se poate efectua examenul citologic (frotiu din leziunile eruptive, colorat Giemsa) şi eventual cultivarea virusului.

Diagnosticul diferenţial se face cu: herpes simplex, erizipel, dermite acute, erupţii alergice, eczeme.

Tratament. O bună igienă locală pentru a preveni suprainfecţiile şi calmarea durerilor cu analgezice.

În cazurile severe şi potenţial severe (imunosupresie importantă) sau cu localizare deosebită (herpes zoster oftalmic), se face cu tratament etiologic cu aciclovir.

Mononucleoza infecţioasă

Mononucleoza infecţioasă este o boală infecţioasă, contagioasă, produsă de virusul Epstein-Barr, caracterizată clinic prin triada: febră, adenopatii, angină şi hematologic prin leucocitoză cu limfocitoză.

Etiologie. Virusul Epstein-Barr (VEB) sau herpesvirus uman 4 face parte din familia Herpetoviridae. Este un virus ADN limfotrop, cu acţiune în principal limfoproliferativă şi în mai mică măsură limfolitică. Posedă mai multe structuri antigenice, utile în diagnosticul bolii şi faţă de care apar anticorpi specifici: antigenul capsidei virale (ACV), antigenul precoce difuz (AP-D) şi restrâns (AP-R), antigenul nuclear (ANEB). Se cunosc două tipuri de virus, A şi B, diferenţiate prin antigenul nuclear. Din punct de vedere al manifestărilor clinice nu există nici o

diferenţă între cele două tipuri. Există o strânsă corelaţie între virusul Epstein-Barr şi unele boli maligne. Secvenţe de ADN viral au fost detectate în ţesutul tumoral la peste 90% din bolnavii cu limfom Burkitt african, la 100% din bolnavii cu carcinom nazofaringian aplastic (o formă de neoplasm frecventă în sud-estul Chinei) şi la 50% din bolnavii cu imunosupresie (transplant, SIDA) la care s-au dezvoltat limfoame cu celule B. Virusul a fost de asemenea izolat din celulele epiteliale ale leucoplakiei păroase, o leziune benignă a limbii la pacienţii cu SIDA.

Epidemiologie. Boala se manifestă sporadic sau sub forma unor mici focare epidemice apărute în colectivităţi de tineri (şcolari, studenţi). Infecţiile produse în copilărie şi adolescenţă evoluează frecvent inaparent sau atunci când au expresie clinică, evoluţia este uşoară şi/sau atipică. Boala manifestă clinic are incidenţa maximă între 14-16 ani la fete şi 16-18 ani la băieţi. Este mai frecventă primăvara şi toamna.

Sursa de infecţie o reprezintă bolnavii, convalescenţii şi purtătorii faringieni cronici de virus. Virusul este prezent permanent în orofaringe în perioada acută a bolii şi câteva luni după (aproximativ 18 luni). Poate fi prezent şi în continuare, dar cu intermitenţă timp de ani. 80% dintre adulţi posedă anticorpi anti-VEB şi 20-30% sunt eliminatori asimptomatici de virus.

Receptivitatea este generală.

Imunitatea apare atât după boala manifestă clinic, cât şi după formele inaparente şi este puternică şi durabilă.

Patogenie. Virusul pătrunde în organism, prin mucoasa faringiană. Se multiplică în celulele epiteliale ale orofaringelui (faza de invazie a infecţiei). De aici, pe cale hematogenă şi limfatică, ajunge în ganglionii cervicali şi în ţesutul limfatic amigdalian (viremia primară), unde îşi continuă multiplicarea şi infectează limfocitele B, pentru care are un tropism special. Această perioadă are o durată de 3-7 săptămâni şi corespunde perioadei de incubaţie a bolii. Este de obicei asimptomatică. Uneori apar o anginăeritematoasă şi adenopatii cervicale, martore ale multiplicării virusului şi proliferării limfocitare. De la acest nivel, virusul se răspândeşte spre alţi ganglioni limfatici, ficat, splină, măduvă osoasă (viremia secundară). Limfocitele B infectate de la nivelul ţesutului limfatic orofaringian şi din ganglionii cervicali se răspândesc şi ele în circulaţie (virocitemie). Această fază a infecţiei corespunde perioadei de stare a bolii. Poliadenopatia, hepatosplenomegalia din faza acută a mononucleozei infecţioase sunt expresia clinică a infiltrării difuze limfocitare a acestor organe, şi nu numai, cu limfocite B infectate şi limfocite T reactive.

Infectarea limfocitelor B cu virus determină o proliferare nelimitată a lor. Ele se multiplică continuu şi infiltrează cea mai mare parte a organelor corpului. Infectarea limfocitelor B cu virus are răsunet şi asupra răspunsului imun celular şi umoral. Apar anticorpii heterofili şi autoanticorpi (faţă de antigenul i al hematiilor, antitrombocitari, antigranulocitari etc.). Prezenţa VEB şi proliferarea excesivă a limfocitelor B determină şi un răspuns umoral specific (apariţia anticorpilor anti-VEB) şi un puternic răspuns imun celular, prin activarea limfocitelor T supresoare (CD8) şi a limfocitelor T citotoxice. Răspunsul imun celular va reduce în decurs de 4-6 săptămâni numărul limfocitelor B infectate de aproximativ 10 000 ori.

La unele persoane, VEB va persista mult timp (ani sau toată viaţa) sub forma infecţiei latente într-un număr mic de limfocite B circulante şi ca infecţie litică productivă în celulele epiteliale ale orofaringelui şi probabil ale glandelor salivare.

Anatomie patologică. Există o proliferare a celulelor limfoide, fără modificarea arhitecturii în ganglionii limfatici şi ţesutul limfatic faringian. În splină se observă infiltrate cu mononucleare şi leziuni vasculare şi chiar hematoame subcapsulare, iar la nivelul ficatului, infiltrarea spaţiilor porte cu celule mononucleare şi discrete leziuni parenchimatoase. În caz de afectare a sistemului nervos, se observă inflamaţie şi zone de vasculită cu minime hemoragii.

Clinică. *Incubaţia* este de 4-8 săptămâni.

Debutul bolii, brusc sau insidios, este marcat de simptome necaracteristice, precum astenie, cefalee, febră cu sau fără frison, transpiraţii, vărsături.

La această simptomatologie, completă sau nu, manifestată intens sau mai puţin intens, se asociază, în *perioada de stare a bolii,* adenopatiile, angina, spleno(hepato)megalia. Febra este cvasiconstantă (90% din cazuri). Este o febră continuă, alteori neregulată şi excepţional ondulantă. Atinge frecvent 39-40°C. Durata este variabilă, de la câteva zile la 2-3 săptămâni (rar mai mult). În medie durează 10 zile.

Adenopatiile sunt constante, apar precoce şi sunt de obicei generalizate. Adenopatia laterocervicală este

întotdeauna prezentă. Ganglionii sunt fermi, mobili, uneori sensibili la palpare. Mărimea lor variază de la dimensiunea unui bob de mazăre la cea a unei alune. Durează 2-3 săptămâni şi retrocedează lent. Adenopatiile profunde, mediastinale sau abdominale, apar rar.

Angina este frecvent întâlnită (80-90% din cazuri). Este de obicei o anginăeritematoasă, cu hipertrofia amigdalelor, edem şi roşeaţă la nivelul amigdalelor şi luetei. Disfagia şi odinofagia sunt prezente, de obicei modeste, alteori uşoare sau chiar absente. Unii bolnavi prezintă peteşii pe văl şi mucoasa palatină. Durata anginei este variabilă, de la 2-3 zile la 10-14 zile, în cele mai multe cazuri. Uneori angina apare la câteva zile după apariţia febrei. În aproximativ jumătate din cazuri amigdalele sunt acoperite de un exsudat. Deseori exsudatul ia un aspect de falsă membrană, foarte asemănătoare cu cea din difterie. Falsele membrane „îmbracă" întreaga suprafaţă a amigdalelor şi provoacă o jenă importantă la deglutiţie şi vorbire. În cazurile severe apare şi un edem important, responsabil de obstrucţia faringiană, cu jenă respiratorie şi chiar asfixie.

Splenomegalia este prezentă în jumătate din cazuri. Creşte lent în dimensiuni, volumul maxim înregistrându-se în a 2-a şi a 3-a săptămână de boală. Splina este friabilă şi se poate rupe uşor.

Hepatomegalia este prezentă în 10-15% din cazuri. Afectarea hepatică, fără expresie clinică, este însă mult mai frecvent întâlnită. Hepatomegalia este moderată şi se însoţeşte de icter în aproximativ jumătate de cazuri.

Alte semne clinice: la 5-10% dintre bolnavi apare o erupţie maculoasă sau maculopapuloasă (rubeoliformă, rujeoliformă, scarlatiniformă), peteşială, urticariană sau de tip eritem polimorf. Administrarea de ampicilină provoacă, aproape întotdeauna (90-100% din cazuri), apariţia unei erupţii alergice maculopapuloase, pruriginoasă. La unii bolnavi este prezent un edem periorbitar şi palpebral. Când este întins, poate cuprinde şi alte regiuni ale feţei, luând un aspect asemănător celui din sindromul nefrotic.

Evoluţia bolii este în mod obişnuit favorabilă în decurs de 7-14 zile. Există şi cazuri a căror evoluţie se prelungeşte timp de 21-30 zile.

Forme clinice. Sunt frecvente formele uşoare sau atipice de boală, ca şi infecţiile inaparente (diagnosticate hematologic şi serologic). Uneori tabloul clinic al bolii este dominat de un singur sindrom: anginos, febril sau icteric, îngreunând diagnosticul clinic.

Complicaţii. Sunt rare, dar uneori dramatice.

– *Hematologice:* anemie, trombocitopenie, granulocitopenie, de obicei uşoare sau moderate, rareori severe. Au un mecanism de producere autoimun. Se remit spontan în 3-8 săptămâni.

– *Neurologice:* encefalita, meningoencefalita, paralizia nervilor cranieni (în special paralizia facială), mielita transversă şi poliradiculonevrita. Apar rar. Cele mai frecvente sunt encefalita şi paralizia nervilor cranieni. Excepţional, pot fi singura manifestare a bolii.

– *Ruptura splinei:* se poate produce spontan sau, de obicei, după un traumatism, chiar minor (de exemplu, palparea splinei). Se însoţeşte de o durere abdominală care apare brusc sau insidios. Se înregistrează cel mai frecvent în a 2-a şi a 3-a săptămână de boală. În faţa unei rupturi spontane sau aparent spontane de splină trebuie evocat şi diagnosticul de mononucleoză infecţioasă.

– *Cardiace:* miocardita, pericardita. Sunt rare la copil, adeseori latente şi cu evoluţie favorabilă.

– *Respiratorii:* pneumonia interstiţială, obstrucţia căilor respiratorii datorată unei adenopatii faringiene sau paratraheale. Apar excepţional.

– *Bacteriene:* suprainfecţia anginei mononucleozice cu germeni piogeni (streptococ β-hemolitic, stafilococ, Haemophilus etc.). Este relativ frecventă. Alte infecţii: otită, sinuzită, apar mai rar.

Diagnostic. Suspiciunea clinică de mononucleoză infecţioasă se bazează pe triada: febră, adenopatie, angină. Prezenţa spleno(hepato)megaliei este un argument în plus. Certitudinea diagnosticului o conferă investigaţiile de laborator, hematologice şi serologice.

– *Hematologic:* caracteristică pentru mononucleoza infecţioasă este leucocitoza (10 000-20 000 elemente/mm^3, chiar 30-50 000 elemente/mm^3) cu limfomonocitoză (60-80%), dintre care cel puţin 15-20% sunt limfocite atipice. Limfocitele atipice sunt în marea majoritate limfocite T active. Sunt mai mari, cu vacuole în citoplasmă şi nucleu excentric, lobat. Foarte rar poate exista leucopenie cu limfocitoză. Modificările hematologice se întâlnesc în aproximativ 75% din cazuri şi sunt maxime în a 2-a sau a 3-a săptămână de boală.

– *Serologic:* anticorpii heterofili nu sunt specifici pentru mononucleoza infecţioasă, putând fi prezenţi

şi în serul unor persoane sănătoase sau pot apărea după seroterapie. Punerea lor în evidenţă şi identificarea numai a celor care apar în mononucleoza infecţioasă se fac prin testul Paul-Bunnell-Hăngănuţiu-Davidsohn. Apar precoce, ajung la titrul maxim în a 2-a sau a 3-a săptămână de boală, scad după faza acută a bolii, persistând până la 10 luni. Pot fi evidenţiaţi la 50% dintre copii şi la 90-95% dintre adolescenţi şi adulţi. În prezent, reacţia clasică, cu citirea titrului anticorpilor în tuburi de hemoliză, este înlocuită cu un test pe lamă „monospot", sensibil, specific şi uşor de efectuat.

Anticorpii specifici anti-VEB apar la toţi bolnavii cu mononucleoză infecţioasă. Tipul de anticorpi, momentul apariţiei, persistenţa şi semnificaţia lor sunt prezentate în tabelul 24.XIII.

la pat timp de 7-14 zile. Repausul se va prelungi în formele severe şi în cazul apariţiei complicaţiilor.

Tratamentul simptomatic se face cu antitermice, analgezice. Glucocorticoizii pot ameliora simptomatologia, dar nu se recomandă decât în complicaţii: obstrucţia căilor aeriene superioare, anemie hemolitică şi trombocitopenie severă. Pentru a se evita ruptura splinei se interzic activităţile sportive timp de 6-8 săptămâni.

Hepatite acute virale

Hepatitele acute virale sunt boli infecţioase, contagioase, produse de virusuri cu un puternic tropism hepatic. Se manifestă clinic prin tulburări digestive,

TABELUL 24.XIII

ANTICORPI SPECIFICI ANTIVIRUS EPSTEIN-BARR

Anticorpi	*Momentul apariţiei anticorpilor*	*Persistenţa anticorpilor*	*% bolnavi cu anticorpi (+)*	*Semnificaţie*
IgM anti-ACV	în timpul manifestărilor clinice	1-2 luni	100	infecţie acută primară; nu apar în reactivări
IgG anti-ACV	în timpul manifestărilor clinice	toată viaţa	100	infecţie acută primară sau infecţie în antecedente
anti-AP-D	titrul maxim în săptămânile 3-4 de boală	3-6 luni	70	prezenţa se corelează cu forme severe de boală
anti-AP-R	după 2 săptămâni de la debut, câteva luni	de la 2 luni la 3 ani	scăzut	+ în limfoame Burkitt, reactivări VEB la imunodeprimaţi
anti-ANEB	la 3-6 săptămâni de la debut	toată viaţa	100	infecţie acută primară în caz de seroconversie sau infecţie în antecedente

ACV = antigenul capsidei virale; AP-D= antigenul precoce difuz; AP-R = antigenul precoce restrâns; ANEB = antigenul nuclear al virusului Epstein-Barr.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu:

– Infecţii în care poate apărea un sindrom mononucleozic clinic şi/sau hematologic: infecţia cu Cytomegalovirus, toxoplasmoza, limfocitoza infecţioasă, hepatita virală acută, infecţia acută cu HIV, rubeola.

– Angine pseudomembranoase: difterică, cu streptococ β-hemolitic, Plaut-Vincent (este unilaterală).

– Limfoame, leucemii.

Prognostic. În general este foarte bun. Cazurile cu evoluţie letală sunt rare. Se datorează de obicei apariţiei unei complicaţii (encefalită, ruptură splenică, obstrucţia căilor aeriene superioare) sau evoluţiei bolii pe un organism cu imunodepresie anterioară.

Tratament. Este în principal igieno-dietetic şi simptomatic. Se recomandă repaus la domiciliu şi astenie, icter, hepatomegalie. Evoluţia este favorabilă în majoritatea cazurilor. Pentru unele etiologii este posibilă evoluţia spre hepatită cronică, ciroză şi hepatocarcinom.

Etiologie. Sunt considerate drept agenţi etiologici ai hepatitelor acute virale virusurile care au un tropism special pentru ţesutul hepatic şi facultativ pentru alte ţesuturi.

Până în prezent au fost identificate virusurile hepatitice A, B, C, D, E, F şi G (tabelul 24.XIV).

1. Virusul hepatitei A (VHA). Face parte din familia Picornaviridae, ca un gen aparte numit Heparnavirus. Este format dintr-o nucleocapsidă (având 4 proteine distincte) şi un singur lanţ ARN. Nu are anvelopă. Există 3 genotipuri, toate având aceeaşi proteină antigenică de suprafaţă (VP1).

TABELUL 24.XIV

VIRUSURILE HEPATITICE

Tipul de virus	*Familia (gen)*	*Acidul nucleic*	*Dimensiuni*	*Modul de transmitere*
A	Picornaviridae (Heparnavirus)	ARN	28 nm	Digestiv
B	Hepadnaviridae	ADN	42 nm	Sexual, vertical, parenteral
C	Flaviviridae (Hepacivirus)	ARN	55-65 nm	Parenteral, vertical, sexual
D	Neclasificat	ARN	35 nm	Parenteral, vertical, sexual
E	Calicivirus	ARN	27-34 nm	Digestiv
F	?	ADN	27-37 nm	Digestiv
G	Flaviviridae	ARN	?	Parenteral

2. Virusul hepatitei B (VHB). Face parte din familia Hepadnaviridae. Particula virală, numită şi „particula Dane", este compusă dintr-un înveliş extern şi o componentă centrală (core) reprezentând nucleocapsida virionului.

Învelişul extern (anvelopa) are o structură glicolipoproteică şi reprezintă antigenul de suprafaţă Hbs (AgHBs). AgHBs este prezent în sânge legat de particula virală sau liber, sub forma unor particule sferice (20-22 nm) şi filamentoase (50-250 nm). AgHBs este detectabil în sânge la 2-12 săptămâni de la infecţie. În hepatita acută precedă cu 2-4 săptămâni semnele biologice (creşterea transaminazelor) şi clinice şi persistă încă 1-3 luni după debutul bolii. Persistenţa sa peste 6 luni semnifică o posibilă cronicizare a infecţiei. Dispariţia AgHBs este urmată, 1-3 luni mai târziu, de apariţia anticorpilor anti-HBs. Anticorpii HBs persistă cel puţin 10 ani (dar pot dispărea şi după câteva luni).

Nucleocapsida măsoară 28 nm şi are în structura sa:

– antigenul central HBc: prin clivare enzimatică din acesta rezultă antigenul HBe. AgHBe este prezent şi în ser spre deosebire de AgHBc, care există numai în ficat. Anticorpii anti-HBc se evidenţiază în ser la 2-4 săptămâni după apariţia AgHBs (odată cu debutul clinic al bolii). Anticorpii IgM anti-HBc confirmă infecţia acută (primo-infecţia); persistă mai multe luni. AgHBe este asociat cu replicarea activă a virusului, iar titrul său sanguin este direct proporţional cu intensitatea replicării virale. Prezenţa sa în sânge constituie un indicator al infecţiozităţii acestuia, iar persistenţa sa un indiciu al evoluţiei bolii spre cronicizare. Dispare înaintea AgHBs. Apariţia anticorpilor anti-HBe nu înseamnă evoluţia către vindecare, dar este un element de prognostic favorabil. Indică şi o slabă infecţiozitate a sângelui;

– enzime: protein fosfokinaza şi ADN-polimeraza (prezenţa lor în sânge este un indicator al multiplicării virale);

– ADN, dispus în 2 lanţuri inegale (prezenţa în sânge indică multiplicarea virală).

3. Virusul hepatitei C (VHC). Face parte din familia Flaviviridae, ca un gen separat numit Hepacivirus. Este un virus ARN format dintr-o anvelopă lipidică, în care se găsesc două proteine (E1 şi E2), cu rol în fixarea virusului pe membrana hepatocitului, şi o nucleocapsidă. Are o mare variabilitate genetică (10^{-3} substituţii per situs genomic, per an). S-au identificat 6 genotipuri distincte, dintre care unele cu mai multe subtipuri (Simmonds): 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a, 5a, 6a.

4. Virusul hepatitei D (VHD). Este un virus ARN defectiv, neclasificat, lipsit de anvelopă. Nucleocapsida conţine un singur lanţ ARN şi o proteină antigenică (antigenul VHD). Replicarea sa nu se poate produce decât în prezenţa VHB, de la care foloseşte anvelopa (AgHBs) pentru a se încapsida.

5. Virusul hepatitic E (VHE). Este un virus similar calicivirusurilor, în rândul cărora a şi fost clasat. Este un virus ARN, sferic, lipsit de anvelopă.

6. Virusul hepatitic F (VHF). Denumirea provine de la „French virus hepatitic". Este un virus ADN cu diametrul de 27-37 nm.

7. Virusurile hepatitice G (VHG). Sunt virusuri ARN asemănătoare flavivirusurilor. Sunt agenţii etiologici ai hepatitei GB (după iniţialele unui chirurg de la care a fost izolat primul virus). Sunt trei virusuri distincte: GB-A, GB-B şi GB-C. Ultimul este considerat virusul hepatitei G. Virusurile au fost izolate de la bolnavi cu transfuzii multiple sau de la hemodializaţi.

Epidemiologie. Epidemiologia hepatitelor virale acute este diferită în funcţie de etiologia lor. Calea de transmitere le diferenţiază în două grupe distincte: hepatite cu transmitere digestivă (A, E, F) şi hepatite cu transmitere parenterală şi sexuală (B, C, D, G).

– *Hepatita cu virus A.* Este cea mai răspândită hepatită. La vârsta adultă, 90% din populaţia ţărilor sărace (standard igienic scăzut) şi 40% din populaţia ţărilor bogate (standard igienic ridicat) posedă

anticorpi specifici. Situaţia de la noi din ţară este asemănătoare primei categorii. Majoritatea îmbolnăvirilor se produc în copilărie. La această vârstă hepatita A domină etiologic, reprezentând peste 80% din totalul cazurilor de hepatită diagnosticate şi tratate (86,5% în statistica noastră).

Morbiditatea prin hepatita A a fost în ultimii ani, în România, de 50-70‰. Copiii au reprezentat 54,1% din totalul cazurilor înregistrate (52,4% în statistica noastră). Cele mai multe cazuri s-au înregistrat la grupa de vârstă 5-14 ani (89,7%), urmată de grupa 1-4 ani (0,9%) şi 0-1 an (0,4%).

Sursa de infecţie este reprezentată de bolnavii cu infecţie acută manifestă clinic sau asimptomatică (în special). Bolnavii sunt contagioşi atâta timp cât excretă virus prin materiile fecale (7-10 zile înaintea debutului bolii şi maxim 10 zile după apariţia icterului). Odată cu apariţia icterului eliminarea de virus diminuează mult.

Transmiterea se face fecal-oral, de obicei prin contact direct în cadrul familiei sau colectivităţilor de copii. Mâinile murdare au un rol important în transmitere. Transmiterea indirectă se face prin obiecte contaminate (veselă, jucării, closete etc.), apă, alimente, muşte. Cea mai mare parte a infecţiilor evoluează asimptomatic. La un caz manifest clinic există 20-30 cazuri subclinice.

Transmiterea digestivă determină curba sezonieră a bolii, cu un maxim la sfârşitul verii şi toamna.

Receptivitatea este generală.

Imunitatea apărută după boală este puternică şi durabilă (toată viaţa).

– *Hepatita cu virus B.* Peste 2 miliarde de persoane, din cele aproape 6 miliarde ale planetei, au fost infectate într-o anumită perioadă a vieţii lor cu virusul hepatitei B. Dintre acestea, aproximativ 350 milioane au rămas purtătoare cronice de virus B, având riscul de a dezvolta în timp ciroză sau cancer hepatic (în fiecare an, peste 1 milion de purtători cronici de virus B mor de ciroză sau cancer hepatic).

Pe glob, prevalenţa hepatitei B variază în funcţie de zona geografică. Există trei zone:

- o zonă cu endemie joasă (Europa de Vest, America de Nord, Australia), unde hepatita B este rară la copil. 3-5% din populaţie prezintă anticorpi anti-HBs, iar portajul cronic de AgHBs este de 0,1-0,5%. Transmiterea se face în general la vârsta adultă pe cale sexuală sau sanguină;
- o zonă cu endemie medie (Bazinul Mediteranean, Orientul Mijlociu, Japonia, America de Sud, Europa de Est, CSI). 20-50% din populaţie prezintă anticorpi anti-HBs, iar portajul cronic de AgHBs este de 2-10%. Transmiterea se face atât la vârsta copilăriei, cât şi la vârsta adultă;
- o zonă cu endemie înaltă (China, Asia de Sud-Est, Africa Subsaharianã). 70-95% din populaţie prezintă anticorpi anti-HBs, iar portajul cronic de AgHBs este de 15-25%. Transmiterea se face frecvent în perioada neonatală şi la vârsta copilăriei.

Morbiditatea prin hepatita B a fost în ultimii ani, în România, de 13-17‰ locuitori. Copiii au reprezentat 27,3% din totalul cazurilor înregistrate. În statistica noastră copiii au reprezentat 16,9%, cele mai multe cazuri înregistrându-se la grupa de vârsta 5-14 ani (87,5%) şi mai puţin la grupele 1-4 ani (10%) şi 0-1 an (2,5%).

Sursa de infecţie este reprezentată de bolnavii cu hepatită virală acută, hepatită cronică şi purtători cronici de virus B, care sunt contagioşi atât timp cât virusul este prezent în sânge. Infecţiozitatea este maximă la persoanele care prezintă în sânge pe lângă AgHBs, AgHBe şi ADN-polimeraza.

AgHBs a fost identificat, în afară de sânge, în aproape toate fluidele corporale ale persoanelor infectate. Unele dintre aceste fluide, lichidul seminal, secreţiile vaginale şi saliva sunt infectante.

Transmiterea VHB se face percutanat (sânge şi derivate de sânge) şi nonpercutanat (de la mamă la făt, intrafamilial, sexual). Transmiterea prin sânge şi preparate de sânge a scăzut mult, odată cu introducerea controlului donatorilor de sânge. În prezent transmiterea percutanată se face în principal prin intermediul unor manopere şi instrumente medicale (seringi şi ace refolosite, instrumentar sterilizat incorect, ace de acupunctură etc.) şi nemedicale (tatuaj, manichiură, perforarea lobilor urechii, lame şi brice de ras etc.).

De la mamă la făt infecţia se transmite cel mai frecvent perinatal şi postnatal (90% din cazuri) şi mai rar în uter (10%). În caz de hepatită virală acută, riscul pentru făt este mic în primele 2 trimestre de sarcină şi mare (60-100%) în ultimul trimestru. Pentru mamele purtătoare de AgHBs probabilitatea transmiterii perinatale a VHB se corelează cu prezenţa AgHBe: mamele AgHBe pozitive transmit infecţia la copil în 90% din cazuri, iar mamele AgHBs negative în 10-15% din cazuri. În majoritatea cazurilor,

infecţia acută la nou-născut este asimptomatică, dar cei mai mulţi vor deveni purtători cronici de AgHBs şi vor dezvolta în timp hepatită cronică şi cancer de ficat (40-50%). Ei vor infecta în timpul copilăriei alţi copii, iar la vârsta adultă vor contamina proprii copii.

Transmiterea în urma suptului se datorează nu atât laptelui matern, cât mai ales sângelui care contaminează laptele prin leziuni sângerânde ale mamelonului.

Transmiterea intrafamilială şi în colectivităţi se realizează prin contact intim, prelungit şi repetat între părinţi AgHBs+ şi copii sau între copii AgHBs+ şi alţi copii. Transmiterea se face prin intermediul salivei, care deseori conţine şi sânge (leziuni bucale, erupţii dentare etc.), în urma sărutului, folosirii în comun a veselei sau a jucăriilor de cauciuc şi plastic, frecvent introduse de copii în gură. Transmiterea de la copil la copil se poate realiza şi prin contactul fizic dintre copiii care au afecţiuni ale pielii (impetigo, scabie) sau leziuni (tăieturi, răni, escoriaţii). Transmiterea sexuală este rar întâlnită la copii, spre deosebire de adulţi. Indiferent de vârstă şi calea de transmitere, o mare parte din infecţii (până la 90%) evoluează subclinic. Receptivitatea este generală. Imunitatea apărută după boală este puternică şi durabilă.

– *Hepatita cu virus C.* În prezent, peste 100 milioane de persoane sunt infectate cronic în întreaga lume cu virusul hepatitic C, 10 milioane dintre acestea trăiesc în Europa.

Modalităţile de *transmitere* sunt aceleaşi ca în hepatita B, dar cu unele diferenţe. Sângele, produsele de sânge, instrumentele medicale şi nemedicale contaminate cu sânge reprezintă principala sursă de infecţie. VHC există în sânge într-un titru scăzut, 100-1000 virioni/ml. Transmiterea mamă-copil este redusă (sub 10%) şi se produce postnatal. Calea sexuală este puţin implicată în transmiterea hepatitei C. Transmiterea intrafamilială este de asemenea redusă (0-7%).

– *Hepatita cu virus E.* Se manifestă endemic şi uneori epidemic în Asia, Africa, America Latină. Cazurile sunt rare în ţările cu climă temperată.

Se transmite în principal prin apă şi alimente contaminate cu fecale conţinând virusul hepatitic E. Excreţia de virus în scaun începe cu 4-5 zile înainte de apariţia icterului şi continuă încă maxim 14 zile.

Boala afectează cu precădere adolescenţii şi adulţii tineri. Peste jumătate din cazuri evoluează fără manifestări clinice.

Anticorpii apăruţi după infecţie persistă scurt timp, astfel că reinfecţiile sunt posibile.

– *Hepatita cu virus D.* Epidemiologia sa este strâns legată de cea a hepatitei B.

Patogenie. Hepatitele virale acute prezintă numeroase elemente patogenice comune. Imediat după infecţie, virusurile se multiplică iniţial extrahepatic (virusul A în orofaringe şi jejun, virusul C în mononuclearele circulante şi în epiteliul intestinal şi biliar etc.). Urmează o scurtă viremie, urmată de localizarea şi multiplicarea virusurilor în hepatocite. În urma viremiei şi a multiplicării hepatice a virusurilor este activat sistemul imun celular (macrofage, limfocite B şi T) şi umoral (sintetizarea anticorpilor specifici).

În mod obişnuit, virusurile hepatitice nu au un efect citopatic direct asupra hepatocitelor, ci indirect, prin intermediul răspunsului imunologic al gazdei. Efectul citopatic direct este de mică importanţă şi întâlnit mai ales la virusurile D, E şi uneori C.

Gravitatea leziunilor hepatice depinde în primul rând de intensitatea răspunsului imun (diferit de la persoană la persoană). Reacţia imună determină nu numai gravitatea bolii, ci şi modul de evoluţie al infecţiei (autolimitată sau persistentă).

Anatomie patologică. Modificările histologice sunt comune tuturor hepatitelor virale acute indiferent de etiologie. Constau în leziuni ale celulelor hepatice, hiperplazia celulelor Kupffer, infiltrarea cu celule mononucleare şi diferite grade de colestază. Leziunile hepatocitare constau din degenerescenţa şi necroza celulelor hepatice, balonizarea şi degenerarea acidofilă a hepatocitelor (formând aşa-numiţii corpi Councilman-like).

Clinică. Forme clinice. Clinica hepatitelor virale acute prezintă multe aspecte comune (astenie, inapetenţă, icter, hepatomegalie etc.), dar şi particulare, în funcţie de etiologie.

La copil majoritatea hepatitelor virale acute sunt de tip A.

– *Hepatita acută virală A. Incubaţia* durează 15-45 zile.

Debutul este de obicei brusc. Simptomatologia poate fi diferită, dar domină tulburările digestive, prezente în peste 70% din cazuri. În funcţie de simptomatologie se descriu mai multe tipuri de debut:

a) Debutul digestiv (dispeptic), cu inapetenţă, greaţă şi vărsături (postprandial), epigastralgii, meteorism abdominal la copiii mici, flatulenţă şi balonări postprandial la copiii mari. Constipaţia este frecvent prezentă, iar diareea mai rară (20-25% din cazuri).

b) Debutul pseudogripal, cu febră moderată, de scurtă durată (3-5 zile), prezentând oscilaţii mici între dimineaţă şi seară. Febra apare mai frecvent şi are valori mai ridicate (38-38,5°C) la copiii mici. La copiii mari febra apare rar. Alături de febră copilul mai prezintă uşoară cefalee, manifestări catarale respiratorii (coriză, tuse) şi uneori dureri musculare generalizate (în special la copiii mari). Examenul faringelui evidenţiază o moderată hiperemie, care, corelată cu celelalte manifestări, determină deseori un diagnostic iniţial de infecţie acută de căi respiratorii superioare. Această modalitate de debut este prezentă în 2-4% din cazuri.

c) Debutul neuropsihic, cu astenie importantă, la care se pot asocia insomnie nocturnă şi somnolenţă diurnă, irascibilitate, lentoare în gândire şi exprimare, dezorientare, agitaţie psihomotorie. Acest debut este mai frecvent şi mai bine exprimat la copiii de vârstă şcolară.

d) Debutul dureros (pseudochirurgical), cu tablou clinic de abdomen acut, simulând o apendicită acută şi mai rar o colică biliară.

e) Debutul pseudoreumatismal (sau reumatoid), cu artralgii fixe, simetrice, persistente, mai accentuate noaptea. Sunt afectate fie articulaţiile mici ale mâinilor şi picioarelor, fie articulaţiile mari (umeri, glezne, genunchi). Acest tip de debut se întâlneşte foarte rar la copil, de obicei în hepatita B.

f) Debutul eruptiv, cu erupţii de tip urticarian, scarlatiniform, rujeoliform sau mai rar sub forma unui eritem polimorf exsudativ sau purpură, debut rar întâlnit la copil.

Perioada prodromală (preicterică): simptomatologia de debut se menţine, mai mult sau mai puţin accentuat. Apar şi unele manifestări caracteristice: hepatomegalie importantă, sensibilă la palpare, splenomegalie (percutabilă sau chiar palpabilă), moderate tumefacţii ganglionare şi, spre sfârşitul perioadei, urine hipercrome şi scaune decolorate. Durata perioadei prodromale este de 2-12 zile (în medie 4-5 zile).

Perioada de stare (icterică): apariţia icterului marchează debutul acestei perioade. De obicei, odată cu apariţia icterului, simptomatologia din perioada prodromală se ameliorează, diminuându-se progresiv, până la dispariţie. Febra scade, starea generală se îmbunătăţeşte evident, astenia diminuează, apetitul revine.

În cele mai multe cazuri icterul este discret sau moderat. Odată cu apariţia icterului urina se închide şi mai mult la culoare, iar scaunele se decolorează. Durata icterului este variabilă, de la câteva zile la 2 săptămâni (în medie 10 zile).

Ficatul este mărit de volum în aproape toate cazurile, marginea inferioară depăşind rebordul costal cu 1-4 cm. Este dureros spontan (în special în ortostatism) şi la palpare. Hepatomegalia are o evoluţie lent favorabilă. Rar hepatomegalia este absentă în perioada acută a bolii, aspect întâlnit mai frecvent la copiii mari.

Splina este palpabilă în mai puţin de jumatate din cazuri.

Un element particular al hepatitei acute la copil este prezenţa, în numeroase cazuri, a aşa-numitului facies de hepatită sau „masca" hepatitei acute virale. Obrajii intens congestionaţi şi buzele de culoare roşu închis contrastează cu subicterul perioronazal şi scleral. Faciesul de hepatită este prezent mai ales la preşcolari şi şcolarii mici.

Durata perioadei de stare este de 14-21 zile.

Intrarea în convalescenţă este marcată de dispariţia icterului, revenirea la normal a urinei şi scaunului, diminuarea asteniei, reducerea hepatomegaliei şi normalizarea sau apropierea de normal a valorii testelor biochimice hepatice. Normalizarea clinică precedă de obicei pe cea biochimică şi aceasta pe cea histologică.

Convalescenţa durează 1-3 luni, perioadă în care dimensiunile ficatului revin progresiv la normal, iar astenia restantă dispare. Vindecarea completă este regulă în hepatita acută A. Nu există evoluţie spre hepatita cronică (organismul se debarasează totdeauna de virus). Evoluţia spre insuficienţa hepatică acută şi exitus se întâlneşte foarte rar (sub 0,1% din cazuri).

• *Forme clinice. Forma anicterică* este mai frecventă decât forma icterică (50-90% din cazuri). Deseori simptomatologia clinică este puţin intensă şi/sau atipică, ceea ce face ca multe din aceste cazuri să nu fie diagnosticate.

Forma prelungită, colestatică şi/sau prin persistenţa sindromului citolitic este rară la copil. *Forma cu recădere* (recădere unică), la câteva săptămâni de

la vindecare, este rară şi evoluează favorabil. *Forma fulminantă* este foarte rară.

Comparativ cu hepatita virală acută A, celelalte hepatite sunt rare la copil. Faţă de hepatita A prezintă unele particularităţi.

– *Hepatita acută virală B. Incubaţia* durează (30) 45-180 zile.

Debutul este insidios, cu astenie fizică, inapetenţă. Debutul întâlnit cel mai des este neuropsihic şi reumatoid.

Perioada prodromală este mai lungă (7-21 zile), cu astenie care se accentuează progresiv, indispoziţie generală, senzaţie de disconfort digestiv. Febra este rară. Apar relativ frecvent manifestări extradigestive sub formă de artralgii, urticarie, polimialgii, sindrom Gianotti-Crosti (erupţie eritematopapuloasă, nepruriginoasă, la nivelul feţei şi extremităţilor şi limfadenopatie).

Perioada de stare (icterică), începe odată cu apariţia icterului. Este mai lungă ca în hepatita A. Durează în mod obişnuit 3 săptămâni. Formele cu evoluţie prelungită (peste 3 săptămâni) sunt de 3-5 ori mai frecvente decât în hepatita A. Icterul se instalează lent şi se accentuează progresiv. Este de intensitate medie. Starea generală modificată, inapetenţa retrocedează mult mai repede decât sindromul icteric şi citoliza hepatică, a căror evoluţie este lentă (2-3 săptămâni).

Evoluţia bolii este favorabilă în 90% din cazuri (vindecare clinică şi virusologică). Un număr mic de cazuri (0,1-1%) dezvoltă o hepatită fulminantă, urmată de deces în 60-80% din cazuri. În 10% din cazuri infecţia persistă mai mult de 6 luni, bolnavii devenind purtători de AgHBs. Portajul de AgHBs este mai mare la copiii cu imunodepresie (50%), la nou-născuţi (90%) şi la copiii sub 5 ani (de 2-3 ori mai mare decât peste această vârstă). Jumătate dintre purtătorii de AgHBs elimină antigenul din circulaţie în următorii ani. Ceilalţi rămân purtători cronici asimptomatici de AgHBs (30%) sau dezvoltă o hepatită cronică (70%). Purtătorii cronici asimptomatici de AgHBs au transaminazele normale şi nu prezintă replicare virală detectabilă în ser (absenţa AgHBe, ADN viral sau ADN-polimerază). O reactivare a hepatitei poate însă surveni oricând în timp. Hepatita cronică poate fi, în funcţie de leziunile histologice, persistentă (40%) sau activă (30%). În timp, se poate dezvolta ciroza hepatică şi/sau cancerul primitiv hepatic. 40-50% din copiii mici infectaţi cu virus hepatitic B rămaşi purtători cronici de AgHBs vor muri, în timp, de ciroză sau cancer de ficat.

• *Forme clinice. Forma anicterică:* simptomatologia este de obicei uşoară.

Forma prelungită: poate evolua sub diferite forme: hepatită prelungită simplă (regresie lentă a icterului şi testelor biochimice), hepatită persistentă (manifestări clinice, inclusiv icter, timp de luni de zile), hepatită colestatică (icter intens şi prelungit), hepatită cu recrudescenţă sau recidivantă (evoluţie ondulantă, cu intensificări şi regresiuni ale simptomatologiei clinice şi probelor biochimice).

Forma severă: apariţia în cursul evoluţiei unei hepatite a următoarei simptomatologii sugerează o formă severă de boală cu potenţial evolutiv spre insuficienţă hepatică acută: accentuarea astheniei, apariţia unui sindrom hemoragic (epistaxis, gingivoragii, purpură cutanată), scădere rapidă în dimensiuni a ficatului, somnolenţă diurnă. Formele severe de boală se dezvoltă de obicei în primele 2-3 săptămâni de la debut. În aceste forme, concentraţia protrombinei este <50%. Frecvent, concentraţia protrombinei scade cu 24-48 de ore înaintea apariţiei primelor semne clinice sugestive pentru o evoluţie severă a bolii. Scăderea în continuare a concentraţiei de protrombină şi accentuarea simptomatologiei clinice indică o evoluţie spre insuficienţă hepatică acută. Formele severe sunt de 3-5 ori mai frecvente în hepatita B în comparaţie cu hepatita A.

Forma fulminantă debutează cel mai adesea ca o hepatită comună (rareori debutul este direct, cu insuficienţă hepatică acută). La un moment dat al evoluţiei, de obicei în primele 2 săptămâni de boală, se produce o agravare clinică, care se accentuează rapid. Apar tulburări de conştienţă (dezorientare, confuzie) care evoluează rapid spre comă (encefalopatia hepatică). Iniţial coma este însoţită de o agitaţie psihomotorie, uneori foarte importantă, care diminuează şi dispare pe măsură ce coma se aprofundează. De la primele semne de agravare a hepatitei şi până la instalarea comei, intervalul de timp este foarte scurt (1-3 zile). Concentraţia de protrombină scade sub 30%. Prezenţa encefalopatiei şi scăderea concentraţiei de protrombină sub 30% definesc hepatita fulminantă. Citoliza este intensă. Hipoglicemia, deseori cu valori extrem de scăzute, apare frecvent. La mai mult de jumătate din cazuri se dezvoltă un edem cerebral important, cauză frecventă de deces. Un sindrom hemoragic cutaneomucos este totdeauna prezent.

Evoluţia este nefavorabilă în câteva zile sau chiar ore, în 60-80% din cazuri.

Forma subfulminantă (distrofia hepatică subacută) are o evoluţie subacută, cu progresie treptată în decurs de câteva săptămâni spre insuficienţă hepatică acută sau spre ciroză hepatică şi deces în 1-3 luni.

– *Hepatita acută virală C.* Incubaţia este de 6-12 săptămâni (poate ajunge până la 6-9 luni). Cele mai multe cazuri (90-95%) evoluează subclinic sau cu o simptomatologie atenuată şi fără icter.

• *Formele manifeste clinic* sunt mai blânde ca hepatitele A şi B şi deseori cu evoluţie trenantă. Transaminazele au valori moderate, cu creşteri şi scăderi succesive (aspect „ondulant"), timp de mai multe săptămâni sau luni.

Formele severe, fulminante sunt rare. Principala caracteristică a hepatitei C (manifestă clinic sau subclinic) este evoluţia, în 50-80% din cazuri, spre cronicizare. Hepatita cronică este bine tolerată (fără simptomatologie sau cu o simptomatologie minoră) de cei mai mulţi bolnavi, timp de 20-30 ani. În 30-45% din cazuri evoluează spre ciroză şi carcinom hepatocelular (15-20%).

– *Hepatita acută virală D.* Se manifestă numai în prezenţa infecţiei cu virusul hepatitic B. Prin raportare la infecţia cu VHB, virusul D poate produce hepatita în două circumstanţe:

a) infecţie simultană cu virusurile hepatitice B şi D, situaţie întâlnită în practică cel mai frecvent. Coinfecţia VHB/VHD se manifestă ca o hepatită obişnuită. Prezenţa virusului D nu creşte riscul de evoluţie spre o hepatită cronică. Încetarea replicării virusului B determină încetarea replicării şi a virusului D. Coinfecţia VHB/VHD creşte riscul hepatitei fulminante de 10-20 ori;

b) suprainfecţia cu virus D la un purtător cronic de virus B (asimptomatic sau cu hepatită cronică). Suprainfecţia determină o diminuare importantă, chiar o dispariţie a markerilor de replicare a VHB (VHD interferă cu biosinteza VHB), dar şi o creştere a severităţii leziunilor hepatice. Clinic, suprainfecţia cu VHD provoacă o hepatită acută care va evolua în 80% din cazuri către o hepatită cronică D, care va accentua hepatita cronică B preexistentă.

– *Hepatita acută virală E. Incubaţia* este de 2-9 săptămâni.

Manifestările clinice şi evoluţia sunt asemănătoare hepatitei A.

Perioada preicterică este scurtă, 3-7 zile şi se manifestă prin astenie, greaţă, dureri abdominale. Icterul este prezent la peste 90% dintre bolnavi. Există un număr mai mare de forme colestatice şi cu evoluţie prelungită sau cu recăderi.

Formele severe, cu evoluţie letală, sunt mai numeroase (1-2%), cu deosebire la femeile gravide aflate în ultimul trimestru de sarcină (deces în 10-20% din cazuri). Nu există portaj cronic de virus şi nici evoluţie spre cronicizare.

Hepatita acută virală la nou-născut. Este produsă aproape întotdeauna de virusul hepatitei B şi foarte rar de virusul A. Infecţia se poate produce înaintea naşterii, în timpul naşterii sau după naştere. Icterul apare de obicei la 2 săptămâni până 2 luni după naştere. Este precedat şi/sau însoţit de tulburări digestive, precum vărsături, apetit redus, diaree. Starea generală este modificată, ficatul şi splina sunt mărite de volum. Evoluţia este în general severă, mortalitatea mare şi cronicizarea frecventă.

Hepatita acută virală la sugar. Apare rar la această vârstă. În majoritatea cazurilor este produsă de virusul hepatitic B. Transmiterea se face de la mamă sau parenteral. Perioada preclinică este scurtă, 3-4 zile, cu tulburări digestive (refuzul alimentaţiei, vărsături) şi deseori febră. După apariţie, icterul se accentuează progresiv, devenind intens în multe cazuri. Hepatomegalia este prezentă şi însoţită aproape întotdeauna de splenomegalie. Evoluţia bolii este frecvent severă (50% din cazuri). Mortalitatea este ridicată (10-20%).

Diagnostic. Datele epidemiologice, anamnestice şi clinice sunt cel mai adesea suficiente pentru emiterea suspiciunii de hepatită virală acută şi chiar pentru o orientare etiologică. Certitudinea diagnosticului este dată de investigaţiile de laborator. Diagnosticul de hepatită acută este conferit de creşterea transaminazei glutampiruvice (TGP) de cel puţin 10 ori. Valorile mai mici nu infirmă hepatita acută, iar valorile mai mari conferă un plus de siguranţă. De obicei nu există o corelaţie între nivelul transaminazelor şi gravitatea sau evoluţia bolii. Normalizarea lor se produce mai repede în hepatita A (14 zile) decât în hepatitele B şi C (cel puţin 3 săptămâni).

Bilirubinemia este de obicei moderată. În formele colestatice valorile pot fi înalte şi/sau persistente

(peste 3 săptămâni). Fosfataza alcalină este crescută în formele colestatice. Timpul de protrombină evaluează severitatea bolii. Scăderea se corelează cu evoluţia nefavorabilă, iar creşterea cu evoluţia favorabilă a bolii.

Diagnosticul etiologic se bazează pe evidenţierea unor markeri virali şi a anticorpilor specifici.

– Hepatita cu virus A: prezenţa anticorpilor specifici de tip IgM.

– Hepatita cu virus B: prezenţa AgHBs şi a anticorpilor IgM anti-HBc. Uneori AgHBs nu este detectabil (mutante, nivele scăzute sau se află în complexe imune). În aceste cazuri prezenţa IgM anti-HBc certifică diagnosticul de hepatită acută cu virus B.

– Hepatita cu virus C: prezenţa anticorpilor anti-VHC. Metodele de primă generaţie evidenţiază, în 80% din cazuri, anticorpii anti-C_{100} care apar după 1-3 luni de la debutul hepatitei acute şi uneori chiar la 1 an. Testele din a doua generaţie detectează, în peste 95% din cazuri, anticorpii anti-C_{22} şi C_{33} care apar în timpul hepatitei acute. În cazul reacţiilor nespecifice se foloseşte un test suplimentar, RIBA.

În prezent, pentru hepatitele B şi C există posibilitatea detectării în ser a ADN-VHB şi ARN-VHC prin tehnici de amplificare genică (PCR). Se poate determina şi cantitatea de virus aflat în sânge (încărcătura virală).

– Hepatita cu virus D: prezenţa AgHD, a anticorpilor IgM anti-HD şi anticorpilor anti-HD.

Diagnostic diferenţial:

1. Diagnosticul diferenţial *în perioada preicterică* se face, în funcţie de tipul de debut al hepatitei, cu: gastrita acută, gastroduodenita, dischineziile biliare, abdomenul dureros (limfadenita mezenterică, apendicita etc.), infecţiile căilor respiratorii superioare, reumatismul articular acut, erupţiile urticariene, nevroza astenică.

2. Diagnosticul diferenţial *în perioada icterică* se face cu numeroasele afecţiuni cuprinse în cele 3 mari categorii de icter: hepatic, posthepatic şi prehepatic.

a) Ictere hepatice: hepatite virale cu alte virusuri (v. Epstein-Barr, v. citomegalic, v. herpes simplex, v. Coxsackie B), hepatite bacteriene secundare (leptospiroza, tuberculoza, febra tifoidă, pneumonii, septicemii, angiocolite etc.), icter sau hepatite parazitare (giardioza, toxoplasmoza, hidatidoza hepatică etc.), hepatite toxice (ciuperci, tetraclorură de carbon, anestezice etc.) şi medicamentoase (antibiotice, fenotiazine, antidiabetice, antituberculoase etc.), hepatite cronice.

b) Ictere posthepatice (mecanice): anomalii ale căilor biliare, litiaza biliară, obstrucţia căilor biliare prin ascarizi, hipertrofia ganglionilor din hilul hepatic etc.

c) Ictere prehepatice: ictere hemolitice congenitale (icterul intermitent Gilbert, icterul Crigler-Najjar, sindromul Dubin-Johnson, sindromul Rotor), ictere hemolitice prin enzimopatii eritrocitare, ictere hemolitice infecţioase (virusuri, bacterii), toxice (plumb, benzol etc.), medicamentoase (furazolidona, primachina etc., în special la cei cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază), imunologice (crioglobuline, anticorpi posttransfuzionali), ictere prin defecte metabolice (boala Gaucher, Niemann-Pick etc.) sau deficite enzimatice (galactozemia, boala Wilson, hemocromatoza etc.).

Tratament. În formele comune de boală, tratamentul este igieno-dietetic şi simptomatic. Se recomandă repausul la pat în primele 2-3 săptămâni şi cât mai prelungit în următoarele 4-12 săptămâni, în funcţie de forma clinică de boală şi etiologie. Dieta este fără restricţii majore atât în perioada acută a bolii, cât şi în convalescenţă (3-6 luni). Se vor evita alimentele greu digerabile (carnea de porc, raţa, gâsca, viscerele, brânzeturile fermentate, mezelurile, alunele, nucile etc.), condimentele, alimentele prăjite, sosurile, băuturile alcoolice.

Tratamentul medicamentos constă din administrarea de vitamine per os.

În formele colestatice: drenaj biliar pe sondă duodenală, corticoterapie de scurtă durată (5-7 zile).

Administrarea de interferon alfa în faza acută sau în convalescenţa hepatitelor B şi C favorizează debarasarea de virus şi scade incidenţa portajului cronic de virus (studii în curs de evaluare).

În formele severe cu posibilă evoluţie spre insuficienţa hepatică acută:

– corticoterapie, hidrocortizon-hemisuccinat (HHC) 10-15 mg/kg corp/zi, administrat cât mai precoce, în momentul apariţiei primelor semne clinice de agravare sau al scăderii protrombinei sub 60%;

– perfuzii cu glucoză 10% (aport energetic şi combaterea hipoglicemiei);

– combaterea sângerărilor cu venostat, adrenostazin şi fitomenadion (efect terapeutic minim).

În hepatita fulminantă, acelaşi tratament ca în formele severe, la care se adaugă:

– antibiotice active pe flora intestinală (neomicină, colimicină, ampicilină);

– administrarea de sânge integral sau plasmă proaspătă (de maximum 24 ore);

– manitol 20%, 1 g/kg corp/zi, pentru combaterea edemului cerebral, alături de HHC, care poate fi înlocuit în aceste cazuri cu dexametazon;

– transplantul hepatic este indicat la bolnavii cu concentraţia de protrombină sub 10% aflaţi în stadiul de precomă. Dacă au depăşit cu bine intervenţia chirurgicală, supravieţuirea este de 60-75% după 1 an şi de 40-60% după 5 ani.

Prognostic. Este mai favorabil la bolnavii cu hepatite A şi B şi mai rezervat la cei cu hepatită C.

Profilaxie:

– *Hepatitele cu transmitere fecal-orală: profilaxia nespecifică* constă în depistarea şi izolarea în spital a bolnavilor, supravegherea clinică a contacţilor, respectarea regulilor de igienă alimentară.

Profilaxia specifică pasivă cu gamaglobuline standard, 0,2 ml/kg corp, are indicaţii restrânse (contact infectant în familie sau colectivitate închisă). Trebuie efectuată imediat după contact. Asigură o protecţie de maxim 60-75%. Ig specifice anti-VHA asigură o protecţie de 90%, dar sunt foarte scumpe.

Profilaxia specifică activă, cu vaccin antihepatitic A este recomandată persoanelor expuse riscului de infecţie (călătorie în ţări cu endemie ridicată, copii din colectivităţi).

– *Hepatitele cu transmitere parenterală: profilaxia nespecifică* constă din izolarea bolnavilor şi supravegherea contacţilor din familie. Evitarea transfuziilor de sânge şi restrângerea pe cât posibil a tratamentelor injectabile. În familiile şi colectivităţile în care există purtători de AgHBs, vesela, periuţa de dinţi, obiectele tăioase (foarfece etc.) să nu se folosească în comun.

Este necesară educaţia populaţiei privind riscul de hepatită în tatuaje, manichiură, tuns, perforaţii pentru cercei etc., dacă se folosesc instrumente nesterilizate.

Pentru hepatita B există posibilitatea imunizării pasive (gamaglobuline specifice hiperimune, cele standard nu sunt eficace) şi active (vaccinare).

Conform programului Ministerului Sănătăţii, în prezent vaccinarea este obligatorie pentru toţi nounăscuţii şi facultativă pentru restul copiilor.

Nou-născuţii proveniţi din mame sănătoase primesc câte o doză de vaccin la naştere, peste 1 lună şi peste 6 luni. Nou-născuţii proveniţi din mame purtătoare de AgHBs sau cu hepatită B primesc vaccinul la naştere, peste 1 lună şi peste 2 luni şi, eventual, gamaglobuline specifice, hiperimune, anti-HBs cu 1 zi înainte de prima şi a doua doză de vaccin.

Poliomielita

Poliomielita (paralizia infantilă, boala Heine-Medin) este o boală infecţioasă, contagioasă, produsă de virusurile poliomielitice şi caracterizată clinic prin paralizii flasce.

Etiologie. Virusurile poliomielitice fac parte din familia Picornaviridae, genul Enterovirus. Există 3 tipuri de virusuri poliomielitice, distincte antigenic, tipul 1 (Brunhilde), responsabil de marile epidemii, tipul 2 (Lansing), care nu produce epidemii, determină mai ales infecţii subclinice, şi tipul 3 (Leon), care produce rar epidemii. Virusurile poliomielitice sunt printre cele mai rezistente virusuri cunoscute, ceea ce le asigură o lungă supravieţuire în mediul extern. Rămân în viaţă mai multe luni în apele de canal şi în cele naturale. Clorinarea apei le distruge.

Epidemiologie. Poliomielita apare excepţional în ţările cu nivel ridicat de viaţă unde vaccinarea antipoliomielitică s-a generalizat (inclusiv România). Rămâne încă o boala relativ frecventă la copilul mic, în ţările în curs de dezvoltare, unde cazurile apar sporadic sau în mici epidemii. În România se înregistrează anual câteva cazuri (5 în 1998) produse în principal de virusul vaccinal. Cazurile de poliomielită care apar la populaţia vaccinată pot să fie produse de virusul sălbatic (rar) la persoane rămase nevaccinate sau de virusul vaccinal (cel mai frecvent) la persoane vaccinate (cu virus atenuat) sau la contacţii acestora. Riscul este de 1 caz la 1 milion de vaccinaţi şi de 1 caz la 5,5 milioane de contacţi.

Rezervorul de infecţie este strict uman: bolnavii cu manifestări clinice sau cu infecţii inaparente (în special). Virusul se găseşte în orofaringe (câteva zile) şi în intestin (câteva săptămâni). Virusul vaccinal atenuat, eliminat prin fecale, poate recupera în mediul exterior o parte din puterea sa patogenă şi să contamineze subiecţii receptivi.

Transmiterea este în principal fecal-orală (1g de materii fecale conţine 1 milion doze infectante) şi mai puţin aerogenă. Transmiterea se face prin contact direct sau indirect prin obiecte şi alimente con-

taminate. 95-98% din infecţii evoluează subclinic (inaparent).

Receptivitatea este generală.

Imunitatea este specifică de tip şi de lungă durată.

Patogenie. Poarta de intrare este orofaringele şi tractul intestinal. Virusul se multiplică în celulele epiteliale şi ţesutul limfatic de la acest nivel. Apar anticorpii care protejează organismul de invazia virală. Rareori virusul depăşeşte bariera digestivă determinând o scurtă viremie. De aici el poate invada sistemul nervos central (1-2% din cazuri).

Pătrunderea şi multiplicarea virusului în neuronii motori spinali şi corticali depind de patogenitatea tulpinii de virus şi de capacitatea de apărare a gazdei (eforturile fizice, stresul, traumatismele etc. scad această capacitate).

Anatomie patologică. Leziunile din nevrax domină în coarnele anterioare ale măduvei spinării, dar pot fi prezente şi în trunchiul cerebral, talamus, scoarţa cerebrală. Este afectată doar substanţa cenuşie, de unde şi denumirea de poliomielită. Histologic există distrugeri neuronale şi o inflamaţie difuză (hiperemie, edem, infiltraţii celulare).

Clinică. *Incubaţia* durează 3-40 zile.

În evoluţia bolii se disting mai multe perioade: prodromală, de latenţă, boala majoră, retrocedarea paraliziilor, constituirea sechelelor:

a) Perioada prodromală (boala minoră) are o durată de 1-5 zile, corespunde viremiei şi se manifestă prin: febră, catar respirator superior şi/sau tulburări digestive (anorexie, greţuri, vărsături, diaree, dureri abdominale), la care se pot adăuga manifestări nervoase minime (iritabilitate, insomnie, somnolenţă, cefalee). În 5-10% din cazuri, mai ales la copiii mari, această perioadă lipseşte, boala debutând direct cu paralizii.

În cele mai multe cazuri (95-98%) evoluţia clinică a bolii se opreşte în acest stadiu (formele abortive de poliomielită).

b) Perioada de latenţă, cu o durată de 2-4 zile. Simptomatologia diminuează până la dispariţie.

c) Perioada de boală majoră (2-5% din cazuri). Corespunde stadiului de invazie a sistemului nervos central de către virus. Parcurge 2 etape, preparalitică şi paralitică.

– *Etapa preparalitică* durează câteva ore, 5 zile, rar mai mult. După perioada de latenţă boala reîncepe brusc, cu febră înaltă (39-40°C) şi o simptomatologie nervoasă care are în prim plan durerile şi hipotoniile musculare: cefalee, iritabilitate, dureri musculare (în special la membrele inferioare şi musculatura spatelui), parestezii, hiperestezie cutanată, contracţii musculare fasciculare şi o hipotonie segmentară a musculaturii. Hipotonia muşchilor cefei şi a jgheaburilor vertebrale determină, la sugari şi copiii mici, „inerţia" cefei şi imposibilitatea poziţiei în şezut, iar la copiii mari imposibilitatea menţinerii în picioare. Un sindrom meningian este deseori prezent.

– *Etapa paralitică*: paraliziile se instalează brusc („paralizia de dimineaţă"). Debutează întotdeauna la rădăcina membrelor. Sunt flasce, asimetrice şi inegale. Mişcările active sunt imposibile, iar reflexele osteotendinoase diminuate până la abolire. Muşchii anatagonişti de la nivelul membrului afectat sunt respectaţi (paralizia cuprinde sau muşchi flexori sau muşchi extensori). Paraliziile se extind în zilele următoare apariţiei, timp de 10-14 zile, coborând distal de-a lungul membrului afectat sau afectând şi alte regiuni anatomice. La sugar unele paralizii pot rămâne iniţial neobservate.

Muşchii antagonişti celor paralizaţi pot prezenta spasme musculare. Uneori apare şi o incoordonare psihomotorie sau execuţii paradoxale de mişcări (invers faţă de cele comandate), sinchinezii şi substituţii musculare.

Tulburările neurovegetative sunt prezente şi bine exprimate: transpiraţii, tulburări vasomotorii, extremităţi reci etc.

Conştienţa este păstrată, cu excepţia cazurilor în care este afectat encefalul.

d) Perioada de retrocedare a paraliziilor şi de recuperare începe după 10-14 zile de la debutul bolii majore şi poate dura până la 2-3 ani.

e) Perioada de sechele: 10-15% dintre bolnavii cu poliomielită rămân cu sechele severe, invalidante: paralizii definitive, atrofii musculare, deformaţii (picior varus ecvin, picior valgus, picior plat, picior balant, deformaţii ale coloanei vertebrale etc.).

Forme clinice. Se descriu:

– *Forme neparalitice:* forma abortivă (prezintă simptomatologia bolii minore), forma meningiană (meningita acută cu lichid clar).

– *Forme paralitice:* forma spinală-cervicală (cu afectarea muşchilor gâtului, membrelor şi muşchilor respiratori), toracică (cu afectarea parţială a muşchilor respiratori) şi lombară. Este forma cea mai frecventă (peste 70%).

– *Forma bulbară* (5-25%), cu afectarea nervilor cranieni anteriori sau posteriori şi a centrilor vitali (respirator şi circulator).

– *Forma encefalitică*, asemănătoare unei encefalite acute.

Forme clinice după vârstă: la sugar poliomielita evoluează de obicei sever, cu afectarea întregului nevrax şi letalitate mare. Bolnavii rămaşi în viaţă prezintă sechele importante. La adolescenţi debutul este adesea atipic, cu absenţa perioadei prodromale, cu o perioadă preparalitică mai lungă, dominată de sindroamele algic şi meningian. Formele uşoare sunt numeroase.

Complicaţii. *Insuficienţa respiratorie acută* se poate produce prin paralizia muşchilor respiratori (intercostali, diafragm, abdominali), afectarea centrilor bulbari (cu tulburări ale ritmului respirator şi tulburări de deglutiţie) sau prin încărcare bronhopulmonară cu secreţii (datorită tulburărilor de deglutiţie, tusei ineficiente şi hipersecreţiei bronşice). Cele trei mecanisme se intrică deseori.

Miocardita şi miocardopericardita, uneori severe, apar în 10-20% din cazuri. *Suprainfecţiile bacteriene*, în special pulmonare, dar şi urinare, cutanate, sunt produse deseori de germeni de spital.

Diagnostic. Suspiciunea clinică se bazează pe datele epidemiologice (focar, contact, lipsa vaccinării), anamnestice (vaccinare recentă) şi clinice (prezenţa paraliziilor şi caracterele lor).

Investigaţiile de laborator confirmă (sau infirmă) diagnosticul clinic: izolarea virusului (exsudat faringian, fecale, LCR) şi reacţii serologice (creşterea în dinamică a titrului de anticorpi specifici de minim 4 ori).

Diagnostic diferenţial: formele abortive se vor distinge de enterocolitele acute şi infecţiile acute de căi aeriene superioare, de alte etiologii.

Formele meningiene se vor deosebi de meningitele cu lichid clar de alte etiologii.

Formele spinale vor fi diferenţiate de neurovirozele paralitice produse de v. Coxsackie, ECHO, enterovirusul 71, poliradiculonevrita ascendentă, polinevrite şi nevrite infecţioase sau toxice, mielita acută transversă (traumatică, infecţioasă, toxică), paralizii isterice, miopatii, impotenţe funcţionale determinate de durere (traumatism, reumatism articular acut, artrită septică, osteomielită).

La sugari, poliomielita trebuie diferenţiată de atonia musculară congenitală, pseudoparalizia sifilitică (boala Parrot), atrofia musculară Werdnig-Hoffmann (amiotrofia spinală infantilă), paraliziile cerebrale infantile, paraliziile traumatice din timpul naşterii.

Forma bulbară trebuie diferenţiată de difterie şi botulism.

Forma encefalitică va fi distinsă de alte encefalite acute virale.

Prognostic. Vindecarea este completă în 50-55% din cazuri şi cu sechele în 35-40% din cazuri (25% sunt sechele uşoare şi 10-15% sechele severe). Decesele survin în 5% din cazuri (15-30% la sugari, 2-5% la copii).

Tratament. Repausul absolut la pat se indică timp de cel puţin 10-14 zile din momentul apariţiei paraliziilor.

Se recomandă medicaţie simptomatică pentru calmarea durerilor şi anxietăţii şi împachetări calde (metode Kenny), de 3-4 ori/zi timp de mai multe săptămâni, supravegherea funcţiilor vitale (în primul rând respiratorie) şi susţinerea sau protezarea lor când acest lucru se impune (insuficienţa respiratorie acută).

Profilaxie. Vaccinarea întregii populaţii reprezintă măsura cea mai sigură de profilaxie personală şi colectivă. Se foloseşte vaccinul trivalent cu virus viu atenuat de uz oral. Determină o imunitate de lungă durată (posibil toată viaţa) la 95% dintre persoane. Vaccinarea primară se efectuează începând cu vârsta de 6 săptămâni, cu 2 doze administrate la un interval de 6-8 săptămâni. Revaccinarea I se efectuează după 6-12 luni, iar revaccinarea II la vârsta de 9 ani (clasa a III-a). Un rapel vaccinal se recomandă tuturor persoanelor care fac o călătorie în zonele în care boala este încă endemică.

Profilaxia cu gamaglobuline standard este eficace dacă se administrează în primele 2-3 zile de la contactul infectant, în cantitate de 0,3 ml/kg corp.

Bolnavii cu poliomielită se internează obligatoriu în spital, timp de 6 săptămâni.

Meningite cu lichid clar

Meningitele cu lichid clar sunt meningitele care pe toată durata evoluţiei lor prezintă un lichid cefalorahidian clar, cu o celularitate formată în majoritate sau în totalitate din limfomonocite. Etiologia este foarte variată: virusuri, bacterii, chlamydii, mycoplasme, rickettsii, fungi şi paraziţi.

• **Meningite cu lichid clar de etiologie virală.** Reprezintă grupul cel mai numeros. Sunt cunoscute

şi sub alte denumiri: meningita limfocitară benignă, meningita seroasă acută, meningita acută aseptică etc.

Etiologie. Virusurile care determină aceste meningite sunt numeroase: enterovirusuri (v. Coxsackie A şi B, v. ECHO, v. poliomielitice), arbovirusuri (v. encefalitei de căpuşe, v. West-Nile etc.), herpesvirusuri (v. herpes simplex 1 şi 2, v. varicelo-zosterian, v. citomegalic, v. Epstein-Barr), retrovirusuri (HIV), paramixovirusuri (v. urlian, v. rujeolic, v. paragripale), arenavirusuri (v. coriomeningitei limfocitare), ortomixovirusuri (v. gripale), adenovirusuri (diferite serotipuri), togavirusuri (v. rubeolic).

Frecvenţa cu care sunt implicate în producerea bolii este diferită. Cel mai frecvent sunt implicate enterovirusurile, arbovirusurile, virusul herpes simplex. Ele sunt urmate de virusul coriomeningitei limfocitare şi mai rar, de celelalte virusuri.

Epidemiologie. Aspectele epidemiologice sunt diferite în funcţie de virusul implicat în etiologie. Meningitele enterovirale şi cu arbovirusuri sunt mai numeroase vara şi toamna, datorită modului de transmitere (digestiv pentru enterovirusuri, prin vectori – ţânţari, căpuşe, pentru arbovirusuri). Meningita urliană este mai frecventă iarna şi primavara, iar coriomeningita limfocitară în sezonul rece şi în special în regiunile rurale, în legatură cu răspândirea virusului printre şoarecii de casă, câini şi porci. Enterovirusurile reprezintă etiologia dominantă în cadrul meningitelor cu lichid clar (până la 90%). Dintre enterovirusuri, pe primul loc se situează v. Coxsackie B (1-6) şi ECHO (1-4, 6, 9, 11-25, 30, 31) şi mai rar Coxsackie A.

Îmbolnăvirile se manifestă sporadic sau sub forma unor izbucniri epidemice, cu zeci sau sute de cazuri, care apar în special în colectivităţi de copii şi adolescenţi (grădiniţe, şcoli, internate etc.).

Patogenie. *Poarta de intrare* este variată: faringiană şi intestinală (enterovirusuri), nazofaringiană (v. urlian, v. Armstrong, v. herps simplex etc.), cutanată, prin înţepături de artropode infectate (arbovirusuri). Virusurile se multiplică iniţial la poarta de intrare (faringe, intestin, endoteliul vascular). De aici se produce o viremie urmată de localizarea virusurilor în diferite organe şi/sau la nivelul meningelui. Uneori este afectat şi encefalul, cu dezvoltarea unei meningoencefalite.

Afectarea meningelui poate fi primară (arbovirusuri, v. coriomeningitei limfocitare etc.) sau secundară, în cadrul unei boli (v. rujeolei, v. varicelei etc.).

Clinică. *Incubaţia* are o durată variabilă, de la câteva zile la 2-3 săptămâni, în funcţie de etiologie.

Debutul este de obicei brusc, cu febră, cefalee, vărsături spontane. Semnele de iritaţie meningiană (redoarea cefei, Kernig, Brudzinski) sunt moderate sau discrete. Uneori pot lipsi. Diagnosticul de meningită este sugerat în aceste cazuri de prezenţa cefaleei şi a vărsăturilor apărute în context febril. Febra este înaltă (39-40°C) sau moderată, durează câteva zile, cel mult 7-10 zile şi are uneori caracter bifazic. Cefaleea are ca aspect tipic localizarea frontală sau retroorbitală. Este însoţită deseori de fotofobie şi dureri la mişcarea globilor oculari.

Afectarea encefalului (meningoencefalita) se exprimă clinic, în funcţie de gradul afectării, prin somnolenţă, confuzie, obnubilare, comă şi/sau pareze de nervi cranieni.

Afectarea măduvei spinării (meningomielita) determină apariţia de paralizii periferice.

În funcţie de etiologie, tabloul clinic poate prezenta unele particularităţi:

– meningita cu v. Coxsackie: la manifestările clinice de meningită se asociază uneori mialgii intense sau, mai rar, pleurodinie;

– meningita cu v. ECHO: la tabloul clinic se asociază relativ frecvent erupţii rujeoliforme sau rubeoliforme. LCR este uneori opalin prin numărul crescut de elemente (1 000-3 000/mm^3);

– meningita produsă de enterovirusuri afectează cu precădere copiii sub 10 ani, iar dintre aceştia frecvent pe cei sub 1 an. O mare parte din cazuri evoluează frust. Deseori boala debutează sau prezintă, în perioada de stare, manifestări digestive (diaree) sau de căi respiratorii superioare (rinoree apoasă, hiperemie faringiană). Evoluţia este rapid favorabilă în cele mai multe cazuri. Uneori evoluţia clinică, dar mai ales a LCR, este trenantă (săptămâni);

– coriomeningita limfocitară: debutul este de tip pseudogripal, cu febră, curbatură, stare de rău. Simptomatologia precedă cu câteva zile apariţia semnelor meningiene. Se pot asocia microadenopatii şi un exantem eritematos;

– meningita herpetică se manifestă ca o meningoencefalită severă, cu simptomatologie neurologică de focar şi evoluţie adesea letală.

Evoluţie. În lipsa afectării encefalice, este favorabilă. Febra şi semnele meningiene dispar într-un interval de 4-5 zile până la 2 săptămâni. LCR se normalizează totdeauna mai târziu decât simptomatolo-

gia clinică. Unele tulburări minore pot persista mai multe săptămâni după vindecarea clinică: oboseală, iritabilitate, dificultăţi de concentrare, emotivitate crescută, mialgii şi mai rar cefalee sau parestezii.

Complicaţii. La un număr mic de bolnavi pot apărea complicaţii neuropsihice: hipertensiune intracraniană, arahnoidită, epilepsie, tulburări de comportament etc.

Diagnostic. Suspectat pe date epidemiologice şi clinice, diagnosticul este confirmat prin examenele de laborator.

LCR este clar, reacţia Pandy negativă sau slab pozitivă, numărul de elemente (sute, rar 1000-2000/mm^3) în majoritate sau totalitate limfomonocite polimorfe. Examenul biochimic al LCR evidenţiază o albuminorahie normală sau uşor crescută (rar peste 1 g/l), glicorahie şi clororurorahie normale.

Cercetările virusologice (culturi virale din exsudatul faringian, LCR şi sânge) şi cercetarea anticorpilor specifici, de tip IgM în sânge şi LCR contribuie la precizarea etiologiei.

• **Meningite cu lichid clar de etiologie bacteriană.** În acest grup sunt cuprinse meningita tuberculoasă (care se situează pe prim plan ca frecvenţă şi gravitate), meningita leptospirotică, bruceloasă şi meningita produsă de Borrelia burgdorferi.

Meningita tuberculoasă (meningoencefalita tuberculoasă) este produsă de M. tuberculosis, care determină o inflamaţie acută a meningelui, straturilor cerebrale superficiale şi plexurilor coroide (vezi şi subcapitolul „Tuberculoza copilului").

Epidemiologie. Endemia tuberculoasă din România situează ţara noastră pe primul loc din Europa, cu o morbiditate generală de aproximativ 100‰ooo locuitori, iar la copii (0-14 ani) de aproximativ 25‰ooo. În acest context, meningita tuberculoasă este prezentă cu o frecvenţă deloc neglijabilă la toate grupele de vârstă şi la toate categoriile sociale, predominând la cele defavorizate socioeconomic. Apare mai frecvent la începutul primăverii.

Patogenie. Prezenţa bacilului Koch la nivelul meningelui şi encefalului este urmarea diseminării hematogene din cursul tuberculozei primare (cel mai frecvent) sau din faza terminală a ftiziei. Diseminarea se produce imediat după primo-infecţie, de obicei în perioada de constituire a complexului primar. Când se produce mai târziu, are ca punct de plecare leziuni tuberculoase pulmonare sau extrapulmonare. Diseminarea este favorizată de bolile infecţioase anergizante (rujeola, tusea convulsivă, infecţia cu HIV etc.) şi de condiţiile precare socioeconomice (subalimentaţie, surmenaj etc.).

Anatomie patologică. Leziunile, de tip granulomatos, sunt localizate mai ales la baza encefalului. Este prezent şi un exsudat fibrinos, uneori foarte abundent, sub forma unor adevărate plăci de fibrină.

Clinică. Există de obicei o *perioadă prodromală*, cu o durată variind de la câteva zile la mai multe săptămâni, dominată de unele semne minore de „impregnare" bacilară: astenie, subfebrilitate, apetit redus, transpiraţii nocturne, scădere ponderală. Treptat apar cefaleea şi vărsăturile, care au o evoluţie lent progresivă, devenind din ce în ce mai pronunţate.

Perioada de stare începe odată cu conturarea netă a sindromului meningian: cefalee, vărsături, fotofobie, redoarea cefei. Cefaleea este intensă, vărsăturile frecvente, în jet, redoarea de ceafă importantă (ceafă de „lemn"), febra înaltă. Apar semnele de afectare a encefalului, somnolenţă, torpoare, obunbilare, uneori agitaţie psihomotorie. Caracteristic pentru meningita tuberculoasă este prezenţa paraliziilor de nervi cranieni (strabism, diplopie, pareză facială) şi a tulburărilor sfincteriene („glob vezical"). Constituirea lor reprezintă un element important în orientarea diagnosticului clinic către meningita tuberculoasă. La sugar şi copilul mic simptomatologia este mai puţin caracteristică, ceea ce îngreunează deseori diagnosticul.

În lipsa tratamentului, după aproximativ 10 zile de la constituirea sindromului meningian se instalează coma, iar în a 21-a zi survine decesul.

Diagnostic. Se bazează pe datele epidemiologice, clinice şi de laborator.

– Epidemiologic: contact de tuberculoză, în familie sau colectivitate şi/sau antecedente personale de tuberculoză.

– Clinic: semne de „impregnare" bacilară, concomitentă unei tuberculoze cu altă localizare (pulmonară, ganglionară etc.), prezenţa unui sindrom meningian intens şi a paraliziilor de nervi cranieni, existenţa, la examenul fundului de ochi, a tuberculilor specifici coroidieni, hiperergie tuberculinică.

– Laborator: LCR clar sau xantocrom, reacţia Pandy intens pozitivă, celularitatea uşor crescută (200-400 elemente/mm^3), în formulă predominând limfocitele (90-95% limfocite, 5-10% polinucleare), dintre care majoritatea sunt limfocite mici. Biochimic,

proteinorahia este mult crescută, glicorahia şi clorurorahia scăzute. Prezenţa vălului (în LCR păstrat 24 ore la frigider apare un văl fin ca o pânză de păianjen) este un argument important pentru etiologia tuberculoasă a meningitei. Pe frotiurile efectuate din sediment sau văl şi colorate Ziehl-Nielsen se pot evidenţia bacili acidoalcoolo-rezistenţi. Culturile din LCR efectuate pe medii speciale se pozitivează în decurs de câteva săptămâni.

Tratament. *Tratamenul etiologic* trebuie aplicat cât mai precoce. Administrat în primele 10 zile determină vindecarea bolii. Dacă este aplicat mai târziu vindecarea se face cu sechele (uneori importante) sau este ineficient, bolnavul decedând.

Se administrează 2 luni de zile, zilnic, 4 tuberculostatice: izoniazidă (HIN) 5 mg/kg corp/zi, rifampicină 10 mg/kg corp/zi, etambutol 25 mg/kg corp/zi şi pirazinamidă 30 mg/kg corp/zi. Se continuă apoi 4 luni, zilnic, cu biterapie, izoniazidă şi rifampicină. Corticoterapia, în doze uzuale, timp de 2-3 săptămâni, este utilă în prevenirea complicaţiilor locale (arahnoidită, cloazonări).

• **Meningite fungice.** Sunt rare. Doi fungi sunt mai frecvent implicaţi, în zona noastră geografică: Candida albicans şi Cryptococcus neoformans.

Meningita survine de obicei la copiii cu imunodepresie severă (limfoame, leucemii, SIDA), dar şi la nou-născuţi şi sugari.

Epidemiologie. Candida albicans este un saprofit al cavităţii bucale, tubului digestiv şi mai rar al tractului genital. Cryptococcus neoformans este prezent în mod obişnuit pe sol, mai ales în solurile bogate în excremente de păsări.

Patogenie. Elementul esenţial în producerea meningitei este depresia imună, fungii fiind prin excelenţă condiţionat patogeni. *Poarta de intrare* este reprezentată de mucoase (faringiană, digestivă sau genitală) şi tegumente, pentru Candida albicans, plămânul şi tegumentele, pentru Cryptococcus neoformans. Datorită lipsei de apărare a organismelor cu imunitatea redusă (prin boală sau vârstă), fungii capătă valenţe invazive. Pătrund în sânge (fungemie) şi sunt diseminaţi în diferite organe şi ţesuturi, inclusiv SNC, pentru care Cryptococcus neoformans are un tropism special.

Clinică. Boala evoluează în prima fază, timp de mai multe luni, fără manifestări clinice sau cu o simptomatologie minimă, puţin pronunţată. Treptat se constituie un tablou clinic cu cefalee, modificări ale stării generale şi ale comportamentului. Apare progresiv un sindrom meningian însoţit uneori de paralizii de nervi cranieni. Sindromul de hipertensiune intracraniană este deseori prezent. Formele acute sunt rare.

Diagnostic. Se bazează pe examenul LCR care este clar, cu reacţia Pandy intens pozitivă. Numărul de elemente este de la câteva zeci la câteva sute, în majoritate sau totalitate mononucleare polimorfe. Albuminorahia este crescută, iar glicorahia normală sau uşor scăzută. La bolnavii cu SIDA, lichidul cefalorahidian poate avea un număr normal de elemente şi biochimia nemodificată. Examenul LCR cu tuş de China evidenţiază prezenţa fungilor. Culturile efectuate pe medii speciale (Sabouraud) sunt pozitive.

Tratament. Este de lungă durată, minim 6 săptămâni. Se continuă cu un tratament profilactic pe toată durata imunodepresiei. Medicamentele indicate sunt, în ordinea eficienţei, amfotericina B 0,5 mg/kg corp/zi, fluconazolul 6-10 mg/kg corp/zi, 5-fluorocitozina 150 mg/kg corp/zi.

Encefalite acute virale

Encefalitele acute virale sunt inflamaţii ale encefalului produse de virusuri cu tropism pentru sistemul nervos central. Clinic, se manifestă prin modificarea stării de constienţă şi/sau paralizii de nervi cranieni. Concomitent cu encefalul poate fi afectat şi meningele (meningoencefalita) sau măduva spinării (encefalomielita). Afectarea encefalului se produce în totalitate (panencefalita) sau este limitată la anumite structuri, precum substanţa albă (leucoencefalita), substanţa cenuşie (polioencefalita) sau porţiuni din encefal, trunchiul cerebral (encefalita de trunchi), cerebelul (cerebelita) etc.

După modul de apariţie şi contextul clinic în care se manifestă, encefalitele pot fi primare sau primitive (encefalita reprezintă unica manifestare a infecţiei) şi secundare (encefalita apare în cursul unei boli infecţioase).

După mecanismul patogenic de producere, pot fi infecţioase şi postinfecţioase. În encefalitele infecţioase virusul se multiplică la nivelul neuronilor şi celulelor gliale, pe care le lezează. În cele postinfecţioase virusul nu produce în mod direct leziuni, acestea fiind urmarea unei reacţii imune locale, apărută la distanţă în timp faţă de infecţia iniţială.

• **Encefalite acute virale primare.** Sunt produse în principal de arbovirusuri, enterovirusuri, v. herpes simplex tip 1 (v. herpes simplex tip II la nou-născut) şi mai rar de adenovirusuri, v. coriomeningitei limfocitare, v. citomegalic etc.

– **Encefalita cu arbovirusuri.** Pe teritoriul ţării noastre au fost descrise encefalite produse mai ales de virusul encefalitei de căpuşe (encefalita Europei Centrale), virusul encefalitei de taiga (encefalita rusă de primăvară-vară sau de taiga), virusul West-Nile (encefalita de West-Nile).

Rezervorul de virus este reprezentat de animale (sălbatice, domestice şi păsări). Transmiterea la om se face prin intermediul căpuşelor (encefalita Europei Centrale, encefalita rusă) sau ţânţari (encefalita West-Nile). Cele mai multe infecţii evoluează inaparent (la copii 1 caz manifest clinic la cel puţin 50 infecţii subclinice). Îmbolnăvirile se produc de obicei vara (în legătură cu ciclul biologic al vectorilor). De la poarta de intrare cutanată virusul ajunge în celulele sistemului reticuloendotelial, unde se multiplică. Au loc viremia şi invadarea sistemului nervos central, cu multiplicarea virusului la acest nivel, urmată de distrugerea celulelor nervoase şi leziuni de tip inflamator (edem, infiltrate celulare, microhemoragii etc.).

Clinică. *Incubaţia* durează 2-21 zile. *Debutul* este, de obicei, brusc, cu febră înaltă, cefalee, vărsături, mialgii, vertij, alterarea stării generale.

În *perioada de stare,* la această simptomatologie care persistă şi se accentuează, se adaugă manifestările produse de afectarea encefalului: agitaţie psihomotorie sau somnolenţă, apoi obnubilare, dezorientare, tulburări de vorbire, delir, stupoare, comă. Pot apărea convulsii şi manifestări neurologice de tip paretic, piramidal, extrapiramidal (rigiditate, tremurături), cerebelos, de trunchi („decerebrare"). Durata bolii este de la 10-14 zile până la mai multe săptămâni. 10-20% dintre bolnavi decedează. Restul evoluează spre vindecare completă sau cu sechele neuropsihice (30%): instabilitate emotivă, tulburări de comportament, retard intelectual, tremor, rigiditate, paralizii spastice, epilepsie, atrofii musculare.

– **Encefalita cu enterovirusuri** (v. Coxsackie, v. ECHO şi alte enterovirusuri). Encefalita cu virusuri Coxsackie apare mai ales la nou-născuţi şi la sugarii mici. Se manifestă sub diferite forme, paralizii izolate de nervi cranieni, convulsii generalizate, agitaţie psihomotorie cu mişcări coreiforme, hipertonie generalizată, tulburări ale conştienţei de diferite grade, până la comă.

Encefalita cu virusuri ECHO se manifestă frecvent prin mişcări coreiforme asociate cu paralizii faciale sau cu comă. Mai pot fi prezente ataxia, convulsiile, contracturi de tip extrapiramidal, exanteme.

Encefalita cu enterovirusurile 68, 69, 70 şi în special 71 se manifestă şi evoluează frecvent ca o encefalită severă, bulbopontină, deseori letală.

– **Encefalita cu v. herpes simplex.** Este o encefalită gravă, letală în majoritatea cazurilor. Se manifestă diferit în funcţie de vârstă. La nou-născuţi şi sugari encefalita herpetică apare în cadrul unei infecţii generalizate, cu afectare pluriviscerală. Infecţia se poate produce în timpul naşterii, dacă mama prezintă un herpes genital, sau după naştere, de la un herpes cutanat sau bucal al mamei sau persoanelor din anturaj.

Clinică. Sugarul prezintă manifestări encefalitice pronunţate (convulsii, hipertonie a extremităţilor, rigiditate de decerebrare, comă), la care se adaugă febră înaltă, hepatomegalie şi uneori splenomegalie. Boala evoluează letal în aproape toate cazurile. Rarele cazuri de supravieţuire rămân cu sechele importante.

La copil şi în special la copilul mare afectarea viscerală este rară şi mai puţin gravă. Debutul este progresiv, pe parcursul mai multor zile, cu crize convulsive, care devin din ce în ce mai frecvente şi mai intense. Manifestările encefalitice domină tabloul clinic. Sunt severe şi au deseori o simptomatologie de focar, simulând un proces expansiv intracranian. Evoluţia este nefavorabilă în majoritatea cazurilor (peste 50%). Atât la sugar, cât şi la copil leziunile herpetice cutaneomucoase lipsesc cel mai adesea.

• **Encefalite acute virale secundare.** Apar în cursul evoluţiei unor boli infecţioase, precum: oreionul, rujeola, varicela, rubeola, mononucleoza infecţioasă, infecţia cu HIV, gripa, rabia etc.

După momentul apariţiei encefalitei în cadrul bolii, deosebim encefalite secundare cu apariţie precoce (encefalita intrainfecţioasă sau parainfecţioasă) şi encefalite secundare cu apariţie tardivă (encefalita postinfecţioasă).

Mecanismul lor de producere este diferit.

Encefalitele secundare precoce au o patogeneză asemănătoare celei din encefalitele primare. Virusul invadează sistemul nervos central, producând distrugerea celulelor nervoase şi leziuni de tip inflamator (edem, infiltraţii celulare, hemoragii).

Encefalitele tardive (postinfecţioase) au o patogeneză care implică sistemul imun al organismului. Are loc o reacţie alergică violentă, la nivelul nevraxului, între antigenul viral, asociat cu material lipidic derivat din celulele nervoase ale gazdei, şi anticorpii care apar către sfârşitul perioadei acute a bolii (sfârşitul perioadei eruptive în cazul bolilor infecţioase eruptive). Histopatologic, se evidenţiază o demielinizare perivasculară la care se asociază dilatări vasculare, hemoragii, infiltraţie inflamatorie perivasculară cu limfocite şi plasmocite.

Există şi forme mixte de encefalită secundară în care lezarea structurilor nervoase se face atât direct (acţiunea directă a virusului), cât şi indirect (prin mecanism alergic).

Prezentarea clinică a acestor encefalite s-a făcut în cadrul bolilor în care ele se manifestă (rujeola, rubeola etc.).

Diagnosticul encefalitelor acute virale. Suspiciunea de encefalită se ridică pe baza datelor epidemiologice (focar epidemic, contact infectant etc.), anamnestice şi clinice caracteristice. Investigaţiile paraclinice, precum EEG (modificări tipice ale traseului) şi tomografia computerizată (prezenţa edemului cerebral), pot aduce date suplimentare. Puncţia lombară evidenţiază un lichid cefalorahidian clar, nemodificat sau cu unele modificări, de la o simplă reacţie meningiană până la modificări asemănătoare celor din meningita limfocitară.

Cercetările virusologice (culturi virale din exsudatul faringian, LCR, fecale) şi cercetarea anticorpilor specifici (de tip IgM sau totali în dinamică), în sânge şi LCR, contribuie la precizarea etiologiei. Dacă encefalita apare în cursul evoluţiei unei boli precum rujeola, varicela, mononucleoza infecţioasă etc., etiologia este sugerată de contextul clinic.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu diferite encefalopatii: metabolice (hepatică, diabetică, uremică etc.), toxice (etanol, medicamente, insecticide, oxid de carbon etc.), prin agenţi fizici (insolaţie), traumatică, din cursul unei boli infecţioase acute virale sau bacteriene (gripă, pneumonii, septicemii etc.), cu sindromul Reye, hidrocefalia, encefalopatiile cronice infantile, procesele expansive intracraniene, unele boli neuropsihice (isteria, schizofrenia, epilepsia etc.).

Prognostic. Encefalitele primare au o letalitate mare, 20-25% şi chiar mai mare în unele etiologii (herpetică). La sugari decesele sunt mai numeroase. Supravieţuitorii rămân, în 30% din cazuri, cu sechele neuropsihice importante.

În encefalitele postinfecţioase letalitatea este mai mică, sechelele mai puţine şi de gravitate mai redusă.

Tratament. Este în primul rând patogenic şi de susţinere a funcţiilor vitale.

Bolnavii se vor interna într-o secţie de terapie intensivă, unde vor fi supuşi la o continuă şi atentă supraveghere. Funcţiile vitale, în special cele respiratorii şi cardiovasculare, vor fi monitorizate.

Pentru diminuarea edemului cerebral se vor administra corticosteroizi în doze mari (dexametazonă), manitol, glucoză hipertonă, diuretice. Se va evita administrarea de lichide în exces (chiar restricţie de lichide iniţial) şi de lichide hipotone. Crizele convulsive vor fi tratate prompt, cu anticonvulsivante.

Tratamentul profilactic anticonvulsivant este indicat în formele severe în care crizele convulsive apar frecvent (>50%).

Hipertermia trebuie combătută constant (antitermice şi împachetări reci).

Tratamentul etiologic este posibil în unele encefalite: aciclovir (30 mg/kg corp/zi) în encefalita herpetică şi cu virus varicelo-zosterian, ganciclovir 10 mg/kg corp/zi în encefalita produsă de virusul citomegalic, timp de 7-10 zile.

Ventilaţia asistată se impune în formele severe, cu tulburări importante ale funcţiei respiratorii.

Antibioticele (cefalosporine de generaţia a III-a, imipenem, meropenem) sunt indicate în cazurile în care au apărut suprainfecţii bacteriene sau există un risc mare de suprainfecţie (comă profundă, comă prelungită, ventilaţie asistată).

Bibliografie

BABEŞ V., BECA C.: Hepatitele virale acute. Edit. Facla, Timişoara, 1988.

BANSAL R., KALITA J., MISRA U.K., KISHORE J.: Myletis: a rare presentation of mumps. Pediatric Eurosurgery 1998; 28(4): 204-6.

BREDLICH R.O., ALFKE K., BRICKENSTEIN H., PILLEKAMP H., PETER R.U.: Meningeal irritation – a complication of herpes zoster. Dtsch. Med. Wochenschr. 1998; 23(36): 1035-8.

CAJAL N.: Tratat de Virusologie. Edit. Medicală, Bucureşti, 1990.

CERNESCU C.: Virusologie medicală. Edit. Medicală, Bucureşti, 1998.

CHIOTAN M.: Boli Infecţioase. Edit. Naţional, Bucureşti, 1998.

DRĂGAN M.: Rujeola. Edit. Medicală Românească, Bucureşti, 1998.

FARELL G.C.: Acute viral hepatitis. Med. J. Austral. 1998; 168(11): 565-70.
GENDREL D.: Measles and rubella. Rev. Prat. 1997; 47(13): 1434-7.
GORGIEVSKI-HRISOHO M., SCHUMACHER J.D., VILIMONOVIC N., GERMANN D., MATTER L.: Detection by PCR of enteroviruses in cerebrospinal fluid during a summer outbreak of aseptic meningitis in Switzerland. J. Clin. Microbiol. 1998; 36(9): 2408-12.
IVAN A., AZOICĂI D.: Vaccinologie. Edit. Polirom, Iaşi, 1995.
LIEBERT U.G.: Measles virus infections of central nervous system. Intervirology 1997; 40(2-3): 176-84.
MANDELL G., DOUGLAS G., BENNETT J.: Principles and Practice of Infectious Diseases. Livingstone, New-York, 1995.
MORTON T.A., KELEN G.D.: Hepatitis C. Ann. Emerg. Med. 1998; 31(3): 381-90.
OTERO J., RIBERA E., GAVALADA J., ROVIRA A., OCANA I., PAHISSA A.: Response to acyclovir in two cases of herpes zoster leukoencephalitis and review of the literature. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1998; 17(4): 286-9.
PILLY E.: Maladies infectieuses. Paris, 1993.
PITTS J., NORRIS A.D.: Cerebellar encephalitis following Epstein-Barr virus infection. Internat. J. Clin. Pract. 1998; 52(4): 276-7.
ROSS R.T.: The varicella-zoster virus and multiple sclerosis. J. Clin. Epidemiol. 1998; 51(7): 533-5.
SHEFLER A., ARCHER N., WALIA R.: Cardiac tamponade after varicella infection. Eur. J. Pediatr. 1998; 157(7): 564-6.
STOVER B.H., BRATCHER D.F.: Varicella-zoster virus: infection, control, and prevention. Am. J. Infect. Control. 1998; 26(3): 369-81.
STORR J.: Chickenpox. Profess. Nurse 1997; 12(12): 869-71.
TAINDEL C.: Boli infecţioase. Edit. Medicală, Bucureşti, 1984.
TAINDEL C., PREDESCU I.: Meningite şi encefalite acute. Edit. Medicală, Bucureşti, 1983.
VOICULESCU M.: Boli infecţioase. Edit. Medicală, Bucureşti, 1990.
WILLIAMS I., SMITH M.G., SINHA D., KERNAN D., MINOR-BABIN G., GARCIA E., ROBERTSON B.H., Di PENTIMA R., SHAPIRO C.N.: Hepatitis B virus transmission in an elementary school setting. JAMA 1997; 278(24): 2167-9.
*** Measles outbreak – Romania, 1997. Morbid. Moral. Weekly Rep. 1997; 46(49): 1159-63.

BOLI PARAZITARE

Simona Rădulescu

Giardioza

Giardioza (lambliaza) este o boală provocată de Giardia duodenalis (sinonime: Giardia intestinalis, Giardia lamblia, Lamblia intestinalis), un protozoar flagelat care există sub două forme: de trofozoit şi de chist.

Trofozoitul, văzut la microscopul optic, apare piriform, cu dimensiuni cuprinse între 10-12 µm, 5-7 µm, are 2 nuclei, 4 perechi de flageli, care-i asigură o mare mobilitate, şi un disc adeziv, cu care se fixează de enterocite.

Chistul este ovoid, măsoară 7-10 µm, are un perete gros, sub care se află aceleaşi organite întâlnite la trofozoit. Chistul reprezintă forma infectantă. Infectarea omului se produce fie direct, prin mecanism fecal-oral, sau indirect, prin ingestia alimentelor sau a apei contaminate cu chisturi. Ajunşi în stomac, la un pH cuprins între 1,3-2,7, trofozoiţii sunt eliberaţi din chisturi şi migrează în intestinul subţire, în special în duoden şi jejun, unde se ataşează prin discul adeziv de celulele epiteliale. În lumenul intestinal se deplasează cu ajutorul flagelilor şi, odată ajunşi în colon, se închistează, fiind eliminaţi în mediul extern odată cu materiile fecale.

Fiziopatologie. Efectele clinice ale infecţiei umane cu Giardia duodenalis se întind de la starea de purtător asimptomatic la un sindrom sever de malabsorbţie. De asemenea, modificările histopatologice la nivelul mucoasei afectate pot fi minime sau pot avea şi aspectul unei enteropatii grave, cu distrucţia enterocitelor, atrofia cililor şi hiperplazia criptelor. Cauzele acestor variaţii nu sunt pe deplin elucidate, probabil că o serie de factori care ţin de gazdă (starea nutriţională, răspunsul imun sistemic şi la nivelul mucoasei intestinale) joacă un rol mai important decât factorii locali produşi de parazit.

Parazitul trăieşte cea mai mare parte a existenţei sale ataşat de epiteliul intestinal prin discul ventral, ale cărui margini se afundă în marginea în perie a microvilozităţilor. Aderenţa paraziţilor pare a avea un efect iritant, care determină o accelerare a procesului fiziologic de refacere a epiteliului, în urma căruia apar celule imature funcţional, ceea ce ar putea avea repercusiuni în funcţionarea sistemelor de transport. Se mai discută ca mecanisme posibile implicate în patogenia giardiozei lezarea de către parazit a structurii microvilare, având drept urmare apariţia unor deficienţe enzimatice, în special în funcţia dizaharidazelor, precum şi deconjugarea sărurilor biliare şi alterarea motilităţii intestinale. În infecţiile masive, trofozoiţii au fost găsiţi în lamina propria a mucoasei intestinale.

Manifestări clinice. Prezenţa parazitului în intestin nu este urmată întotdeauna de apariţia unor mani-

festări clinice, unele persoane fiind asimptomatice. Altele pot prezenta un spectru larg de simptome, de la diaree uşoară care se vindecă spontan, până la diaree cronică, acompaniată de malabsorbţie şi pierdere în greutate. Fiind un parazit intestinal, majoritatea manifestărilor clinice sunt legate de aparatul digestiv, dar există şi manifestări extradigestive, în special neuropsihice şi alergice.

Boala debutează după 1-3 săptămâni de la expunere, prin apariţia unei diarei apoase cu miros urât, lipsită de mucus sau de sânge. Scaunele diareice sunt însoţite de dureri abdominale de intensitate variabilă, localizate de obicei epigastric, anorexie, senzaţie de greaţă şi intoleranţă la lactoză. Formarea unei cantităţi mari de gaze intestinale produce distensie abdominală şi flatulenţă. Simptomele descrise durează de obicei 2-3 săptămâni, după care dispar spontan. În unele cazuri diareea persistă şi este însoţită de malabsorbţie a glucidelor, lipidelor şi a vitaminelor liposolubile.

Manifestărilor digestive li se pot adăuga tulburări neuropsihice: copiii sunt agitaţi, instabili, cu tulburări de atenţie şi insomnie. În unele cazuri apar şi manifestări alergice cutanate (urticarie, prurigo, eczemă).

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv constă în identificarea chisturilor de Giardia duodenalis în scaunele formate şi a trofozoiţilor în scaunele diareice, în lichidul duodenal sau în biopsia jejunală. După infectarea cu chisturi de Giardia duodenalis există o perioadă de aproximativ 3 săptămâni când parazitul nu apare în scaun, deşi bolnavul este simptomatic. Ulterior, chisturile se elimină la început continuu, iar apoi, pe măsură ce infecţia se cronicizează, excreţia lor devine intermitentă. De aceea este indicat să se repete 3 examene coproparazitologice succesive la interval de 7 zile.

Trofozoiţii pot fi evidenţiaţi în lichidul duodenal obţinut prin tubaj sau utilizând capsula entero-test. În unele cazuri se recurge la un procedeu mai invaziv – biopsia intestinală, considerată metoda cea mai fidelă de diagnostic, care permite, pe lângă examinarea mucusului în care poate fi găsit parazitul, şi evaluarea histologică a mucoasei jejunale.

Antigenele parazitare pot fi detectate în scaun printr-un procedeu imunologic (ELISA) specific şi deosebit de sensibil.

Tratament. Se aplică chiar dacă infecţia nu este exprimată clinic, deoarece simptomele pot apărea tardiv sau periodic, iar purtătorul este şi un rezervor de Giardia, fiind un factor de risc pentru cei din anturajul său. Medicamentul de elecţie este metronidazolul, administrat oral, în doză de 5 mg/kg/zi, fracţionat în 3 prize, timp de 7-10 zile. Se poate administra şi sub formă de suspensie lichidă (flagyl), tolerată bine de copii şi cu o eficienţă ridicată.

La sugar şi copilul mic medicamentul de elecţie este considerat furazolidonul, administrat sub formă de suspensie lichidă, în doză de 20 mg/kg/zi, în 4 prize, timp de 7-10 zile, având o eficacitate comparabilă cu a metronidazolului.

La copiii mari poate fi administrată atebrina (quinacrine, mepacrin) 2 mg/kg/zi, în 2-3 prize, timp de 5 zile. Are rata cea mai ridicată de vindecare, de 92%.

Derivaţii de nitroimidazol administraţi în doză unică de 50 mg/kg: tinidazol (fasygin) şi ornidazol (tiberal), deşi comod de administrat, au o eficienţă mai scăzută, rata de vindecare fiind de numai 80%.

Controlul eficienţei tratamentului se face prin examene coproparazitologice repetate la 7 zile. Eşecul tratamentului poate fi datorat fie unor cauze care ţin de parazit (sensibilitatea variabilă a paraziţilor faţă de chimioterapice), fie de gazdă (reinfecţie, autoinfecţie). De aceea, în absenţa unei surse evidente de infecţie, se repetă tratamentul, folosind un medicament alternativ din altă clasă sau o combinaţie de medicamente care, separat, au dat greş.

Epidemiologie. Giardioza face parte dintre parazitozele contagioase în plină răspândire în toate ţările lumii. Ea este semnalată atât în ţările avansate din punct de vedere economic, dar şi în ţările în curs de dezvoltare, unde are aspecte endemice.

Prevalenţa infecţiei cu Giardia are variaţii mari de la o ţară la alta, valorile situându-se între 0,5% şi 50%. Variaţiile sunt legate şi de vârstă, fiind mai crescută la copii; sub 1 an infecţia este rară, în special în primele 7 luni, apoi frecvenţa creşte continuu, vârsta cea mai afectată fiind cea cuprinsă între 1-3 ani, unde poate ajunge la 85%. La copii incidenţa este influenţată de mediul de provenienţă al copilului, fiind între 1,5-21% în familie şi între 5,4-78% în colectivităţi.

Omul este considerat principala gazdă rezervor de parazit, dar infecţia poate fi dobândită şi de la animale (câini, pisici, porci, castori). Infecţia se transmite prin chisturi, fie de la o persoană la alta, fie prin apă sau alimentele contaminate. Transmiterea chisturilor de la o persoană la alta este întâlnită în si-

tuaţiile în care nu se menţine un nivel adecvat de igienă individuală, în special în colectivităţile de copii şi spitalele de psihiatrie. În colectivităţi, chisturile se transmit pe cale fecal-orală de la un copil la altul, apoi de la copilul infectat la membrii familiei acestuia. Aceasta constituie modalitatea obişnuită de transmitere a bolii endemice. Chisturile de Giardia pot fi transmise şi prin alimente contaminate cu fecale de către persoanele care le manipulează, persoane care pot avea rol de rezervor de infecţie.

Apele de suprafaţă se pot contamina cu chisturi de Giardia de provenienţă umană sau animală, putând declanşa epidemii hidrice.

Profilaxia individuală constă în respectarea igienei individuale, în special spălarea mâinilor înainte de masă şi evitarea consumării alimentelor sau a apei contaminate.

Teniaze

Teniile sunt viermi plaţi, compuşi dintr-un scolex echipat cu organe de fixare: ventuze şi cârlige la Taenia solium şi numai ventuze la Taenia saginata. Corpul este alcătuit dintr-un lanţ de segmente (proglote) de diferite vârste; segmentele proximale conţin toate organele vitale, în timp ce proglotele distale (bătrâne) conţin numai un uter ramificat plin cu ouă.

Teniile se localizează în jejunul superior, unde proglotele bătrâne care conţin ouă se detaşează fie pe rând, eliminându-se activ între scaune (T. saginata), fie pasiv odată cu scaunul (T. solium). Ouăle îşi continuă evoluţia dacă sunt înghiţite de bovine (T. saginata) sau de porcine (T. solium), în intestinul cărora embrionul părăseşte oul, străbate apoi peretele intestinal intrând în vasele limfatice şi sanguine, fiind purtat până în ţesutul muscular, unde se transformă într-o veziculă denumită Cisticercus bovis (T. saginata) şi Cisticercus cellulosae (T. solium).

Omul se îmbolnăveşte în urma consumării cărnii parazitate cu cisticerci. Sub acţiunea enzimelor digestive scolexul evaginează, se fixează cu ventuzele şi cârligele de mucoasa intestinală, generând proglote. Parazitul creşte într-un ritm de 5 cm/zi, ajungând la maturitate în 2 luni, când proglotele bătrâne se detaşează eliminându-se în fecale.

Manifestări clinice. Manifestările provocate de prezenţa teniilor în intestin sunt nespecifice: apetit capricios, dureri abdominale, constipaţie care alternează cu diareea, insomnii, astenie. Atunci când se elimină activ, proglotele de T. saginata pot provoca un prurit anal.

Diagnostic. În primele 3 luni, înainte de producerea proglotelor, diagnosticul este greu de stabilit, pentru că testele serologice au valoare diagnostică redusă. Diagnosticul parazitologic constă în găsirea ouălor, a proglotelor sau a scolexului în scaun. Ouăle ajung în materiile fecale numai dacă se sparg proglotele, eliminând conţinutul uterului, de aceea nu se găsesc în mod constant în scaun. O parte din ouă rămân în pliurile mucoasei anale, de unde pot fi recoltate cu ajutorul unei benzi adezive (testul Graham).

Tratament. Infecţia intestinală cu tenii se tratează cu niclosamid sau praziquantel, administrate în doză unică: de 1 g (2 tablete) niclosamid copiilor cu greutatea între 11-34 kg şi de 1,5 g celor cu o greutate mai mare, iar praziquantelul în doză de 5-10 mg/kg. Medicamentele se administrează dimineaţa, pe stomacul gol, după ce în seara precedentă s-a efectuat o clismă evacuatoare.

Cisticercoza

Infecţia cu stadiul larvar al parazitului T. solium se dobândeşte prin consumul apei sau alimentelor contaminate cu ouăle eliminate de purtătorii de tenii *(heteroinfecţie)*. Mai puţin obişnuite sunt *autoinfecţia externă,* care are loc la o persoană care găzduieşte în intestin parazitul adult şi care vehiculează cu mâinile ouăle din regiunea anală la cavitatea bucală, sau *autoinfecţia internă,* atunci când proglotele ajung din intestin în stomac prin reflux duodenogastric. Ajuns în intestin, oul eliberează embrionul hexacant, care invadează mucoasa intestinală şi pătrunde în sistemul circulator, pe care îl părăseşte ulterior stabilindu-se în orice ţesut sau organ, mai frecvent în ţesutul celular subcutanat, muscular, sistemul nervos şi ochi. În ţesuturi, embrionul creşte, înconjurându-se de o membrană proprie vascularizată şi având scolexul invaginat într-o veziculă plină cu lichid. În jurul cisticercilor apare o reacţie celulară reprezentată de neutrofile, eozinofile, apoi proliferează fibroblaştii, formând o capsulă fibroasă. În decurs de 60-70 zile se transformă în *cisticerc,* cu diametrul de 5-30 mm. Larva fiind stadiul final de dezvoltare,

nu se reproduce în ţesuturi. Atunci când moare, fie natural sau ca urmare a tratamentului, capsula se dizolvă şi provoacă o reacţie inflamatorie intensă, de cele mai multe ori simptomatică. Larva moartă este fie calcificată, fie resorbită.

Patogenie. În funcţie de localizarea anatomică a larvelor în organismul uman, se disting următoarele forme: 1) cisticercoza diseminată: musculocutanată şi viscerală (cardiacă, pulmonară, abdominală), 2) oftalmocisticercoza, 3) neurocisticercoza: spinală şi cerebrală (parenchimală, ventriculară, meningiană).

Neurocisticercoza este forma cea mai gravă de boală provocată de larvele de T. solium. Simptomele asociate cisticercozei cerebrale sunt determinate de următorii factori: compresiunea mecanică şi deplasarea ţesuturilor provocate de parazit, inflamaţia care apare uneori ca urmare a morţii larvei, urmată de fibroză şi calcificare, iar în localizarea intraventriculară, de obstruarea căilor de circulaţie a LCR.

Manifestări clinice. Cisticercii localizaţi subcutanat apar ca mici noduli palpabili, indolori.

Neurocisticercoza parenchimală se manifestă clinic prin convulsii focale sau generalizate, deficit neurologic focal şi deteriorare intelectuală. La copii în special, poate fi întâlnită o formă deosebit de severă, encefalita cisticercotică, în care cisticercii în număr mare provoacă o inflamaţie intensă, cu un tablou clinic asemănător encefalitei virale.

Prezenţa cisticercilor în sistemul ventricular determină instalarea hipertensiunii intracraniene fie prin blocajul căilor de circulaţie a lichidului cefalorahidian, provocat de cisticercii localizaţi la nivelul porţiunilor îngustate ale sistemului ventricular sau ca urmare a unei reacţii inflamatorii (ependimita apeductului Sylvius), fie prin edem cerebral produs prin mecanism toxicoalergic.

Manifestările clinice ale hipertensiunii intracraniene constau în cefalee, senzaţie de greaţă, vărsături, la care se adaugă în mod aproape constant eclipse vizuale, tulburări de echilibru şi semne de iritaţie meningiană.

Infectarea creierului cu cisticerci poate determina şi afectarea analizorului vizual în toate segmentele acestuia, exprimată prin exoftalmie uni- sau bilaterală, modificări ale acuităţii şi câmpului vizual, modificări ale fundului de ochi, afectarea nervilor oculomotori, perechile III, IV, VI.

Diagnostic. Un semn important în orientarea diagnosticului de cisticercoză este descoperirea unor noduli subcutanaţi care oferă material pentru biopsie. Cisticercii calcificaţi se vizualizează radiografic sub forma unei umbre alungite, cu aspect de bob de ovăz în localizarea musculară şi rotund în creier. În neurocisticercoză radiografia craniană poate evidenţia, pe lângă calcificările parenchimale, şi semnele creşterii presiunii intracraniene.

Diagnosticul neurocisticercozei s-a îmbunătăţit prin introducerea metodelor imagistice (CT şi RMN) şi imunologice (fig. 24.18).

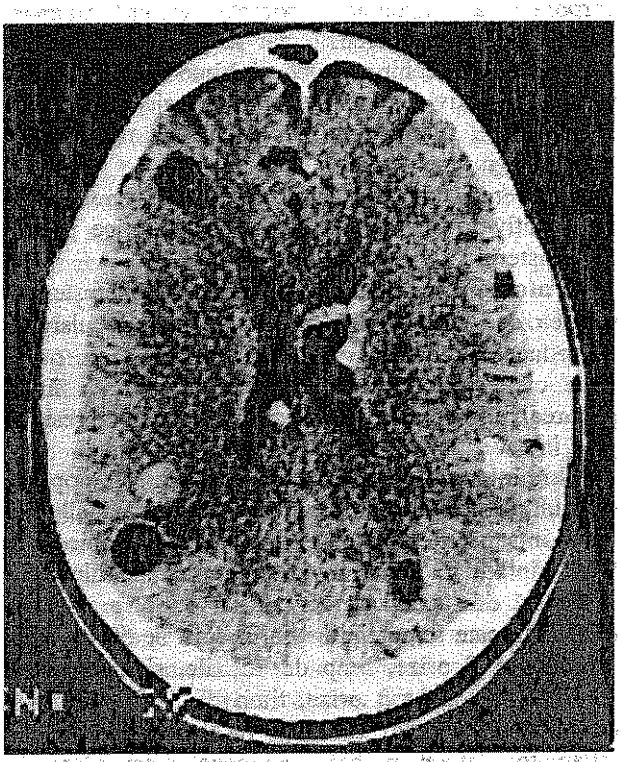


Fig. 24.18 – Neurocisticercoză. Tomografie computerizată cu imagini chistice bine delimitate cu conţinut lichidian.

Tomografia computerizată şi-a dovedit valoarea în detectarea leziunilor tipice neurocisticercozei parenchimale. Leziunile pot fi unice sau multiple, de densitate scăzută sau calcificate. Chisturile intraventriculare nu se pot identifica prin tomografie, deoarece fluidul din cisticerci are aceeaşi densitate cu lichidul cefalorahidian. În schimb, RMN aduce informaţii preţioase în detectarea cisticercilor intraventriculari, ca şi în definirea edemului pericistic parenchimal. RMN poate detecta atât peretele chistic, cât şi creşterea den-

sităţii lichidului din interiorul chistului, atunci când acesta începe să se degradeze.

Diagnosticul imunologic evidenţiază prin diferite metode (RIF, ELISA, hemaglutinare indirectă) prezenţa anticorpilor în sânge şi LCR. Nivelul seric al anticorpilor reflectă răspunsul umoral faţă de cisticercii din organism, inclusiv SNC, însă prezenţa anticorpilor din LCR reflectă numai răspunsul imun faţă de cisticercii din SNC. Nivelul anticorpilor depinde de tipul chistului (chisturile viabile sunt mai imunogene decât cele calcificate) şi de poziţia lor anatomică (chisturile din parenchim stimulează mai puţin anticorpogeneza). Rezultatele pozitive sprijină diagnosticul de neurocisticercoză, dar au fost citate reacţii încrucişate cu echinococoza şi himenolepidoza. Un rezultat negativ al unui test imunologic nu exclude diagnosticul, fiind posibil un răspuns umoral nedetectabil prin metoda utilizată.

Examenul coproparazitologic este în mod notoriu negativ în această parazitoză, ca în orice parazitoză sistemică.

Tratament. În neurocisticercoză se urmăreşte stăpânirea convulsiilor prin medicaţie anticonvulsivantă, reducerea edemului cerebral cu corticoizi, omorârea cisticercilor prin medicaţie larvicidă şi îndepărtarea hidrocefaliei şi a leziunilor de compresiune prin intervenţie chirurgicală.

Chimioterapia antiparazitară este indicată copiilor cu multiple leziuni parenchimale active. Leziunile solitare intraparenchimatoase involuează de obicei, în 8-12 săptămâni, chiar în absenţa tratamentului.

Există doi agenţi cu acţiune larvicidă: praziquantel (PZQ), care se administrează în doză de 50 mg/kg/zi divizată în 3 prize, timp de 15 zile, şi albendazol, 10-15 mg/kg/zi în 3 prize, timp de 15-28 zile. S-a constatat că terapia cisticidă provoacă un răspuns inflamator datorat, probabil, antigenelor parazitare eliberate din chisturile moarte. Deseori în timpul tratamentului cu PZQ sau albendazol simptomele se exacerbează, ca şi semnele indicative ale unei inflamaţii parenchimatoase sau meningiene. De aici apare necesitatea scăderii acestei inflamaţii prin corticoizi. Cele mai frecvente complicaţii care apar la bolnavii ce urmează o terapie cisticidă neprotejaţi de corticoterapie sunt cefaleea severă, hipertermia, greaţa şi voma. Corticoizii scad nivelul seric al PZQ, în schimb îl cresc pe cel al albendazolului.

Terapia chirurgicală este indicată în cazul existenţei hidrocefaliei sau a cisticercilor intraventriculari. Ea constă în plasarea unor şunturi şi extragerea cisticercilor mobili, capabili să producă obstrucţia ventriculară sau fenomene de compresiune.

Prognostic. S-a îmbunătăţit în ultimii ani datorită progreselor realizate în neurochirurgie, folosirea anticonvulsivantelor şi introducerea terapiei paraziticide. Indicele mortalităţii a scăzut de la 40% la 10%.

Epidemiologie. Cisticercoza este endemică în zonele rurale din ţările în curs de dezvoltare, dar numărul cazurilor diagnosticate a crescut în ultimii ani şi în ţările dezvoltate, probabil datorită progreselor făcute de metodele imagistice de diagnostic.

Măsurile de prevenire a înbolnăvirii includ evitarea consumului cărnii de porc sau vită insuficient prelucrată termic, a fructelor şi legumelor nespălate, precum şi tratarea persoanelor purtătoare ale parazitului adult.

• **Cisticercoza oculară** se întâlneşte la 2-4% din cazurile de neurocisticercoză şi implică retina, umoarea apoasă sau subconjunctiva, mai rar cristalinul. Tratamentul este chirurgical şi medical. Chiar după extracţia chirurgicală, vederea poate fi serios afectată. Dintre medicamentele larvicide, albendazolul este mai eficient, praziquantelul neatingând concentraţia oculară eficientă.

Himenolepidoza

Boala este provocată de Hymenolepis nana – un cestod care nu necesită trecerea printr-o gazdă intermediară, ambele stadii de dezvoltare (adult şi larvă) având loc în intestinul uman. Omul se infectează înghiţind ouăle embrionate. În intestin embrionul părăseşte oul, pătrunde într-o vilozitate şi, în decurs de 4 zile, devine larvă *(cisticercoid)*, apoi reintră în lumenul intestinal, fixându-se cu scolexul de mucoasa ileonului proximal. În 12 zile ajunge la maturitate, când elimină ouă embrionate, infecţioase pentru aceeaşi gazdă sau pentru alta. Aceasta explică autoinfectarea întâlnită în himenolepidoză, care se poate produce fie la nivelul lumenului intestinal, fie după ce ouăle eliminate în fecale au fost vehiculate spre cavitatea bucală de mâinile persoanei infectate.

Patogenie. În decursul infecţiei cu H. nana se dezvoltă un răspuns imun cu rol protector faţă de parazit, relevat prin capacitatea de expulzare spontană a parazitului. În organismele deficitare imunologic in-

fecţia este severă, producându-se diseminarea cisticercoizilor în alte organe.

Manifestări clinice. Depind de intensitatea infecţiei, influenţată de răspunsul imun al gazdei. Alături de tulburări digestive nespecifice, putem întâlni paloarea şi astenia considerate ca rezultat al acţiunii toxice a parazitului.

Diagnostic. Se realizează prin evidenţierea ouălor în examen coproparazitologic.

Tratament. Constă în administrarea de praziquantel 25 mg/kg în doză unică. Ca tratament alternativ se foloseşte niclosamid, după următoarea schemă: la copii cu greutatea sub 34 kg: în prima zi 2 tablete, apoi câte o tabletă în următoarele 6 zile. La copiii cu greutate mai mare de 34 kg: 3 tablete în prima zi, apoi câte 2 tablete timp de 6 zile.

Epidemiologie. H. nana este cestodul cu cea mai ridicată prevalenţă pe glob, fiind endemic în ţările cu climat cald. În zona temperată este prezent în special la copiii din colectivităţi, unde poate declanşa epidemii. Transmiterea se realizează de la o persoană la alta, prin mâinile murdare sau hrana contaminată. Respectarea igienei individuale poate limita răspândirea infecţiei.

Echinococoza

Echinococoza sau hidatidoza este o infecţie provocată de larvele paraziţilor: Echinococcus granulosus şi Echinococcus multilocularis.

Echinococcus granulosus. Parazitul adult se dezvoltă în intestinul câinelui şi pisicii, unde elimină ouăle embrionate. Atunci când oul este înghiţit de om, embrionul este eliberat şi străbate mucoasa intestinală, pătrunde în lumenul unor venule din corionul mucoasei, fiind apoi antrenat în circulaţia portală. Se poate opri în 3 filtre capilare succesive: ficat, plămân şi periferia marii circulaţii. Majoritatea exemplarelor rămân în ficat (60%), restul sunt purtate pasiv până la alte organe: plămân, cord, rinichi, creier, oase. După 3 zile de la infectare embrionul se găseşte la nivelul unui capilar intralobular, după a 4-a zi apare o vacuolizare şi începe formarea membranei proligere, care ulterior formează membrana cuticulară şi lichidul hidatic. Membrana proligeră formează prin înmugurire veziculele proligere, care conţin protoscolecşi şi reprezintă porţiunea fertilă a chistului, asigurând reproducerea hidatidei în viitor. Veziculele proligere se pot desprinde de membrană, plutesc în lichidul hidatic şi se sedimentează în porţiunea inferioară a chistului, dând naştere *nisipului hidatic.* Când chistul atinge maturitatea (10-12 luni) se formează *veziculele fiice* care, în funcţie de localizare, pot fi endogene şi exogene. În zona de contact, între parazit şi organul infectat apare un înveliş dens, produs de condensarea şi infiltrarea organului-*perichist/membrana adventice.*

Echinococcus multilocularis. Forma larvară diferă de E. granulosus prin faptul că se extinde prin înmugurirea membranei germinative şi infiltrarea progresivă a ţesutului înconjurător. Acesta dă naştere unei structuri amorfe, semisolidă, multichistică, descrisă ca alveolară sau multiloculară.

Patogenie. Chistul hidatic modifică profund organul parazitat prin acţiunea de distrugere asupra parenchimului, însoţită de hipertrofia teritoriului indemn. Odată constituit, chistul hidatic poate urma 3 căi evolutive: spre involuţie spontană aseptică, rupere sau infectare. Ruperea chistului reprezintă complicaţia majoră a bolii hidatice, prin declanşarea şocului anafilactic şi însămânţarea protoscolecşilor în cavitatea peritonelală sau pleurală (echinococoza secundară).

Chistul de E. multilocularis apare ca o tumoră hepatică cu creştere lentă, care evoluează ca o formaţiune malignă cu distrugere masivă a ficatului, extindere în structurile vitale şi metastaze în plămâni şi creier.

Manifestări clinice. Hidatidoza hepatică evoluează mult timp asimptomatic, apoi se manifestă clinic sub o simptomatologie necaracteristică: stare de indispoziţie, astenie progresivă, inapetenţă, uneori scădere ponderală, transpiraţii şi manifestări alergice cutanate (erupţii papuloeritematoase, pruriginoase la nivelul toracelui, abdomenului, membrelor). Aceste manifestări pot să apară cu câteva luni înaintea evidenţierii chistului, apoi pe fondul manifestărilor generale se suprapune o patologie de organ. În funcţie de localizarea şi dimensiunea lor pot sau nu fi palpabile.

În *chistul hidatic hepatic* palpabil se observă prezenţa unei mase tumorale localizate la nivelul ficatului, de mărime variabilă, de formă rotunjită, netedă, nedureroasă. Localizarea cea mai frecventă este în porţiunea superioară a lobului drept hepatic. Venind în contact cu hemidiafragmul drept produce o simptomatologie corespunzătoare iritaţiei diafragmatice şi a bazei plămânului drept: tuse seacă, dispnee,

sughiţ, dureri care iradiază în umărul drept. Percuţia evidenţiază o zonă de matitate localizată la baza toracelui drept cu convexitate craniană.

Chisturile cu localizare antero-inferioară produc o bombare a regiunii hepatice, o hepatomegalie neuniformă. Permiţând o bună palpare a chistului se poate observa freamătul hidatic produs de ciocnirea veziculelor fiice.

Chistul hidatic pulmonar evoluează asimptomatic o perioadă mai scurtă de timp, întrucât ritmul de creştere este mai accelerat. Simptomatologia chistului pulmonar este legată de stadiul evolutiv, de dimensiuni şi de complicaţiile care se pot produce. Primul simptom este durerea toracică, iniţial difuză, apoi localizată într-un punct fix, care se accentuează la efort. Ulterior se instalează tusea constantă, iritativă, rebelă la tratament. Tusea devine umedă odată cu asocierea proceselor congestive pulmonare perichistice sau cu deschiderea, suprainfectarea şi abcedarea chistului. În această eventualitate tusea este urmată de expectoraţie mucopurulentă, în care se evidenţiază resturi de membrane, vezicule sau scolecşi.

Dispneea apare ca urmare a reducerii suprafeţei respiratorii pulmonare provocate de existenţa multiplelor chisturi în ambii plămâni sau a unor chisturi gigante.

Prin acţiunea mecanică a tusei sau prin ruperea vaselor de neoformaţie care înconjoară chistul sub tensiune se poate produce hemoptizia. În perioada iniţială se poate prezenta sub aspectul unor spute cu striaţii sanguinolente, iar în perioada premergătoare ruperii chistului sub forma unor adevărate hemoptizii.

Deschiderea chistului într-o bronhie este marcată de *vomica hidatică* (hidatoptizia). Vomica masivă poate fi urmată de eliminarea totală a chistului, urmată de vindecarea completă. Vomica poate fi şi fracţionată, eliminându-se cantităţi mici de lichid hidatic un timp mai îndelungat, fiind predispusă însă la suprainfectarea cu bacterii. Odată cu infectarea chistului se modifică simptomatologia: apare febra, pulsul devine tahicardic, sputa devine purulentă, starea generală se alterează. Vomica poate fi însoţită de fenomene anafilactice: crize urticariene, edeme ale mucoasei bronşice, convulsii, congestii masive pulmonare. Hemoptizia poate agrava ruperea chistului, iar pătrunderea lichidului hidatic sau a fragmentelor de membrane în bronhii poate provoca asfixie. Ruperea chistului în cavitatea pleurală provoacă dureri toracice violente, însoţite de dispnee, febră, urticarie şi fenomene alergice generale.

Localizarea *chistului hidatic în sistemul nervos central* se întâlneşte în aproximativ 2% din cazuri, de obicei la copiii peste 2 ani. Infecţia este fie primară, fie secundară ruperii unor chisturi cardiace. În infecţia primară chistul este de obicei unic, în timp ce în infecţia secundară de cele mai multe ori chisturile sunt multiple, situate bilateral şi pot fi grupate în leziuni polichistice. În creier creşterea chistului este rapidă, de 4-5 cm/an, deşi extinderea din alte organe este de numai 1 cm/an. La copii, semnele de debut pot lipsi, părinţii constatând într-un târziu volumul disproporţionat de mare al craniului, uneori asimetric. Starea generală rămâne mult timp bine conservată, simptomele de localizare lipsesc, de multe ori în contrast cu cele de hipertensiune intracraniană şi hidrocefalie: cefalee, vomă, edem papilar, hemipareză. Rareori apar convulsii, modificări vizuale şi schimbări ale nivelului de conştienţă.

În oase, chistul nu este bine delimitat; fiind lipsit de membrană adventicească, se extinde prin spaţiile intratrabeculare.

Diagnostic. Se bazează pe date clinicoepidemiologice, metode imagistice, teste imunologice şi examen parazitologic. Diagnosticul clinic se bazează pe prezenţa unei formaţiuni chistice cu creştere lentă, întâlnită la o persoană dintr-o zonă endemică care a venit în contact cu câini. Examenul coproparazitologic este negativ.

Radiografia pulmonară prezintă chisturile ca opacităţi rotunde, cu densitate uniformă. În echografie şi tomografie computerizată chisturile sunt bine delimitate, au pereţi subţiri sau groşi, iar chisturile vechi au şi nisip hidatic, evidenţiat ca un strat cu densitate diferită. Semnul patognomonic este prezenţa în chisturile mari a veziculelor fiice. Aceste semne împreună cu calcificările murale pledează pentru Echinococcus granulosus şi permit diferenţierea de carcinom, hemangiom, abces amebian sau bacterian.

E. multilocularis apare pe tomografie ca masă solidă nedistinctă cu centrul necrozat şi cu calcificări în placarde (fig. 24.19, 24.20, 24.21, 24.22 şi 24.23).

Evidenţierea anticorpilor specifici se face prin teste screenig: ELISA, hemaglutinare indirectă, iar ca test de confirmare contraimunoelectoforeza. Testele serologice au valoare diagnostică numai dacă sunt pozitive, pentru că aproximativ 50% din chisturi nu

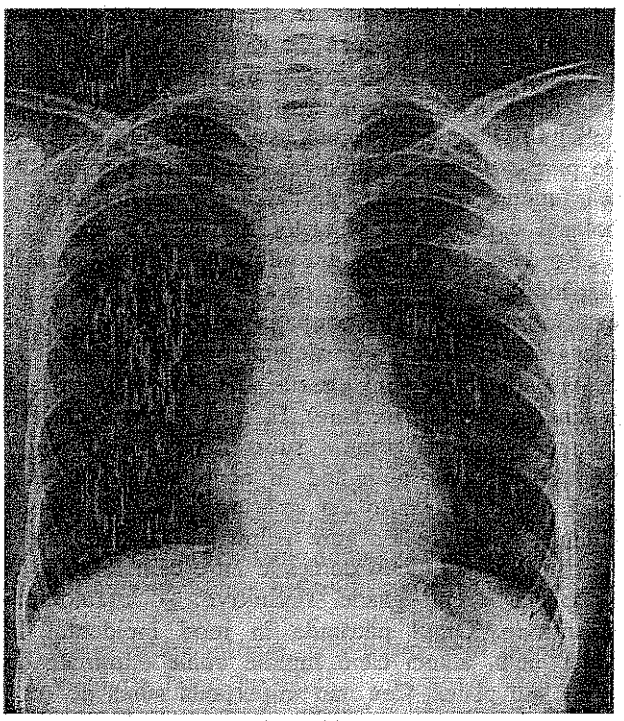


Fig. 24.19 – Chist hidatic pulmonar, radiografie pulmonară. Sunt vizibile două chisturi hidatice localizate în lobii superiori ai ambilor plămâni.

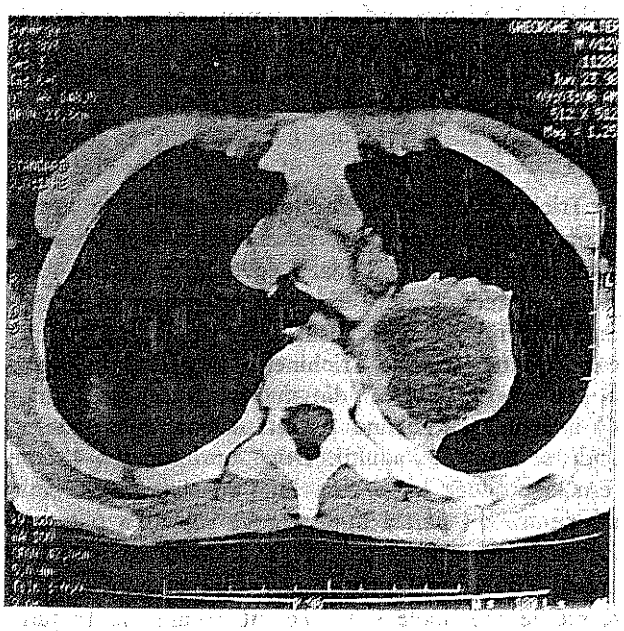


Fig. 24.20 – Chist hidatic pulmonar, aspect CT.

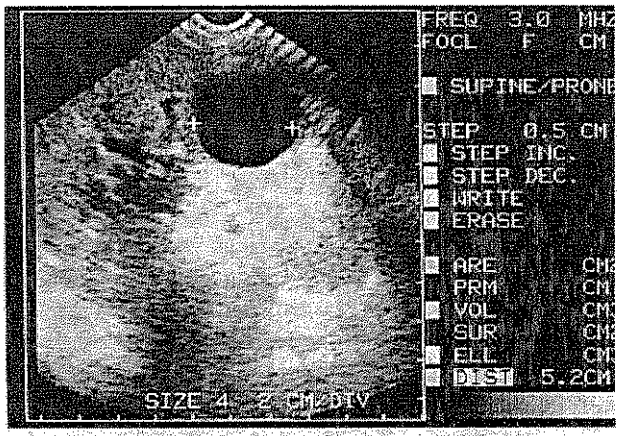


Fig. 24.21 – Chist hidatic hepatic, aspect echografic. Formaţiune chistică cu conţinut lichidian situată în lobul hepatic drept.

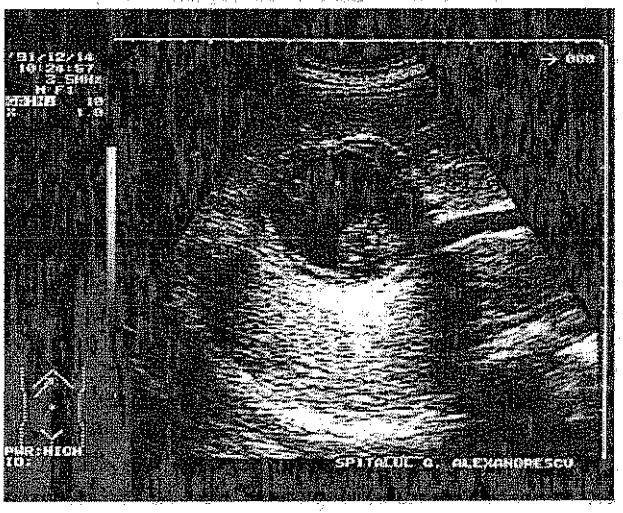


Fig. 24.22 – Chist hidatic rupt şi evacuat în căile biliare. Copilul a făcut şoc anafilactic. (Colecţia Clinicii de Pediatrie Grigore Alexandrescu, Bucureşti, Prof. Dr. Eugen Pascal Ciofu.)

sunt imunogene. După extragerea chirurgicală anticorpii persistă în sânge timp de un an.

Diagnosticul parazitologic se face prin examinarea lichidului hidatic, în care se găsesc protoscolecşi sau cârlige rupte. Puncţionarea chistului nu este recomandată datorită riscului provocării unui şoc anafilactic şi a diseminării infecţiei. Pretratarea cu albendazol scade acest risc.

Tratament. Tratamentul radical constă în extragerea chirurgicală a chistului de E. granulosus sau rezecţia ţesutului care conţine E. multilocularis. Tratamentul chirurgical este indicat în chisturile hepati-

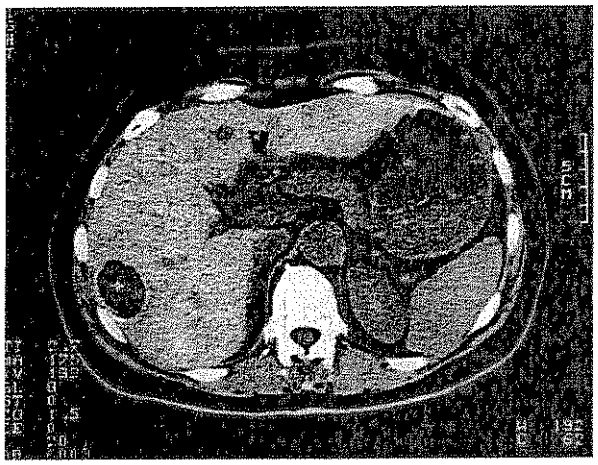


Fig. 24.23 – Chist hidatic hepatic, CT.

ce de mari dimensiuni care conţin vezicule fiice, chisturile hepatice localizate superficial, susceptibile ruperii spontane sau ca urmare a unui traumatism, chisturile infectate, chisturile situate în alte organe (plămân, creier, rinichi).

Tratamentul chirurgical este contraindicat pacienţilor cu multiple chisturi situate într-un organ sau în organe diferite, chisturile greu accesibile, chisturile calcificate.

O soluţie alternativă este tehnica PAIR (puncţionare-aspirare-injectare-reaspirare). Chistul se puncţionează sub ghidare ultrasonică, se extrage lichidul hidatic, apoi se introduc substanţe protoscolicide (clorură de sodiu 20% sau etanol 95%), care se lasă să acţioneze 15 minute, după care se reaspiră fluidul. PAIR este indicată în cazul bolnavilor inoperabili şi poate fi utilizată pentru chisturile localizate în ficat, cavitatea abdominală, splină, rinichi, oase.

Pentru reducerea riscului producerii echinococozei secundare, se recomandă un tratament pre- şi postoperator cu albendazol, care va începe cu cel puţin 4 zile înaintea intervenţiei şi va dura 1-3 luni. Tratamentul preoperator cu albendazol ramoleşte chistul, ceea ce antrenează o scădere a presiunii intrachistice facilitând evacuarea chirurgicală a acestuia.

Chimioterapia este indicată bolnavilor inoperabili şi celor cu chisturi multiple localizate în două sau mai multe organe. Este contraindicată în cazul chisturilor de talie mare şi a celor calcificate. Tratamentul constă în administrarea per os de albendazol 10 mg/kg/zi în câteva cure de câte 28 zile, separate între ele de o pauză de 15 zile. Se poate asocia cu praziquantel 40 mg/kg o dată pe săptămână, în special la cazurile în care s-a produs revărsarea lichidului hidatic în cursul intervenţiei chirurgicale. Pe parcursul tratamentului este indicată monitorizarea funcţiei hepatice, întrucât s-a constatat la unii bolnavi o creştere a valorilor transaminazelor.

Epidemiologie. E. granulosus este un parazit răspândit în toată lumea, cu o prevalenţă mai ridicată în zonele în care ocupaţia principală a locuitorilor este creşterea animalelor. În natură, ciclul se desfăşoară între câini (gazde definitive) şi oi sau bovine (gazde intermediare). E. multilocularis, întâlnit înainte numai în zonele subarctice, s-a răspândit treptat spre sud, ajungând în continentul european până în Turcia, iar în cel american până în Illinois. Ciclul natural are loc între vulpi, lupi şi rozătoarele de câmp, iar în ciclul domestic între câinele de casă şi pisici drept gazde definitive şi rozătoarele sinantrope. Omul pătrunde în mod incidental în acest ciclu, atunci când înghite ouăle eliminate de câine sau pisică. Cea mai importantă sursă de contaminare umană este contactul cu câinele infectat, în special contactul copiilor cu câinele de joacă. În zonele endemice echinococoza poate fi prevenită prin tratarea câinilor cu praziquantel şi împiedicarea accesului lor în locurile în care se sacrifică animalele. Limitarea infecţiei umane este legată de limitarea numărului câinilor vagabonzi.

Trichineloza

Trichineloza este o zoonoză răspândită în lumea întreagă, cu excepţia Australiei, Indiei şi a unor insule din Pacific, fiind mai frecventă în zonele temperate şi reci. Omul se infectează în urma consumului cărnii de porc, insuficient prelucrată termic, care conţine larve de Trichinella spiralis. Prin digestie, larva este eliberată din muşchi, trece din stomac în intestin, pătrunzând în citoplasma enterocitelor, unde se dezvoltă adulţii. După aproximativ 48 ore femela produce larve care intră în sistemul circulator pentru a-l părăsi după câteva ore şi a pătrunde în miocitele mature, pe care le transformă în celule doică. Prin reprogramarea expresiei genomice celula pierde proteinele specifice musculare, iar în jurul ei se formează o capsulă de colagen şi o reţea cir-

culatorie. În celulă larva creşte, ajungând după 20 zile la lungimea maximă, când se răsuceşte în spirală şi începe procesul de încapsulare. În decurs de 6 luni în capsulă se depune calciu, în interior larva rămânând viabilă. Larvele calcificate pot fi distinse cu ochiul liber ca nişte granule fine, opace.

Patogenie. Patologia trichinelozei este legată de prezenţa larvelor în muşchii striaţi sau organele vitale şi de reacţiile gazdei faţă de prezenţa lor. Leziunile intestinale constau într-o hiperactivitate secretorie a celulelor glandulare şi prezenţa în mucoasă a unui infiltrat cu eozinofile, edem şi focare de necroză. Tabloul patologic caracteristic se găseşte la nivelul muşchilor striaţi, care conţin larve închistate. După 3-4 zile de la pătrunderea larvei, celulele se hipertrofiază, pierd striaţiile, nucleii se colorează intens, iar în jurul celulei apare un infiltrat interstiţial cu polimorfonucleare neutrofile, eozinofile şi limfocite, care atinge apogeul în săptămânile a 5-a – a 6-a.

Manifestări clinice. Gravitatea bolii depinde de numărul de larve înghiţite, de organele invadate şi de eventuala stare de imunitate dobândită printr-o infecţie anterioară. *Faza de incubaţie* este scurtă (24-48 ore), este urmată de *faza de invazie* (intestinoinflamatorie), care debutează cu dureri epigastrice, greaţă, vomă, diaree abundentă şi febră care ajunge la 40°C. În cazurile foarte grave scaunele holeriforme subintrante duc la exitus în 24-48 ore; în formele medii în decurs de 1-2 săptămâni se trece la *faza de stare* (alergicomusculară) datorată migrării larvelor şi invadării celulelor musculare, când starea generală se alterează: bolnavul este adinamic, febril, prezintă edeme în special ale feţei şi alergii (erupţii urticariene, infiltrat Löeffler, dispnee astmatiformă), hemoragii subungheale şi subconjunctivale. Mialgiile spontane sau provocate apar spre sfârşitul săptămânii a 2-a, sub formă de dureri retroorbitare la deglutiţie şi masticaţie.

Formele severe de boală prezintă semne de toxemie, cu: deshidratare, edeme şi caşexie. Moartea poate surveni în săptămânile a 2-a–a 3-a sau, mai frecvent, a 4-a–a 8-a, ca urmare a insuficienţei cardiace, pneumoniei, encefalitei sau nefritei.

Formele benigne evoluează spre faza de cronicizare sau musculară, de închistare şi fibroză, în care sindromul inflamator regresează, dar persistă durerile musculare.

Diagnostic. Diagnosticul clinic prezumtiv este sugerat de febră, edemele periorbitale şi mialgii, care apar după consumul cărnii de porc insuficient prelucrate termic. Indicele de suspiciune creşte în cazul existenţei unui focar cunoscut.

Diagnosticul se conturează prin informaţiile procurate de unele date paraclinice nespecifice, cum sunt creşterea valorilor eozinofilelor (20-40%) şi a enzimelor musculare sau a unor examene cu o specificitate crescută, ca identificarea parazitului în carnea consumată şi prezenţa anticorpilor anti-Trichinella în sângele bolnavului. Eozinofilia se întâlneşte la 90% din bolnavii cu trichineloză simptomatică; apare după 14 zile postinfecţie, atinge valorile maxime în săptămânile a 3-a–a 4-a, apoi scade lent. Anticorpii specifici pot fi detectaţi din prima săptămână prin reacţia enzimatică (ELISA), însă prin imunofluorescenţă sau precipitare circumlarvară abia după 3 săptămâni. Anticorpii din clasa IgG rămân detectabili 2-3 ani după infestare.

Diagnosticul de certitudine este dat de identificarea larvelor în muşchi prin biopsie musculară, care poate fi efectuată din muşchii deltoid sau gastrocnemian începând din săptămâna a 3-a de boală.

Tratament. Tratamentul antiparazitar constă, în primele 2 săptămâni, în administrarea unui antihelmintic care acţionează asupra paraziţilor localizaţi în intestin: mebendazol 200-400 mg/zi sau tiabendazol 25 mg/kg/zi, timp de 10 zile. Albendazolul, în doză de 10 mg/kg/zi, timp de 15 zile, acţionează asupra ambelor stadii – intestinal şi muscular.

În cazul existenţei unor manifestări alergice (angioedem şi urticarie), a miocarditei sau encefalitei se asociază corticoterapia.

Profilaxie. Se poate preveni contractarea infecţiei fie prin evitarea consumului cărnii sau a preparatelor proaspete din carne (cârnaţi, şuncă, pastramă) nesupuse controlului sanitar veterinar, fie prin prelucrarea termică a cărnii.

Tricocefaloza

Infecţia este provocată de Trichuris trichiura (Tricocephalus dispar), un vierme care măsoară 30-50 mm şi are forma unui bici, cu regiunea anterioară efilată, reprezentând 3/5 din lungimea totală şi extremitatea posterioară îngroşată. Oul este neembrionat când părăseşte gazda, *embrionarea producându-se în me-*

diul extern, unde, în condiţii favorabile, de umiditate şi temperatură, în 3 săptămâni devine infectant.

Omul se infectează înghiţind aceste ouă odată cu apa sau alimentele contaminate. În porţiunea distală a jejunului larvele ies din ou şi pătrund în mucoasa intestinală, unde rămân aproximativ 7 zile, după care reintră în lumen şi migrează în cec şi colonul ascendent. Se ataşează de mucoasă cu extremitatea anterioară îngropată într-un tunel pe care îl creează prin enterocite, iar extremitatea posterioară atârnă în lumenul intestinal. Ouăle apar în scaun după 90 zile de la infectare.

Patogenie. Regiunea anterioară a parazitului produce leziuni evidente şi ireversibile enterocitelor. În infecţiile masive gazda răspunde printr-un infiltrat local cu limfocite, plasmocite şi eozinofile. Ulterior se produc focare hemoragice şi necrotice. În majoritatea cazurilor leziunile se limitează la zona cecală, numai în infecţiile masive este implicat colonul în întregime, inclusiv rectul. La copii parazitul pătrunde frecvent în apendice provocând inflamarea acestuia. Lezarea epiteliului mucoasei poate facilita invadarea cu protozoare sau bacterii.

Manifestări clinice. Clinica tricocefalozei variază de la infecţii asimptomatice, până la forme grave, în funcţie de intensitatea infecţiei, de localizarea parazitului şi de caracteristicile individuale (vârsta, rezervele de fier, infecţiile intestinale concomitente cu alţi agenţi patogeni infecţioşi). În mod obişnuit, infecţiile cu mai puţin de 10 paraziţi adulţi sunt asimptomatice, cele cu sute de exemplare devin clinic manifeste prin tulburări digestive, ca: dureri şi distensie abdominală şi diaree cronică.

Diagnostic. Se realizează prin descoperirea ouălor în fecale prin examen coproparazitologic folosindu-se o tehnică de concentrare. Oul are o formă caracteristică de lămâie, are dimensiunea de 50/25 µm, este de culoare brună, cu o coajă groasă şi netedă, întreruptă la cei 2 poli unde se află 2 formaţiuni mucoide. Sub aceasta este alt înveliş subţire, iar în interior o celulă nesegmentată.

Tratament. Infecţiile uşoare, fără manifestări clinice nu necesită tratament. În infecţiile masive se administrează mebendazol 100 mg de 2 ori/zi, 3 zile consecutive, sau albendazol, 400 mg, doză unică. Controlul eficienţei tratamentului se face după 3 săptămâni, prin examen coproparazitologic.

Epidemiologie. Parazitul este răspândit pe tot globul, cu precădere în zonele tropicale şi subtropicale. Este mai frecvent în comunităţile lipsite de instalaţii sanitare din zona rurală şi suburbană.

Transmiterea parazitului este legată de culturile legumicole irigate cu ape poluate. Ouăle embrionate de tricocefal se găsesc pe frunzele de salată şi pe alte legume şi fructe care se consumă crude.

Ascaridoza

Ascaridoza este cea mai răspândită helmintoză umană, prevalenţa sa fiind estimată la cca 1 miliard de cazuri. Infecţia este răspândită fie direct, prin obiceiul copiilor de a introduce pământ în gură (pica), fie indirect, prin mâinile, legumele şi fructele contaminate cu ouăle parazitului. Este întâlnită îndeosebi la copiii preşcolari şi şcolari.

Ascaris lumbricoides este un parazit specific omului, cu dimorfism sexual: femela măsoară 20-40 cm lungime, iar masculul 15-20 cm. Corpul este cilindric, uniform calibrat, cu excepţia extremităţilor care sunt ascuţite. *Femela elimină ouă care sunt nedezvoltate şi care embrionează pe sol în decurs de 10-15 zile*, în interiorul oului formându-se o larvă. Înghiţit de om oul ajunge în intestinul subţire, unde larva părăseşte oul printr-un opercul şi în scurt timp pătrunde în mucoasa intestinală, începând migrarea prin circulaţia sanguină pentru a ajunge în ficat şi plămân (ciclul perienteric). În primele 4 zile larvele se găsesc în ficat, iar în următoarele 6 zile în ţesutul pulmonar. Larvele străbat peretele alveolar intrând în alveole, apoi se angajează în bronhiole, bronhii, trahee, faringe. Pot fi eliminate prin tuse sau înghiţite, ajungând în intestin, unde în decurs de 60 zile se transformă în adulţi.

Patogenie. Răspunsul gazdei umane faţă de prezenţa parazitului este diferit în cele 2 faze evolutive, prin tipul şi intensitatea reacţiilor; în infecţia primară trecerea larvelor prin ficat şi plămân nu provoacă modificări patologice semnificative în afara cazului când migrează simultan sute de larve. Însă, în infecţiile repetate, ca urmare a sensibilizării gazdei faţă de produsele parazitare, pot apărea reacţii tisulare intense chiar când este implicat un număr mic de larve. În faza tisulară predomină reacţiile inflamatorii şi imunologice, iar în faza intestinală sunt afectate funcţiile digestive. În faza de migrare pulmonară se produc reacţii de hipersensibilizare, cu infiltrat eozinofilic tranzitoriu şi urticarie. Severita-

tea reacţiei copilului faţă de larvele migratoare este proporţională cu intensitatea infecţiei şi cu gradul de sensibilizare produsă de infecţiile anterioare. Faţă de parazitul adult gazda manifestă o toleranţă mai mare. Parazitul se situează în proximitatea pereţilor intestinali şi nu pare afectat de mişcările peristaltice ale intestinului, dar are tendinţa de a se strecura prin mici deschideri, ca apendicele şi ampula Vater.

Manifestări clinice. În timpul fazei de migrare cele mai frecvente simptome sunt cele pulmonare, care variază de la tuse uşoară până la cele de pneumonie, cu dispnee, durere retrosternală, febră mică şi ocazional erupţii cutanate.

În ascaridoza intestinală simptomele cele mai frecvente sunt durerile abdominale localizate periombilical, asociate cu senzaţia de greaţă, vomă, anorexie, diaree alternând cu constipaţie, cu răsunet posibil asupra echilibrului nutriţional. În multe cazuri bolnavul rămâne asimptomatic.

Complicaţii. Ascaridoza poate da complicaţii datorate dimesiunilor mari şi tendinţelor gregare şi migratorii ale paraziţilor. Se pot produce obstrucţii intestinale, mai frecvent întâlnite la copiii între 1-6 ani, care deseori sunt parazitaţi cu un număr mai mare de viermi şi care au şi lumenul intestinal de dimensiuni mai reduse. Debutul este brusc, cu dureri abdominale severe şi vomă. Simptomele urmează cursul similar unei obstrucţii intestinale de altă etiologie. Migrarea paraziţilor adulţi poate fi provocată de febră, anumite medicamente (antihelmintice şi anestezice), de alimente condimentate. Ei pot ajunge în cavitatea bucală, nazală, pot pătrunde în canalele biliare (apare icter mecanic) şi apendice, pot provoca perforaţii intestinale.

Diagnostic. Se realizează prin descoperirea parazitului adult, a larvelor sau ouălor. Parazitul adult poate fi eliminat prin anus şi excepţional prin cavitatea bucală sau nazală. Se poate descoperi în timpul unei intervenţii chirurgicale sau al unui examen radiologic. Larvele pot fi găsite în spută, iar ouăle în fecale. Ele apar după 60-70 zile de la infectare şi se evidenţiază mai bine printr-o metodă de concentrare.

Tratament. Tratamentul ascaridozei necomplicate constă în administrarea unui antihelmintic: mebendazol sau albendazol timp de 3 zile. În complicaţii, cum sunt obstrucţia intestinală sau biliară, este mai indicată administrarea de piperazină 50-75 mg/kg timp de 2 zile, pentru că aceasta provoacă paralizia neuromusculară a viermilor.

Oxiuroza (enterobioza)

Enterobius vermicularis este un parazit strict uman, răspândit în toată lumea, care afectează indivizi din toate mediile socioeconomice şi de toate vârstele, cu precădere copii. Este un vierme mic, alb gălbui, măsurând aproximativ 1 cm. Paraziţii se localizează în regiunea cecală, unde se hrănesc cu conţinut intestinal. Durata lor de viaţă este scurtă: între 2 şi 8 săptămâni. Femela depune toate ouăle odată în pliurile mucoasei anale. Uneori migrează şi în afara anusului, depunând ouăle în regiunea perianală. Migrarea paraziţilor spre orificiul anal are loc de obicei seara, după ce se culcă copilul şi este însoţită de un prurit anal şi perianal. În ouăle depuse embrionul îşi continuă evoluţia, transformându-se în decurs de 6 ore într-o larvă infectantă. Dacă aceste ouă ajung în cavitatea bucală prin intermediul degetelor sau al alimentelor contaminate şi sunt înghiţite, larvele sunt eliberate în duoden, cresc devenind paraziţi adulţi în jejun, apoi se stabilesc în cec, unde femela rămâne până în perioada de depunere a ouălor.

Manifestări clinice. Enterobioza este o boală cronică, datorită reinfecţiilor permanente cu ouă luate pe degete în urma gratajului (autoinfecţie) sau de la membrii familiei. Ataşarea parazitului de mucoasa intestinală poate provoca o inflamaţie uşoară locală, însă leziunile mecanice sunt nesemnificative. Majoritatea modificărilor patologice produse de acest parazit se întâlnesc la nivelul apendicelui, regiunii perianale şi în localizările ectopice ale parazitului. Parazitul invadează apendicele într-o proporţie care variază între 1-38% din cazuri, provocând apendicită. La nivelul mucoasei anale şi al tegumentelor perianale produc prurit intens, care este considerat caracteristic pentru oxiuroză. Acest simptom variază în intensitate în funcţie de sensibilitatea individuală şi de posibilitatea existenţei unei componente alergice. Ca urmare a gratajului se poate produce o dermatită care se suprainfectează cu bacterii piogene. În infecţiile masive, în special în perioada de depunere a ouălor, femelele pot migra eratic în vagin şi tractul urinar. Este posibil ca unele cazuri de enurezis să fie datorate infecţiei cu Enterobius, întrucât simptomul dispare după îndepărtarea paraziţilor.

Majoritatea infecţiilor sunt uşoare, fără a se manifestă clinic, însă uneori enterobioza poate constitui o problemă clinică prin complicaţiile provocate: dermatite, apendicite, vulvovaginite. La copii, alături

de tulburări digestive nespecifice: dureri abdominale, tulburări de tranzit intestinal, anorexie, se întâlnesc tulburări neuropsihice legate de insomnia provocată de pruritul nocturn intens: iritabilitate, nervozitate, scăderea capacității de concentrare.

Diagnostic. Se bazează pe evidențierea parazitului adult și a ouălor. De cele mai multe ori mamele văd și recunosc parazitul în regiunea perianală, vagin, în scaunele diareice. Ouăle pot fi evidențiate într-un examen coproparazitologic numai într-o proporție de 10-15% din cazuri. Cea mai eficientă metodă de evidențiere a ouălor este amprenta anală cu bandă adezivă (testul Graham), care poate decela la primul examen mai mult de 50% din cazuri. Recoltarea se face dimineața, înainte de efectuarea toaletei locale, cu o bandă adezivă transparentă care se presează pe cutele perianale, apoi se așează cu partea adezivă pe o lamă microscopică și se examinează. Ouăle măsoară 50 μm, sunt ovale, asimetrice (cu o latură plană și una convexă), transparente, având un înveliș subțire sub care se vede un embrion cu un corp oval și o prelungire ca o coadă.

Tratament. Constă în administrarea următoarelor medicamente:

– mebendazol (vermox, permax), doză unică de 100 mg, indiferent de vârstă, sau albendazol, doză unică de 400 mg;

– pamoatul de pyrantel, doză unică de 10 mg/kg;

– pamoatul de pirvinium, doză unică de 5 mg/kg.

Unii autori recomandă repetarea tratamentului după 2 săptămâni. Repetarea tratamentului depinde de tipul infecției: în infecțiile sporadice este suficientă o singură cură de tratament, însă școlarii care sunt expuși constant la infecție necesită repetarea tratamentului la 3 luni, pentru a menține infecția la un nivel scăzut. În familiile puternic infectate se vor trata simultan toți membrii, cel puțin de 2 ori pe an. Tratamentul simptomatic constă în administrarea locală, în regiunea perianală a unui unguent care calmează pruritul și reține în același timp paraziții și ouăle. Îndepărtarea acestora se realizează prin spălarea zilnică a regiunii perianale cu apă și săpun.

Epidemiologie. Enterobioza este o parazitoză contagioasă, cu o răspândire în special în colectivitățile de copii preșcolari și școlari, precum și în familiile numeroase. Rezervorul de infecție este numai omul parazitat. Ouăle rămân viabile în mediu 2-3 săptămâni. Transmiterea ouălor infectate se face direct de pe mâinile contaminate în urma gratajului regiunii anale, duse apoi la gură sau indirect, contaminând diferite obiecte sau alimente.

Profilaxia individuală se realizează printr-o respectare strictă a igienei personale. Combaterea oxiurozei în colectivitățile de copii este greu de realizat, fiind necesare acțiuni concertate de tratare a întregii colectivități, cu instituirea unor măsuri riguroase de igienă personală și de grup.

Larva migrans visceralis

Este un sindrom provocat de prezența în diverse organe a larvelor unor nematode din genul Toxocara, paraziți naturali ai câinilor sau altor animale domestice. Larvele migrează aberant prin viscere, provocând leziuni mecanice care sunt exacerbate de răspunsul inflamator al gazdei.

Etiologie. Toxocara canis, Toxocara cati, Ascaris suum, Toxocaris leonina trăiesc ca paraziți adulți în intestinul animalelor, unde elimină un mare număr de ouă care ajung în mediul extern odată cu fecalele. Omul se infectează înghițind ouăle eliminate de animalele infectate. În tractul gastrointestinal larvele părăsesc ouăle, străbat mucoasa intestinală și se angajează în vasele porte ajungând la ficat, apoi la plămân. De aici intră în circulația sistemică, răspândindu-se în diferite țesuturi și organe.

Patogenie. În țesuturi, larvele sunt captate de răspunsul inflamator al gazdei și încapsulate în granuloame în care predomină eozinofilele, unde sunt fie distruse, fie protejate, putând rămâne viabile timp de mai mulți ani. Leziunile tisulare sunt urmarea distrugerilor celulare provocate de larve, la care contribuie și răspunsul imun prin reacțiile de hipersensibilitate întârziată în care sunt implicate câteva tipuri de celule imunocompetente, inclusiv eozinofilele. Ca o consecință a invadării organelor și provocării unei reacții inflamatorii se vor produce hepatită (hepatomegalie), pneumonie cu sindrom bronhoobstructiv sau miocardită. În ochi reacția inflamatorie este de intensitate redusă.

Manifestări clinice. Sunt determinate de încărcarea parazitară (numărul de ouă înghițite), de frecvența infectărilor, distribuția anatomică a larvelor și de răspunsul imun al gazdei. Infecția cu Toxocara poate provoca 2 sindroame: larva migrans visceralis (LMV) și larva migrans ocularis (LMO).

Larva migrans visceralis se întâlneşte de obicei la copii cu vârsta cuprinsă între 1-4 ani cu un istoric de pica. Copiii cu infecţii masive prezintă febră, tuse cu wheezing, convulsii, dureri abdominale. La examenul fizic se constată hepatomegalie, raluri, erupţii urticariene şi adenopatie. Copiii cu infecţii uşoare fac o formă latentă, care poate evolua asimptomatic sau cu simptome nespecifice: dureri abdominale, tuse, cefalee, tulburări ale somnului, în prezenţa unei serologii pozitive pentru Toxocara şi de cele mai multe ori a unei hipereozinofilii.

Larva migrans ocularis poate fi determinată de migrarea în ochi a unei singure larve. De aceea, în istoricul bolii poate să nu intervină pica sau contactul cu câinele şi pot lipsi multe din semnele clinice asociate migrării larvelor (eozinofilia, leucocitoza, anticorpii specifici). Manifestările esenţiale sunt: granulomul de pol posterior, endoftalmia cronică, uveita, granulomul periferic. Larva migrans ocularis se întâlneşte la copiii mari, este localizată unilateral şi se manifestă prin strabism, diminuarea acuităţii vizuale şi congestia ochiului. Simptomele apar şi dispar pe perioade de mai multe zile sau săptămâni. Inflamaţia acută a retinei sau nervului optic poate conduce la pierderea vederii, iar boala cronică la fibroză retiniană cu detaşarea retinei.

Diagnostic. Determinarea etiologiei sindromului larva migrans visceralis este dificilă, întrucât larvele pot fi decelate numai în spută sau în biopsia de ţesut, care este rareori indicată. De aceea diagnosticul se stabileşte de obicei pe criterii clinice. Eozinofilia (>500/mm^3) găsită la un copil expus contactului cu câinele parazitat şi care prezintă hepatomegalie şi o suferinţă pulmonară de tip bronhoobstructiv sugerează această condiţie. Diagnosticul poate fi completat prin evidenţierea anticorpilor circulanţi anti-Toxocara prin reacţia imunoenzimatică (ELISA) cu un grad înalt de sensibilitate (78%) şi specificitate (92%). Noile tehnici imagistice, echografia şi tomografia computerizată pot fi folosite pentru detectarea şi localizarea leziunilor granulomatoase determinate de Toxocara. Examenul coproparazitologic este în mod notoriu negativ.

Copiii cu larva migrans ocularis nu prezintă manifestările sistemice obişnuite din larva migrans visceralis. Semnele clinice sunt restrânse la ochi şi trebuie diferenţiate de celelalte boli oculare ale copilăriei, inclusiv retinoblastomul, cu care este uneori confundat. Spre deosebire de LMV, valoarea eozinofiliei sanguine nu depăşeşte 10%; când este mai ridicată indică o evoluţie oculară în cadrul LMV. Prezenţa eozinofilelor în umoarea apoasă sugerează o oftalmită parazitară, dar nu este specifică toxocarozei. În schimb, demonstrarea prezenţei anticorpilor anti-Toxocara în fluidele oculare denotă prezenţa parazitului mai ales atunci când titrul acestor anticorpi este mai ridicat decât al anticorpilor serici.

Tratament. Urmăreşte: a) diminuarea răspunsului inflamator faţă de larve şi produsele lor metabolice prin antihistaminice şi corticoizi, indicate în special la pacienţii cu atingere miocardică şi a sistemului nervos central, precum şi b) omorârea larvelor prin medicaţie antihelmintică.

Compuşii benzimidazolici acţionează asupra metabolismului glucozei viermilor, însă, întrucât evoluţia spontană a toxocarozei se face spre oprirea progresivă a migrării larvelor, care intră într-o stare de „adormire" în care metabolismul lor se reduce, acţiunea antihelminticelor asupra celor ce ajung în această fază poate fi redusă şi ea. Succesul tratamentului este determinat de precocitatea instituirii lui. Medicamentul de elecţie este dietilcarbamazina, administrată în primele 3 zile în doză de 0,5 mg/kg, apoi crescând progresiv până la 6 mg/kg/zi, timp de 10 zile. Rezultate comparabile s-au obţinut şi cu albendazol, în doză de 10 mg/kg/zi, timp de 5-10 zile.

Schema terapeutică a LMO include prednison 1 mg/kg/zi, timp de 2-4 săptămâni, pentru a reduce răspunsul inflamator eozinofilic intraocular, iar ca medicaţie antihelmintică dietilcarbamazina, 6 mg/kg/zi, timp de 3 săptămâni.

În afara chimioterapiei sunt necesare o serie de măsuri care să prevină reinfecţia: identificarea sursei ouălor de Toxocara canis, modificarea factorilor de risc personal, cum sunt geofagia şi lipsa igienei personale, evitarea accesului copiilor în zonele cu solul contaminat de fecalele animalelor şi tratarea pisicilor şi câinilor purtători de helminţi.

Larva migrans cutanata

Larva migrans cutanata este termenul acordat fenomenului de migrare a larvelor de nematode care se dezvoltă pe sol până la stadiul infectant şi sunt adaptate la modul de pătrundere transcutanat. Sindromul este provocat de unele specii de Ancylostoma care parazitează în mod obişnuit câinii şi pisici-

le: Ancylostoma brasiliense, Ancylostoma caninum, Uncinaria stenocephala. Erupţii cutanate tranzitorii pot provoca şi paraziţii umani: Ancylostoma duodenale, Strongyloides stercoralis, Necator americanus. Paraziţii adulţi trăiesc în intestinul animalelor, care elimină odată cu fecalele şi ouăle paraziţilor. Din ouă ies larve filariforme, care pătrund prin tegumentul persoanelor care vin în contact cu solul contaminat. În punctul de pătrundere se formează o papulă eritematoasă, pruriginoasă, apoi după 2-3 zile se formează în derm un tunel şerpuitor care poate atinge lungimea de 15-20 cm. În scurt timp papula se transformă în veziculă şi, pe măsură ce larva înaintează cu 1-2 centimetri pe zi, porţiunea mai veche se usucă şi ia aspect de crustă. Înaintarea larvei prin derm provoacă un prurit intens, care-l determină pe copil să se scarpine, provocându-şi leziuni de grataj, prin care pătrund bacterii piogene. Larva poate rămâne activă mai multe săptămâni, putând implica zone întinse cutanate. Leziunile pot fi solitare sau multiple, fiind localizate pe zonele descoperite ale corpului, de obicei pe extremităţi (fig. 24.24).

Fig. 24.24 – Larva migrans cutanata: leziune eritematoasă cu aspect liniar, serpiginos.

Diagnostic. Se stabileşte după aspectul clinic de tunel şerpuitor, pruriginos.

Tratament. Leziunea se poate vindeca spontan în decurs de câteva săptămâni. Tiabendazolul este medicamentul de elecţie şi poate fi aplicat topic, fie administrat oral, în doză de 25 mg/kg/zi, timp de 5 zile.

Profilaxie. Infectarea copiilor se produce prin contactul tegumentelor cu solul umed şi cald care conţine larve de Ancylostoma sau Strongyloides. Aceasta se petrece de obicei pe plajele de nisip, parcurile de joacă ale copiilor la care au acces şi câinii şi pisicile. Măsurile profilactice vizează îngrădirea accesului animalelor în aceste zone, eliminarea paraziţilor intestinali prin tratarea periodică a câinilor, tovarăşi de joacă ai copiilor.

Bibliografie

BHATIA V., SARIN S.J.: Hepatic larva migrans: evolution of lesion, diagnostic and role of high-dose albendazole therapy. Am. J. Gastroenterol. 1994; 84: 624-7.

DRAGOMIRESCU M.: Contribuţii privind valoarea diagnostică a testelor de trichineloză. Rev. Bacteriol. Parazitol. Epidemiol. 1985; 2: 27.

ELLIS G.S.Jr., PAKALNIS V.A.: Toxocara infestation: clinical and epidemiological association with seropositivity in kindergarten children. Ophtalmology 1986; 93: 1032-7.

GHERMAN I.: Trichineloza şi chistul hidatic. Edit. ALL, 1990.

GILMAN R.H., CHONG Y.H.: The adverse consequences of heavy Trichuris infection. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1983; 77:432-38.

GROLL E.: Praziquantel for cestode infections in man. Acta Trop. 1980; 37:293-96.

GILLEESPIE S.H.: Human toxocariasis. Comunicable Dis. Rep. Rev. 1993; 3 (10): R:140-3.

KHUROO M.S., ZARGAR S.A.: Sonographic appearance in biliary ascariasis. Gastroenterology 1987; 93: 267-72.

LAZĂR L., RĂDULESCU S., MIHĂILESCU P.: Noi aspecte în clinica şi terapia cestodozelor umane. Rev. Rom. Parazitol. 1998; 2:54-56.

LOBOVSKA A., ZACKOVA M.: The ocular form of toxocariasis. Cesk Oftalmol. 1994; 50: 186-90.

MARMOR M., GLICKMAN L.: Toxocara infection in children: epidemiologic and neuropsychologic finding. Am. J. Public Health. 1987; 82: 116-18.

MEYER E.A., RĂDULESCU SIMONA: Giardia and giardiasis. Adv. Parasitol. Academic Press, London. 1979.

NUTTING S.W.: Abdominal pain due to Enterobius vermicularis. Can. J. Surg. 1980; 23: 286-87.

OKELO G.B.A., HAGOS J.: Farmacokinetics of Albendazole in children with hydatic disease. East Afr. Med. J. 1983; 70: 643-45.

PROFITT R.D., WALTON B.C.: Ascaris pneumonia in a two year-old girl. New Engl. J. Med. 1962; 1: 931.

RĂDULESCU SIMONA, ANGELESCU N., HORVAT T., LAZĂR LIDIA, CREŢU CARMEN, POPA LOREDANA, FILIU PATRICIA: Studiu clinic al eficienţei tratamentului cu albendazol în hidatidoza umană. Chirurgia 1996; 92(5): 331-8.

RAJESHWARI K., JAGGI N.: Determinants of symptomatic giardiasis in childhood. Trop. Gastroenterol. (India) 1996; 17: 70-76.

RASMUSSEN L.N., DIRDAL M., BIRKEBAEK N.H.: Covert toxocariasis in a child treated with low dose diethilcarbamazine. Acta Paediatr. 1993; 82: 116-18.

SCARLAT P., PANAITESU D.: Chistul hidatic la copil. Edit. Medicală, Bucureşti, 1987.

SIMON R.S.: Pinworm infestation and urinary tract infection in youg girls. Am. J. Dis. Child. 1974; 128: 21-22.

STEFANCIKOVA A., HAVASIOVA K.: Serodiagnosis of larval toxocarosis in Slovakia. Bratisl. Lek. Listy. 1993; 94: 99-102.

TOMASIK J., GRUZYBOWSKI J.: Activity of specific IgG, IgM and IgE antibodies in human trichinelosis. Wiad. Parazytol. 1992; 38: 127.

UNGAR B., JOLKEN R.: Enzyme linked immunosorbent assay for detection of Giardia lamblia in fecal specimenes. J. Inf. Dis. 1984; 149: 90-97.

WAGNER E.D., PENA CHAVARRIA A.: Morphologically altered eggs of Trichuris trichiura following treatment with mebendazole. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1974; 23: 154-57.

Capitolul 25

INTOXICAŢII ACUTE LA COPIL

CONDUITA PRACTICĂ ÎNTR-O INTOXICAŢIE ACUTĂ

Coriolan Ulmeanu

Intoxicaţiile acute sunt urgenţe medicale deosebite, a căror evoluţie ulterioară depinde adesea de primele gesturi terapeutice efectuate. În practică, problema se pune diferit, dacă toxicul este cunoscut sau necunoscut.

Intoxicaţiile cele mai frecvente sunt realizate cu medicamente: benzodiazepine, barbiturice, fenotiazine, salicilaţi, paracetamol, imipramină şi alte antidepresive triciclice, digitalice, Amanita phalloides, sodă caustică şi acizi tari şi, mai rar, în ultimii ani, cu insecticide de tip carbamaţi heterociclici şi organofosforice (tabelul 25.I).

I. Intoxicaţia cu toxic cunoscut poate fi:

1. Accidentală – între vârsta de 9 luni şi 5 ani, (cel mai frecvent).
2. Voluntară – la adolescenţi (în scop suicid).
3. Iatrogenă.

Toxicul este identificat de regulă de anturaj.

Anamneza rapidă trebuie să precizeze:

1. Natura toxicului.
2. Ora la care a fost ingerat, inhalat etc.
3. Ora ultimei mese.
4. Gesturile efectuate la domiciliu.
5. Cantitatea absorbită – examene de laborator.
6. Vârsta şi greutatea copilului.

Orice intoxicaţie la copil va fi abordată ca fiind potenţial gravă.

II. Dacă intoxicaţia nu este recunoscută de anturaj, de părinţi, ea trebuie suspectată în faţa următoarelor manifestări clinice apărute brusc:

1. Comă.
2. Convulsii.
3. Depresie respiratorie, bradipnee sau gaspuri.

TABELUL 25.I

SINDROAME TOXICE CLINICE MAI FRECVENT ÎNTÂLNITE

Sindrom	*Simptome*	*Toxicul (listă parţială)*
Muscarinic	Diaree, micţiuni frecvente, mioză, bradicardie, bronhoree, vomă, lăcrimare, hipersecreţii	Acetilcolină, pilocarpină, ciuperci, carbamaţi, organofosforice
Nicotinic	Tahicardie, hipertensiune, fasciculaţii musculare, paralizii	Insecticide (nicotinic), tutun
Anticolinergic	Piele uscată, hipertermie, sete, disfagie, midriază, tahicardie, retenţie urinară, halucinaţii, stop respirator	Beladonă, ciuperci, scopolamină, antihistaminice, antidepresive triciclice, supradozare de sedative
Simpatomimetic	Excitaţia SNC, hipertensiune, convulsii, tahicardie	Teofilină, cofeină, LSD, cocaină, fenciclidină, fenilpropanolamină, amfetamină
Narcotic Opioid	Depresia SNC, hipoventilaţie, hipotensiune, mioză	Codeină, Lomotil, heroină, propoxifen, pentazocină, morfină
Sindrom de întrerupere, sevraj	Diaree, midriază, tahicardie, lăcrimare, crampe, halucinaţii	Alcool, barbiturice, benzodiazepine, cloralhidrat, narcotice

4. Colaps.
5. Tulburări de ritm cardiac.

Examenul clinic: rapid şi complet, va aprecia consecinţele intoxicaţiei asupra funcţiilor vitale şi starea neurologică a copilului notând:

1. Tulburări de conştienţă – comă (grade de profunzime).
2. Respirator: frecvenţa respiratorie, regularitatea ritmului respirator, coloraţia tegumentelor, auscultaţie.
3. Hemodinamic: puls, tensiune arterială, timp de recolorare capilară, starea extremităţilor.
4. Examenul cavităţii bucale, căutând halena particulară.

5. Examenul pupilelor – mioza (intoxicaţiile cu organofosforate şi carbamaţi), midriaza (în coma profundă sau intoxicaţia cu atropinice).

După această evaluare, ne vom informa foarte rapid asupra:

1. Toxicului şi complicaţiilor date de acesta: protocoale, sistem informatic TOX-APEL[1].

2. Vom îndruma copilul spre un spital cu unitate de reanimare infantilă şi specialişti în toxicologie clinică.

Pentru orice intoxicaţie probele paraclinice care trebuie recoltate în urgenţă sunt:

- Sânge: hemoleucogramă, uree, creatinină, ionogramă, osmolaritate, EAB (echilibru acidobazic), glicemie, analize toxicologice – nivele serice, fibrinogen, amoniemie.
- Urină: pH, analize toxicologice – identificări calitative rapide.
- Altele: examen radiologic (toracic şi abdominal), ECG, analize toxicologice din lichidul de spălătură gastrică, identificări calitative toxicologice din primul jet obţinut de la spălătura gastrică.

Tratamentul intoxicaţiilor are ca obiective:

I. Îndepărtarea toxicului de la poarta de intrare.

II. Îndepărtarea toxicului ingerat.

III. Îndepărtarea toxicului din circulaţie.

IV. Antagonizarea efectelor specifice toxicului.

I. Îndepărtarea toxicului de la poarta de intrare beneficiază de următoarele mijloace terapeutice:

A. Poarta de intrare cutanată şi oculară: spălarea abundentă a tegumentelor şi mucoaselor cu apă simplă sau cu ser fiziologic; nu vor fi administrate antidoturi local.

B. Poarta de intrare respiratorie: scoaterea rapidă din mediul toxic; la nevoie intubaţie şi ventilaţie asistată, oxigen.

C. Poarta de intrare digestivă:

1. *Provocarea de vărsături* prin: excitarea mecanică faringiană (la domiciliu), administrarea de sirop de Ipeca (1 linguriţă/10 kg greutate corporală: 10-15 ml la 1-3 ani, 20-30 ml după 3 ani), administrat din nou după 30 min în caz de eşec), sau apomorfină (0,1 mg/kg i.m. în spital), cu condiţia să dispunem de antidot în caz de incidente: depresie respiratorie, vărsături incoercibile – naloxon (0,1 mg/kg i.m.). Înainte de a provoca vărsăturile, este utilă administrarea de apă: 200-300 ml pentru a dilua agentul toxic.

2. *Spălătura gastrică* va fi făcută cu apă cu sare (4 g/l) sau apă + ser fiziologic, în doză de 200 ml/kg corp, făcându-se 10-15 pasaje, până când apa este curată. Se vor folosi sonde Faucher nr. 8 sub 2 ani şi 12 după aceea. Înainte de a începe spălătura gastrică, medicul trebuie să efectueze un examen clinic complet şi să stabilească dacă indicaţia de spălătură gastrică este reală. La pacientul în comă, spălătura gastrică se face după intubarea orotraheală în serviciul ATI, pentru următoarele toxice:

- Psihotrope (barbiturice, hipnotice, heroină).
- Cardiotrope (digitalice, inhibitori ai canalului de calciu, antidepresive triciclice).
- Convulsivante (organofosforice, carbamaţi, antidepresive triciclice, izoniazidă şi stricnină).

Spălătura gastrică se va face în terapie intensivă cu monitorizare ECG şi cu posibilitatea de ventilaţie asistată. Spălătura are în general indicaţie majoră în prima oră de la ingestie până la 4-6 ore, dar este justificată în unele intoxicaţii şi după 12-48 ore.

Tehnică:

- Sonda Faucher lubrifiată va fi introdusă prin gură.
- Lungimea sondei = distanţa gură – ombilic.
- Pacientul se aşează în decubit lateral stâng.
- Se controlează dacă sonda este în stomac prin auscultare abdominală la injectarea a 20 cm^3 de aer.
- Se ataşează o pâlnie la capătul sondei, la circa 50 cm deasupra capului copilului, se introduce pe sondă apă sărată (4 g de NaCl la litru sau amestec 1/2 apă distilată + 1/2 ser fiziologic), în prealabil încălzită la 20°C.
- Iniţial se introduce o cantitate mică de lichid (50-100 ml), care este extrasă şi păstrată pentru examenul toxicologic.
- Se calculează cantitatea totală de lichid necesar: 200 ml/kg corp.
- La fiecare manevră se introduc circa 20 ml/kg corp.
- Criteriul de eficacitate este eliminarea unui lichid curat sau negativarea reacţiilor de identificare a toxicelor în lichidul de spălătură. La pacientul în comă sau la cei intoxicaţi cu medicamente cu ciclu enterohepatic, sonda este lăsată în drenaj liber.

Acest tip de spălătură se face în toate intoxicaţiile medicamentoase.

Contraindicaţiile spălăturii gastrice:

- Intoxicaţii prin: caustice (baze tari, acizi tari), petrolifere, spumante (săpunuri, şampoane).
- Comă (implicând intubaţie orotraheală).

[1] Telefon (septembrie 2000).

• Bolnav neintubat în toate situațiile care comportă risc de aspirație: convulsii, pierderea reflexelor de protecție ale căilor respiratorii superioare.
• Vârsta sub 6 luni.
• Condiție hemodinamică precară (colaps).
• Ileus.

Gastrotomia sau endoscopia se recomandă pentru toxice solide, ca tablete de permanganat de potasiu, creion de nitrat de argint etc.

II. Inactivarea toxicului ingerat se poate face la poarta de intrare prin:

A. Administrarea de cărbune activat, 1 g/kg corp, administrat după provocarea de vărsături și spălătură gastrică, mai ales în intoxicațiile cu: aspirină, barbiturice, digitalice, colchicină, fenol, petrol, paration, cocaină, atropină, oxalați, iod, fosfor, arsenic, albastru de metilen etc.

Limitarea absorbției digestive se face practic prin:
• Administrarea de cărbune activat 1g/kg diluat de 5 ori în apă (o linguriță de supă rasă = 3,5 g cărbune activat). Este contraindicată dacă se administrează antidot pe sondă (de exemplu, acetilcisteină în intoxicația cu paracetamol).
• Purgativ salin ca: sulfat de Na 250 mg/kg administrat la terminarea lavajului gastric sau în timpul acestuia (la medicamente retard).

Modern, accelerarea tranzitului intestinal se face prin administrarea de manitol 20%, 50-100 ml, introdus pe sondă la sfârșitul spălăturii gastrice, sau sorbitol, 2 ml/kg p.o. din soluție 70%. Se poate apela și la irigație intestinală continuă cu soluție de polietilenglicol, 40 ml/kg/oră, maxim 2 l/oră.

Dializa gastrointestinală sau enterodializa presupune repetarea dozelor de cărbune activat 1 g/kg corp la interval de 4 ore în intoxicațiile cu toxice cu recirculație enterohepatică: antidepresive triciclice, antipirină, barbiturice (fenobarbital), teofilină, digitală (digoxin, digitoxin), salicilați, carbamazepină, fenitoină, substanțe atropinice, tetraciclină, fier, formaldehidă, sulfamide, metotrexat.

Alte neutralizante:

B. Tanin – 4 g/doză – în intoxicațiile cu alcalozi, metale și săruri insolubile.

C. Soluții albuminoase (albuș de ou în apă) în intoxicațiile medicamentoase, acizi.

D. Acizi slabi: acetic 1% 100-150 ml sau acid ascorbic (lămâie) în intoxicațiile cu baze tari.

E. Hyposulfene – neutralizează apa de Javel și permanganatul de K, doza fiind 50-100 ml.

F. Colestiramina, 9-20 g, întrerupe ciclul enterohepatic pentru digitalice, antidepresive, teofilină.

III. Îndepărtarea toxicului din circulație se realizează în principal:

A. Pe cale respiratorie, pentru toxicele volatile, ca: alcali, alcooli, benzen, cetone, cloroform, eter, oxid de carbon, tetraclorură de carbon.

B. Pe cale renală, pentru produsele care se elimină prin rinichi, ca: barbiturice, digitalice, imipramină și derivați, procainamidă, bariu, cloroform, hormoni tiroidieni, chinină și chinidină. Epurarea renală prin diureză osmotică cuprinde 2 tehnici:

• *Diureza neutră* se realizează cu cantități mari de lichide, de 4 l/m^2/suprafață corporală sau 100-150 ml/kg (1/3 manitol 10%, 2/3 glucoză 10%, NaCl, KCl conform ionogramei); beneficiază intoxicația cu litiu.

• *Diureza alcalină* (1/3 $NaHCO_3$, 1/3 manitol 10%, 1/3 glucoză, KCl și NaCl). Are indicație pentru intoxicațiile cu barbiturice, salicilați, fenotiazine, carbamați. Se vor monitoriza pH-ul sanguin (7,5), pH-ul urinar (7-8), ionograma sanguină, diureza orară pe sondă.

Epurarea extrarenală se face prin dializă peritoneală sub 2 ani și hemodializă după această vârstă. Toxicele dializabile sunt: barbiturice lente (fenobarbital, amobarbital, secobarbital, pentobarbital, nivel seric mai mare 400 mg/dl), tranchilizante, aspirină, fenacetină, codeină, heroină, paraaldehidă, cloralhidrat, meprobamat (>200 mg/dl), amidopirină, derivați halogenați, metale (plumb, fier), alcooli (metanol >0,1 g/dl, etilenglicol), antibiotice, amoniac, atropină, difenilhidantoină, tiocianați, teofilină. Intoxicația cu ciuperci de tip Amanita phalloides beneficiază de dializă în primele 24 ore de la ingestie.

Indicații de hemodializă în urgență sunt:
• Comă gradul III-IV, hipotensiune, hipotermie.
• Agravare progresivă.
• Complicații (plămân de șoc, sepsis).
• Nivel seric mare: fenotiazine >100 mg/l, salicilați >800 mg/l, meprobamat >100 mg/l, teofilină >50 mg/l etc.

Hemoperfuzia este o metodă de epurare realizată prin trecerea sângelui pe o coloană de cărbune activat sau rășini schimbătoare de ioni. Exanguinotransfuzia are indicație în intoxicațiile cu toxice hemolizante, ca: veninuri, naftalină, warfarină, sau cu substanțe methemoglobinizante, ca: anilină, nitriți, clorați etc., și în intoxicațiile cu toxice nedializabile, fără antidot specific.

IV. Antagonizarea efectelor specifice toxicului aflat în circulaţie se face prin antidoturi adevărate, care sunt foarte puţine:

Antidoturi nespecifice:

• Adrenalină: soluţie 1/1000:0,01 ml/kg/doză maximă: 0,5 ml/doză/s.c.;

• Atropină: 0,01 mg/kg/doză i.v. sau s.c., se va repeta dacă este necesar la 10 min interval.

• Bicarbonat ($NaHCO_3$) doza în mmol = (excesul de bază ×0,3 ×greutatea): 2; perfuzie lentă de 0,025-0,5 mmol/kg/h dacă se cunoaşte alcalinizarea urinelor.

TABELUL 25.II

ANTIDOTURI ADEVĂRATE

Toxic	*Antidot*	*Doză*	*Comentarii*
β-blocante Propranolol Distonocalm	Glucagon	100-150 µg/kg i.v. până la 2,5-5 mg/h timp de 5-12 ore	Efectele unei singure doze apar la 5-10 min şi durează 15-30 min
Acetaminofen Paracetamol	N-acetilcisteină	150 mg/kg i.v.	Doza iniţială pe sondă 140 mg/kg
Atropină	Fizostigmină	0,5 mg i.v.în 6 s max. 1 mg/min	Contraindicată în astm, diabet, obstrucţie/ retenţie de urină
Benzodiazepine Midazolam	Flumazenil Anexate 0,01mg/kg	Practic 0,2 mg (2 ml) i.v. în 30 s se pot repeta după 30 s 0,3 mg (3 ml). Următoarele doze: 0,5 mg în 30 s dacă nu apare răspuns în 5 min	Flumazenilul nu este recomandat în intoxicaţia cu antidepresive triciclice sau în caz de convulsii
Blocante ale canalelor de calciu (tip nifedipină)	Gluconat de Ca 10% (100 mg/ml) Glucagon	100-200 mg/kg/doză i.v. lent, dar nu mai mult de 2 g, până la obţinerea răspunsului	Monitorizarea nivelului de Ca Contraindicat în intoxicaţiile digitalice
Carbamaţi heterociclici	Numai atropină i.v., s.c.	Se începe cu 0,01 mg/kg 1 fiolă 1 ml=1mg	Este interzisă folosirea de Toxogonin
Cianuri	Trusa Lilly: - nitrit de amil - nitrit de Na - tiosulfat de Na		
CO	O_2	100% prin inhalare	$T_{1/2}$ din COHb este de 240 min în condiţii normale, $T_{1/2}$ este de 60 min la pacienţii ventilaţi cu O_2 100%
Dicumarinice Warfarină	Vitamină K_1	1-2 mg/kg i.m.	În caz de urgenţă se recuge la PPSB
Digitalice Digoxin	Anticorpi antidigoxină tip Fab	60 mg pentru 1g de glicozid	Indicaţie la peste 5 ng/ml – nivel seric digoxină
Etilenglicol, alcool metilic, alcool izopropilic	Alcool etilic	0,1 g/kg/oră Etilenglicol: urgenţă: dializă	Se va administra până la dispariţia cristalelor de oxalat din urină
Fier	Desferal	i.m. 40 mg/kg, i.v. 25 mg/kg	Spălătură gastrică cu bicarbonat de Na 1%. Se vor lăsa în stomac 5 g Desferal + 50 ml apă
Hipocalcemiante, Zymaflor, acid oxalic, cadmiu	Ca gluconic 10% i.v.	0,5 ml/kg i.v. lent în 5-10 min	
Izoniazidă HIN	Vitamină B_6	250 mg i.v.	Doza B_6 = 1g pentru 1 g HIN
Nitriţi, anilină (methemoglobinemie)	Albastru de metilen soluţie 1% (10 mg/ml)	0,2 ml/kg i.v. în 5 min, se poate repeta după 20 min, doza maximă 4 mg/kg	Poate cauza hemoliză la pacienţii cu deficienţă de G6PD. Poate fi folosită vitamina C 0,5g/kg
Opiacee Lomotil	Naloxonă	0,01 mg/kg/doză pentru dispariţia depresiei respiratorii până la 0,1 mg	Efecte maxime la 2 ore, este necesară perfuzia continuă
Oraganofosforice	Atropină – antidot fiziologic, i.v., s.c. Toxogonin	Până la apariţia midriazei Toxogonin – fiole 1 ml=250 mg, doză 5-8 mg/kg repetată de 1-2 ori/24 ore	La atropină se pot face sute de fiole

• Difenhidramină hidroclorică, în intoxicația cu fenotiazine și metoclopramid 1-2 mg/kg corp/i.v., p.o.

Prevenirea intoxicațiilor acute, accidentale și voluntare la copil este esențială, rolul medicului fiind fundamental în informarea părinților asupra toxicelor aflate de multe ori la îndemâna copiilor. Ei vor fi instruiți ce trebuie să facă în caz de intoxicație: solicitarea de urgență a medicului de familie, apel telefonic la centrul antitoxic (TOX-APEL).

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU ACIZI COROZIVI ȘI BAZE TARI

Coriolan Ulmeanu

Acizii corozivi și bazele tari au în primul rând acțiune toxică locală la nivelul tegumentelor și mucoaselor, dar la copil realizează în caz de intoxicație și fenomene sistemice importante.

• **Acizii corozivi.** Cel mai frecvent implicați în intoxicații la copil sunt: acidul acetic (esența de oțet), acidul clorhidric, acidul azotic, acidul fosforic și sulfuric. Doza letală pentru acidul sulfuric concentrat este de 5-10 g, pentru acidul acetic 10-20 g (în caz de oțet concentrație 4-9%, doza letală este 200-300 ml).

Fiziopatologie. Acțiunea locală corozivă se realizează prin intermediul ionilor de H^+, care produc necroză de coagulare (cele mai grave leziuni se produc la nivelul mucoasei gastrice).

• **Alcalii caustici – bazele tari.** Cel mai frecvent implicați în intoxicații la copil sunt: hidroxidul de Na (soda caustică), hidroxidul de K, hidroxidul de NH_4, carbonatul de Ca, carbonatul de K, silicatul și fosfatul de Na, hipocloritul de Na și de K – apa de Javel. Accidentele grave se produc de obicei prin ingestie accidentală – la copilul mic, sau voluntară – la copiii mai mari de 12 ani. Doza letală pentru NaOH este de 10-20 g la adult și 3-5 g pentru copil.

În cazul ingestiei unei substanțe caustice este foarte important să precizăm următoarele:

• tipul substanței;
• concentrația;
• momentul ingestiei.

Manifestări clinice. Manifestările clinice apar rapid după ingestia de substanțe caustice, adesea sunt foarte severe, determinând internarea pacientului într-o secție de terapie intensivă.

Absența leziunilor bucale nu exclude posibilitatea afectării severe la nivelul esofagului sau stomacului.

Examenul obiectiv al copilului cu ingestie de substanță caustică trebuie efectuat complet, notând obligatoriu eventualele arsuri cutanate sau corneene.

Cele mai importante manifestări clinice sunt:

– arsuri corneene, ale mucoasei cavității bucale, sialoree, afonie/disfonie.

Manifestări respiratorii:

– stridor, tuse, dispnee, tiraj intercostal.

Manifestări digestive:

– vărsături alimentare sau sanguinolente, disfagie, hemoragie digestivă, dureri abdominale, semne clinice de peritonită prin perforație.

Manifestări cutanate:

– arsuri, eritem.

Diagnosticul și tratamentul în intoxicația cu substanțe caustice sunt redate în fig. 25.1.

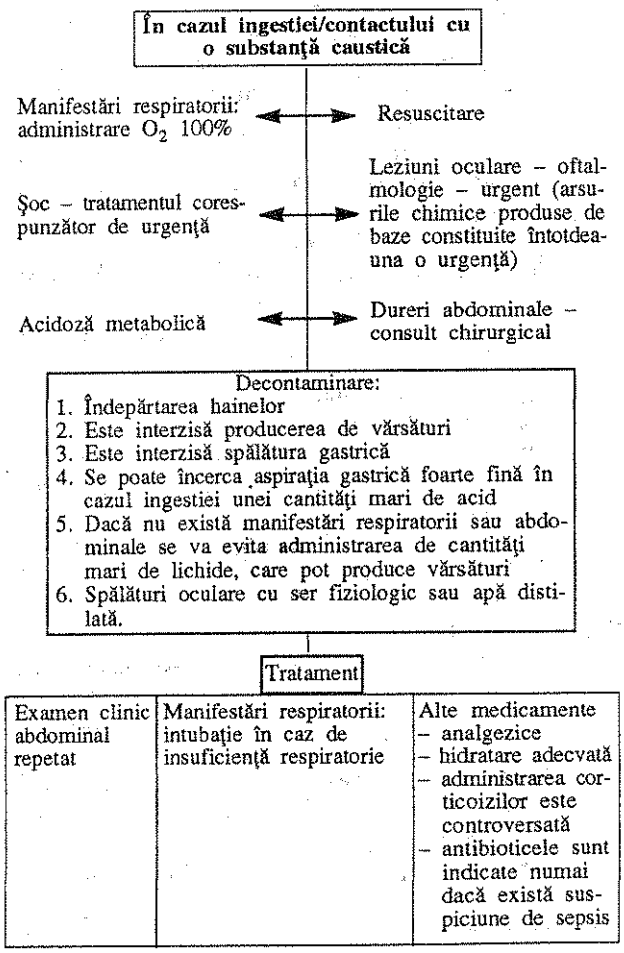


Fig. 25.1 – Algoritm de diagnostic și tratament în intoxicația cu substanțe caustice.

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ALCOOLI ŞI ETILENGLICOL

Coriolan Ulmeanu

Substanţele cel mai frecvent implicate în intoxicaţiile copilului sunt alcoolul etilic (etanol), alcoolul metilic (metanol) şi etilenglicolul (antigel).

În tabelul de mai jos (25.III) sunt prezentate datele toxidinamice cele mai importante legate de aceste intoxicaţii.

• **Intoxicaţia cu alcool etilic. Manifestări clinice:**

– doze mici: greaţă, vărsături, dislalie, tulburări de mers şi echilibru, ataxie;

– doze mari: depresia SNC, iritabilitate, convulsii, comă, apnee;

– alte manifestări: gastrită, afectare miocardică, hipoglicemie.

Date paraclinice utile pentru diagnostic:

Sânge: hemogramă, uree, creatinină, glucoză, Astrup, osmolaritate, calciu, magneziu, pH, corpi cetonici, GPT, GOT, amilază, lipază, screening toxicologic, nivel seric de etanol.

Urină: examen de urină, screening toxicologic.

Alcoolemia:

• 100-150 mg/dl: intoxicaţie;

• 50-150 mg/dl: euforie, logoree, vorbire incoerentă, tulburări vizuale;

• 150-250 mg/dl: mers ebrios, dislalie, confuzie, ataxie, convulsii;

• > 250 mg/dl: comă;

• > 400 mg/dl: deces.

Atenţie! O alcoolemie de 50 mg/dl la sugar şi copilul mic poate produce: hipoglicemie, hipotermie şi chiar comă.

Diagnosticul şi tratamentul în intoxicaţia cu alcool etilic sunt redate în fig. 25.2.

• **Intoxicaţia cu alcool metilic şi etilenglicol. Manifestări clinice:**

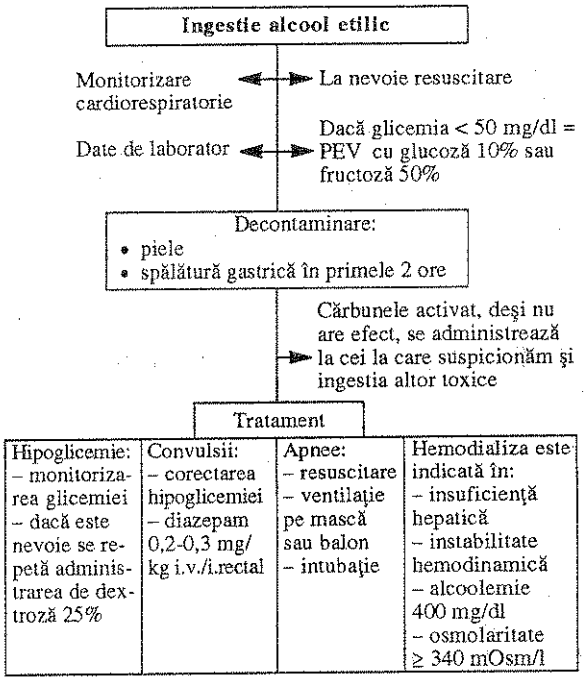


Fig. 25.2 – Algoritm de diagnostic şi tratament în intoxicaţia cu alcool etilic.

Metanol: greaţă, vărsături, dureri abdominale, hemoragie digestivă, pancreatită, depresie SNC, iritabilitate, cefalee, ameţeli, comă, apnee, tulburări de vedere până la orbire.

Etilenglicol:

Stadiul I (4-8 ore): depresie SNC, letargie, convulsii, comă, tetanie, vărsături, tulburări de ritm cardiac.

Stadiul II (8-16 ore): comă, insuficienţă cardiorespiratorie.

Stadiul III (24-72 ore): necroză tubulară acută, insuficienţă renală acută.

TABELUL 25.III

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ALCOOLI ŞI ETILENGLICOL

	Metabolit	*Cetoză*	*Depresie SNC*	*Halenă*	*Manifestări clinice caracteristice*	*Produse comerciale*
Alcool etilic	acetaldehidă acid acetic	+	+	+	Cetoacidoză alcoolică asociată rareori cu depresia SNC	Băuturi alcoolice, apă de gură, apă de colonie, solvenţi
Alcool metilic	formaldehidă acid formic	++	+	–	Orbire, modificări caracteristice ale fundului de ochi (edem retinian, hiperemia discului optic)	Antigel, solvenţi, soluţie pentru curăţat parbrizul
Etilenglicol	acid oxalic	++	+	–	Insuficienţă renală acută, hipocalcemie, cristalurie – oxalat de calciu	Antigel, solvenţi, agent de răcire în instalaţiile de aer condiţionat

Probe paraclinice utile pentru diagnostic:
Sânge: hemogramă completă, uree, creatinină, electroliți, osmolaritate, Ca^{2+}, Mg^{2+}, glicemie, GPT, GOT, amilază, nivele serice de alcool etilic și metilic.
Urină: examen de urină – atenție la sedimentul urinar (cristalurie), hematurie microscopică, screening toxicologic când suspicionăm o tentativă de suicid.
Altele: ECG, examinare cu lampa Wood, hemoragii oculte în scaun.

Diagnosticul și tratamentul în caz de intoxicație cu metilen sau etilenglicol sunt redate în fig. 25.3.

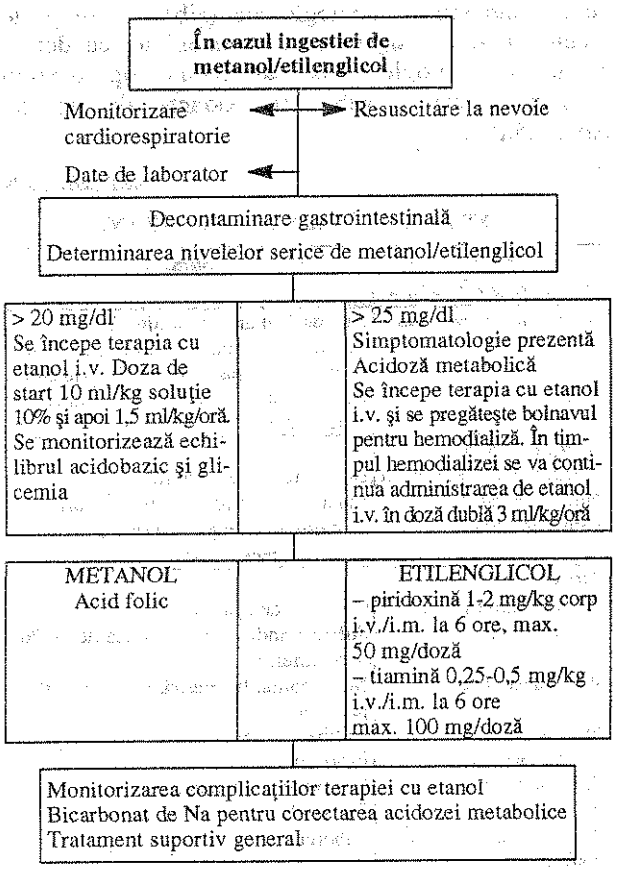


Fig. 25.3 – Algoritm de diagnostic și tratament în intoxicația cu alcool metilic și etilenglicol.

INTOXICAȚIA CU TETRAETIL DE PLUMB

Dumitru Orășeanu

Tetraetilul de plumb este un compus organic foarte toxic, folosit cu regim special în rafinării pentru creșterea cifrei octanice a benzinei; în momentul de față este folosit din ce în ce mai puțin (din 1997 în S.U.A. nu se mai folosește decât benzină fără plumb). A fost folosit pentru prima dată în S.U.A. în 1922, în următorii 2 ani au fost înregistrate 287 intoxicații grave la muncitorii din rafinării, fapt care a dus la interzicerea substanței până în 1925; utilizarea ulterioară, cu respectarea strictă a măsurilor de securitate, a dus la scăderea simțitoare a acestui tip de intoxicație. La noi primele intoxicații au fost înregistrate în anul 1940 la muncitorii de la rafinăria Ploiești. În perioada 1980-1982 în Spitalul Clinic Central de Copii București au fost înregistrate 15 cazuri de intoxicație cu tetraetil de plumb (după creșterea importantă a prețului benzinei, cu un singur deces, iar ulterior au apărut cazuri sporadice.

Tetraetilul de plumb este un lichid incolor, uleios, cu miros aromat, gust dulceag care conține 64% plumb solubil în grăsimi, care la temperatura obișnuită emite vapori ce sunt de 11 ori mai grei decât aerul. Această substanță este utilizată în cantitate de 0,05 g plumb /g benzină pentru creșterea cifrei octanice a acesteia. Împrejurările în care apar intoxicațiile sunt: la prepararea lui industrială, în cursul operației de amestec cu benzină, la curățirea hainelor cu benzină cu cifră octanică 98%, la curățirea și repararea rezervoarelor de benzină sau atunci când se depozitează substanța în casă și din cauza volatilizării ei recipientul se debușonează.

Pătrunderea toxicului în organism se realizează pe cale respiratorie (inhalare de vapori), cutanată (prin contact, deoarece este liposolubilă) și digestivă, forma cea mai gravă, în intoxicațiile voluntare sau accidentale. După absorbție, tetraetilul de plumb difuzează rapid în umorile organismului, fixându-se în special la nivelul creierului, ficatului, mușchilor, țesutului adipos. Eliminarea se face rapid prin urină și materii fecale sub formă organică sau anorganică. Toxicitatea este dată de ionul de Pb, radicalul organic facilitează pătrunderea rapidă și fixarea toxicului în țesut, care acționează direct prin trietilul de Pb asupra metabolismului energetic cerebral, prin inhibarea glicolizei și a sintezei de ATP. Se produc leziuni degenerative și hemoragice în scoarță, talamus, hipotalamus, substanța albă.

Manifestări clinice. Apar la câteva ore după contactul cu toxicul, generând 3 forme clinice de intoxicație:

– Forma uşoară se caracterizează prin: somn agitat, cu coşmaruri, cefalee, anorexie, gust metalic, greţuri, transpiraţii, hipersalivaţie, senzaţie de corp străin pe limbă şi în faringe, bradicardie, hipotensiune, hiperreflectivitate, tremor.

– Forma medie cuprinde: reflexe osteotendinoase (ROT) exagerate, tulburări de mers şi echilibru, delir, halucinaţii, confuzie, dezorientare temporospaţială, tremor şi fasciculaţii musculare.

– Forma gravă prezintă: convulsii subintrante, comă, exitus.

Evoluţia depinde de forma clinică astfel: în formele uşoare şi medii manifestările clinice se remit în câteva zile, iar în formele severe simptomatologia se remite în 3-4 săptămâni, ulterior (uneori luni de zile) sunt descrise astenie şi cefalee.

Date de laborator. Se remarcă o plumburie foarte mare în contrast cu cantitatea neglijabilă de plumb din sânge, ceea ce o deosebeşte de intoxicaţia cu plumb anorganic. Plumburia rareori este mai mică de 350 µg/dl (valoarea normală este 180 µg/dl), putând ajunge la 3-4 mg/dl, în timp ce plumbul din sânge nu depăşeşte 30 µg/dl. Coproporfirinele urinare, cât şi precursorul (acid delta-aminolevulinic) au valori normale, spre deosebire de intoxicaţia cu Pb anorganic, în care sunt constant crescute. Nu se constată anomalii eritrocitare ca în intoxicaţiile cu plumb anorganic.

Tratament. Intoxicaţia cu tetraetil de Pb nu are antidot specific. Agenţii chelatori de tip EDTA, penicillamină, BAL nu sunt eficace, deoarece produsul de metabolism din ficat, trietilul de Pb, nu este chelat (spre deosebire de intoxicaţia cu Pb anorganic). În această situaţie tratamentul este pur simptomatic, încercându-se tratamentul general al intoxicaţiei, insistând pe diureza osmotică. Când contactul s-a produs cu tegumentele se impune spălarea cu apă şi săpun, iar în cazul ingestiei se recomandă spălătură cu sulfat de sodiu 1%. Instalarea hipotermiei impune aplicarea unor măsuri pentru menţinerea unei temperaturi normale (pernă electrică, sticle cu apă caldă). Agitaţia şi convulsiile cunoscute cu un consum mare energetic impun asigurarea unui aport caloric corespunzător. Se va urmări corectarea tulburărilor hidroelectrolitice şi acidobazice în funcţie de ionogramă şi ASTRUP. Starea de rău convulsiv ridică cele mai multe probleme, recomandându-se administrare de diazepam 0,3-0,5 mg/kg, barbiturice cu acţiune scurtă, manitol, preparate cortizonice administrate i.v., hipercapnie indusă prin ventilaţie controlată. Ulterior, ca medicaţie roborantă se recomandă piracetam şi vitamina B_6.

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU SUBSTANŢE METHEMOGLOBINIZANTE

Dumitru Orăşeanu

Methemoglobinemia se defineşte drept acumulare de methemoglobină (metHb) în concentraţii mai mari de 2% din întrega hemoglobină (Hb). Ea se poate întâlni în methemoglobinemii congenitale cu deficit enzimatic, hemoglobinoze sau methemoglobinemii câştigate legate de substanţe oxidante ale Hb (tabelul 25.IV).

TABELUL 25.IV

SUBSTANŢE METHEMOGLOBINIZANTE

Agent methemoglobinizant	*Sursă*
Nitriţi, nitraţi anorganici	Apă de fântână contaminată Conservanţi alimentari, vegetale (suc de morcovi, spanac), sare industrială Contaminarea cu oxid nitric a aparaturii de anestezie
Nitriţi organici	
Nitritul de butil-izobutil	Deodorizant de cameră
Nitritul de amil	Inhalant ca antidot pentru cianuri
Nitroglicerina	Tratament al angorului (p.o., sublingual sau transdermal)
Altele	
Aniline/aminofenoli	Cerneală de spălătorie
Nitrobenzen	Solvenţi industriali, produse de curăţire a armelor
Anestezice locale	Benzocaină, lidocaină, propitocaină, prilocaină
Sulfonamide	Antibacteriene
Fenazopiridină	Piridium
Antimalarice	Cloroquină, primaquină
Sulfone	Dapsonă
Acid p-aminosalicilic	Tuberculostatic
Naftalină	
Sulfat de cupru	Fungicide pentru plante, tratarea seminţelor
Resorcinol	Antiseboreic, antipruriginos, antiseptic
Cloraţi	Chibrituri, explozive
Produşi de combustie	Incendii

Nitroglicerina este cunoscută atât ca exploziv, cât şi ca medicament. A fost sintetizată pentru acţiunea vasodilatatoare periferică în 1846, de către Sobrero şi introdusă în practica medicală de către Hering şi Brunton. Efectele toxice ale nitroglicerinei

la doze mari sunt în general rezultatul efectului vasodilatator manifestat prin: cefalee, confuzie, febră moderată, vertij, palpitaţii, greaţă, vărsături, sincopă, diaforeză, bradicardie, comă, convulsii. Ionii nitraţi eliberaţi prin metabolismul nitroglicerinei pot transforma hemoglobina în methemoglobină în special la pacienţii cu deficit în citocrom-b5 reductază (la cei normali numai la doze foarte mari). Deoarece hipotensiunea apărută în aceste situaţii este rezultatul venodilataţiei şi hipovolemiei arteriale, se va aplica o terapie prudentă de creştere a volumului de fluide. Utilizarea adrenalinei sau a altor vasoconstrictoare nu a dus la rezultate foarte bune. Tratamentul methemoglobinemiei este cel clasic, cu albastru de metil.

Isosorbit dinitratul (Isodril) este un nitrit organic cu efect vasodilatator atât arterial, cât şi venos, care la doze mari produce scăderea presiunii arteriale, cefalee, vertij, palpitaţii, greaţă, vărsături, sincopă, methemoglobinemie cu cianoză, dispnee, puls rar, tulburări de conducere cardiacă, hipertensiune intracraniană cu confuzie, paralizii, convulsii, comă.

Nitraţii alifatici sunt, de asemenea, methemoglobinizanţi puternici şi hipotensori. Din această grupă cei mai cunoscuţi sunt nitratul de amil şi nitratul de sodiu

Nitroderivaţii: cei mai cunoscuţi sunt nitrometanul, nitroetanul, nitropropanul, ciclonidul. Ei se transformă în organism în nitriţi, principalele lor proprietăţi toxicologice fiind acţiunea asupra tegumentelor şi mucoaselor, edem pulmonar acut, depresie (mai ales compuşii halogenaţi), methemoglobinemie, afectare renală, hepatică, hipotensiune.

Anilina ocupă un loc important prin toxicitate, fiind compusul de bază al unei grupe mari de coloranţi sintetici. Ea se resoarbe prin piele, principala cale de intoxicaţie la copiii de vârstă mică. Acţiunea toxică se manifestă predominant la nivel sanguin, unde se produc methemoglobinemie, anemie hemolitică, şi mai slab la nivelul SNC. În intoxicaţia cronică apar dermite eczematiforme şi cistită hemoragică.

Methemoglobinemiile de origine toxică la sugar apar cu frecvenţa cea mai mare în primele trei luni de viaţă, cu predilecţie la nou-născutul prematur, ca urmare a existenţei unei imaturităţi enzimatice a diaforezelor $NADH_2$-dependente şi a sensibilităţii particulare a hemoglobinei fetale la substanţele oxidante. În procesele infecţioase severe, germenii infectanţi (Klebsiella) pot determina methemoglobinemie neonatală. În situaţia în care substanţele methemoglobinizante sunt puternic oxidante şi în cantităţi mari pot produce methemoglobinemie la orice vârstă, substanţa oxidantă poate pătrunde în organism pe cale digestivă, cutanată, inhalatorie sau chiar prin administrare i.v.

Intoxicaţia pe cale digestivă la nou-născut şi sugar survine prin alimentele în care sunt prezenţi nitriţi. Nitriţii sunt conţinuţi în apa contaminată din care se prepară ceaiul, laptele sau alteori în vegetalele (morcov, spanac) care sunt cultivate pe terenuri fertilizate cu îngrăşăminte azotoase (intoxicaţia este cunoscută şi sub numele de intoxicaţie cu apă de fântână). Simpla stocare în frigider timp indelungat (peste 12 ore) a supei de morcov duce la proliferarea florei bacteriene şi transformarea nitraţilor în nitriţi.

Tablou clinic. Semnul major al intoxicaţiei este cianoza, care apare rapid şi este uşor de recunoscut prin nuanţa ei albăstruie atunci când concentraţia methemoglobinei în sânge atinge 10-20% din hemoglobina totală. Când concentraţia methemoglobinei ajunge la 60% se instalează letargia, stuporul, coma, iar la 70-80% decesul este aproape inevitabil. Starea generală este satisfăcătoare pentru o lungă perioadă de timp, ceea ce contrastează cu intensitatea cianozei. Cianoza nu dispare la administrarea oxigenului. Creşterea concentraţiei methemoglobinei conduce la apariţia unor semne funcţionale în strânsă legătură cu suferinţele de origine hipoxică. Pentru început se constată greaţă, vărsături, ameţeli, confuzie, somnolenţă, dezorientare, letargie, scăderea perceptibilităţii, ataxie, în final semne de insuficienţă cardiacă, tulburări de ritm şi conducere, hipotensiune, colaps cardiovascular, insuficienţă renală acută şi encefalopatie toxică. Concomitent şi consecutiv methemoglobinemiei, creşte fragilitatea eritrocitară, producându-se un grad moderat de hemoliză ce agravează hipoxia şi reduce efectul albastrului de metilen. În cazuri grave se constată icter hemolitic şi hemoglobinurie.

Diagnostic. Evaluarea copiilor cu sânge brun ciocolatiu include un istoric cu episoade asemănătoare la sugar şi copii, expunerea la droguri, surse de apă potabilă, folosirea unor produse cosmetice sau farmaceutice (cremă de piele, picături de urechi), enterocolita acută, alimente specifice, sindromul pica, ocupaţii sau hobby-uri ale părinţilor sau copiilor.

Examenul fizic va exclude afecţiuni cardiace congenitale.

Testele de laborator includ determinarea pH, PaO_2, $PaCO_2$, dozarea metHb, Hb, Ht, reticulocite, screening pentru G6PD, dozarea NADPH şi DADPH-metHb reductaza, coprocultura, screening-ul toxicologic şi/sau dozarea cantitativă de medicamente.

Tratament:

1. Asigurarea permeabilităţii căilor aeriene – ventilaţia asistată şi administrarea de oxigen 100%.

2. Stabilizarea:

– atenţia trebuie îndreptată iniţial spre îmbunătăţirea aportului de oxigen prin ventilaţie asistată (dacă este necesar) şi administrarea de oxigen 100%, în timp ce se pregăteşte administrarea i.v. de albastru de metilen;

– tratamentul hipotensiunii arteriale: este necesară poziţia Trendelenburg şi administrarea de fluide i.v.; uneori este necesar şi tratamentul cu dopamină;

– când se suspicionează ingestia mai multor substanţe se administrează naloxonă, glucoză şi tiamină;

3. Decontaminarea:

– în intoxicaţia prin contactul toxicului cu pielea, se îndepărtează îmbrăcămintea, se spală tegumentele cu apă şi săpun, acest lucru practicându-se şi în cazul intoxicaţiei prin inhalaţie deoarece îmbrăcamintea este îmbibată cu vapori;

– în intoxicaţia prin ingestie se efectuează spălătură gastrică, suspensie de cărbune activat, ulterior oxigen izo- sau hiperbar (în formele grave); decontaminarea intestinului mai târziu de 4 ore poate fi eficientă dacă substanţa ingerată întârzie evacuarea gastrică sau se produce ileus prin ingestie;

4. Creşterea eliminării:

– teoretic hemodializa, forţarea diurezei şi hemoperfuzia nu au efect asupra methemoglobinemiei, dar pot reprezenta un tratament complementar în intoxicaţia cu anilină, unde terapia suportivă este insuficientă;

– oxigenul hiperbar şi-a demonstrat eficienţa semnificativă pe modele animale;

– exsanguinotransfuzia şi/sau transfuzia de masă eritrocitară sunt utile în cazul insuficienţei terapiei cu albastru de metilen sau la pacienţii cu deficit cunoscut de G6PD sau NADPH-methemoglobin reductază.

5. Antidotul: albastrul de metilen este antidotul de ales în methemoglobinemiile importante.

Mecanism de acţiune:

• acţionează ca şi cofactor în creşterea eritrocitozei prin reducerea methemoglobinei în prezenţa NADPH;

• este oxidat la albastru de leucometilen, care reprezintă molecula donor de electroni pentru reducerea nonenzimatică a methemoglobinei la oxihemoglobină;

Toxicocinetică:

– albastrul de metilen (forma oxidată) este puţin absorbit din tractul gastrointestinal, de aceea fiind necesară administrarea i.v.;

– leucometilenul (forma redusă) este excretat în urină, urina căpătând culoare albăstruie, dacă rinichiul excretă cantităţi suficiente de albastru de metilen;

– la nivele înalte de methemoglobină (peste 70%), albastrul de metilen reduce timpul de înjumătăţire a methemoglobinei în medie de la 15-20 ore la 40-90 minute; de aceea, efectul benefic al albastrului de metilen poate fi observat la mai puţin de 1 oră de la administrare;

– pacienţii cu ingestie de anilină pot răspunde mai puţin la albastru de metilen, deoarece intermediarul toxic, fenilhidroxilamina, poate bloca competitiv adsorbţia albastrului de metilen pe eritrocite;

Reacţii adverse:

– doze mari de albastru de metilen produc dureri toracice, dispnee, anxietate, tremor;

– efectele iritative la nivelul tractului urinar pot produce disurie, polakiurie;

– dozele mari (peste 7 mg/kg corp) au proprietăţi oxidante endogene;

– la modelele animale, doze mai mici de 5 mg/kg corp produc methemoglobinemie;

– ca rezultat al denaturării hemoglobinei prin mecanism oxidant poate apărea uşoară hemoliză manifestată prin anemie uşoară, reticulocitoză, hiperbilirubinemie;

– la pacienţii normali sunt rare reacţiile hemolitice severe, ele sunt obişnuite la cei cu deficit de G6PD;

– albastrul de metilen poate produce o coloraţie albăstruie a pielii, asemănătoare cianozei.

Terapia cu albastru de metilen este insuficientă în următoarele cazuri:

– deficit de G6PD cu scăderea nivelurilor endogene de NADPH;

– deficit de NADPH-methemoglobin reductază, caz în care nu se poate activa calea alternă de reducere a methemoglobinei;

– sulfhemoglobinemie, faţă de care albastrul de metilen este ineficient;

– doze excesive de albastru de metilen ce determină formarea paradoxală de methemoglobină;

– absorbţia gastrointestinală continuă sau formarea continuă de methemoglobină (anumite droguri, cum este anilina, produc formarea ciclică de methemoglobină).

Indicaţii:

– pacienţii simptomatici cu nivele de methemoglobină peste 30% vor primi albastru de metilen;

– simptome ce necesită tratament pot apărea la concentraţii sub 30% în prezenţa anemiei, bolilor pul-

nonare sau a unor procese ce reduc perfuzia coronară sau cerebrală;

– cianoza, ca unic semn, nu reprezintă o indicaţie de tratament fără evidenţierea unei hipoxii simptomatice.

Contraindicaţii:

– hipersensibilitate;

– deficit de G6PD, care determină o predilecţie la precipitarea unei anemii hemolitice severe şi lipsa de eficacitate a terapiei la anumiti pacienţi;

– deficit de NADPH-methemoglobin reductază – contraindicaţie relativă.

Dozaj:

– doza uzuală de albastru de metilen este 1-2 mg/kg corp (25-50 mg/m^2) din soluţia 1% (10 mg/ml) i.v. în peste 5 min;

– aceeaşi doză poate fi repetată după 5 min, dacă persistă simptome de hipoxie;

– substanţe chimice ca anilina, care produce metaboliţi activi, pot necesita repetarea dozei, dar limitat la o doză totală de 7 mg/kg corp;

– administrarea de acid ascorbic (100-500 mg de două ori pe zi pe cale orală sau i.v.) este inofensivă, dar probabil are un efect minor în reducerea methemoglobinemiei.

6. Terapia de susţinere:

a. Pacienţii cu boli pulmonare sau cardiace preexistente necesită monitorizare cardiacă atentă şi evaluare (existând posibilitatea unui infarct miocardic silenţios sau de insuficienţă cardiacă congestivă).

b. Este necesară repetarea dozării methemoglobinemiei după 1-2 ore de terapie pentru a evalua eficacitatea reducerii methemoglobinei. Extrem de utilă este corelarea simptomatologiei cu nivelul methemoglobinemiei, deoarece albastrul de metilen poate genera coloraţie albăstruie a tegumentelor, după ce nivelul methemoglobinei revine la normal. Dacă pacientul nu-şi revine la 1 oră după tratamentul cu albastru de metilen, este necesară reconsiderarea diagnosticului şi vor fi revăzute cauzele de eşec ale terapiei.

c. Se vor urmări hemograma şi numărul de reticulocite în scopul evidenţierii hemolizei. Necesarul de transfuzii pentru corectarea anemiei prin hemoliză depinde de capacitatea pacientului de a rezista scăderii capacităţii de transport a oxigenului (exemplu: boli cardiovasculare de fond) şi gradului de reducere a hemoglobinei.

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU HIDROCARBURI

Coriolan Ulmeanu

Reprezintă aproximativ 5% din totalul intoxicaţiilor acute. Substanţele cel mai frecvent implicate sunt cuprinse în tabelul 25.V.

Majoritatea hidrocarburilor dau pneumopatii prin inhalaţie, iar în ingestii masive, edem pulmonar lezional, iniţial alveolar şi apoi interstiţial.

TABELUL 25.V

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU HIDROCARBURI

Produs	*Volatilitate*	*Vâscozitate*	*Toxicitate*		*Utilizare*
			SNC	*Pulmonară*	
Benzină	↑	↓	crescută, asfixie	0	combustibil
Substanţe aromatice: benzen, toluen, xilen	↑	↓	+ inhalare	±	solvent degresant
Gazolină	↑	↓	+ inhalare	±	combustibil
Naftalină	↑	↓	+ inhalare	±	combustibil
Kerosen (petrol lampant)	↓	↓	± inhalare	+	combustibil pentru iluminare
Lacuri de mobilă	↓	↓	± inhalare	±	lac pentru mobilă
Uleiuri minerale	↓	↑	0	+	laxativ, uleiuri pt. copii
Păcură (Havy gas oil)	↓	↑	0	±	ulei motor, lichid de transmisie
Lubrifianţi	↓	↑	0	0	parafină, ceară

+ majoră; ± ocazional/minoră; 0 în general absent; ↑ crescută; ↓ scăzută.

Patogenie. Organele ţintă în caz de ingestie de derivaţi petroliferi sunt plămânul şi creierul. Plămânul este afectat prin pasaj traheal direct (o cantitate mică de substanţă ajunsă în arborele traheobronşic determină afectare severă). SNC este afectat în cazul unei cantităţi mari de substanţă care a ajuns în stomac.

La nivel pulmonar:

- hidrocarburile aspirate inhibă surfactantul şi determină alterarea raportului perfuzie/ventilaţie;
- leziuni directe ale alveolelor şi capilarelor pulmonare.

La nivel SNC:

- hipoxemia apare ca rezultat al afectării pulmonare ce determină depresia SNC;
- pe cale hematogenă, prin absorbţia de la nivelul tubului digestiv, dar, pentru majoritatea produselor petrolifere, absorbţia din tubul digestiv este foarte redusă, deci acţiunea asupra SNC este limitată.

Manifestări clinice:

Respiratorii: tahipnee, dispnee, tiraj, wheezing, cianoză, tuse persistentă, raluri bronşice şi alveolare diseminate.

Cardiovascular: tahiaritmie, aritmii diverse, colaps.

Gastrointestinale: greaţă, vărsături, diaree, dureri abdominale, halenă caracteristică.

SNC: depresie sau agitaţie, convulsii sau aspecte de „om beat", comă etc.

Hematologice: anemie, leucocitoză, CID (coagulare intravasculară diseminată), uneori leucopenie.

Febra apare în primele 24 ore şi se datorează toxicităţii tisulare directe şi nu infecţiei. Pneumonia de aspiraţie este cea mai frecventă complicaţie ce apare postingestie de hidrocarburi.

Examinări paraclinice:

- Probele paraclinice pot fi normale imediat după ingestie, ele trebuie repetate după 48 ore.
- Trebuie efectuate determinări toxicologice din sânge şi urină pentru a evidenţia alte substanţe toxice care ar fi putut fi ingerate concomitent (aditivi, medicamente).
- Leucocitoza se poate datora pneumoniei chimice.
- Radiografia pulmonară trebuie efectuată la cel puţin 6 ore de la ingestie, timp în care se pot constitui leziunile de pneumonie de aspiraţie: opacităţi nodulare disemniate, tulburări de ventilaţie, atelectazii, focare pneumonice. În evoluţie pot apărea pneumopatii, pneumomediastin, epanşament pleural, hemoptizie etc.

Se vor efectua următoarele explorări paraclinice:

Sânge: hemogramă completă, uree, creatinină, ionogramă, glicemie, examen toxicologic.

Urină: examen toxicologic, hemoglobinurie.

Altele: radiografie, ECG.

Tratamentul în caz de intoxicaţie acută cu hidrocarburi este redat în fig. 25.4.

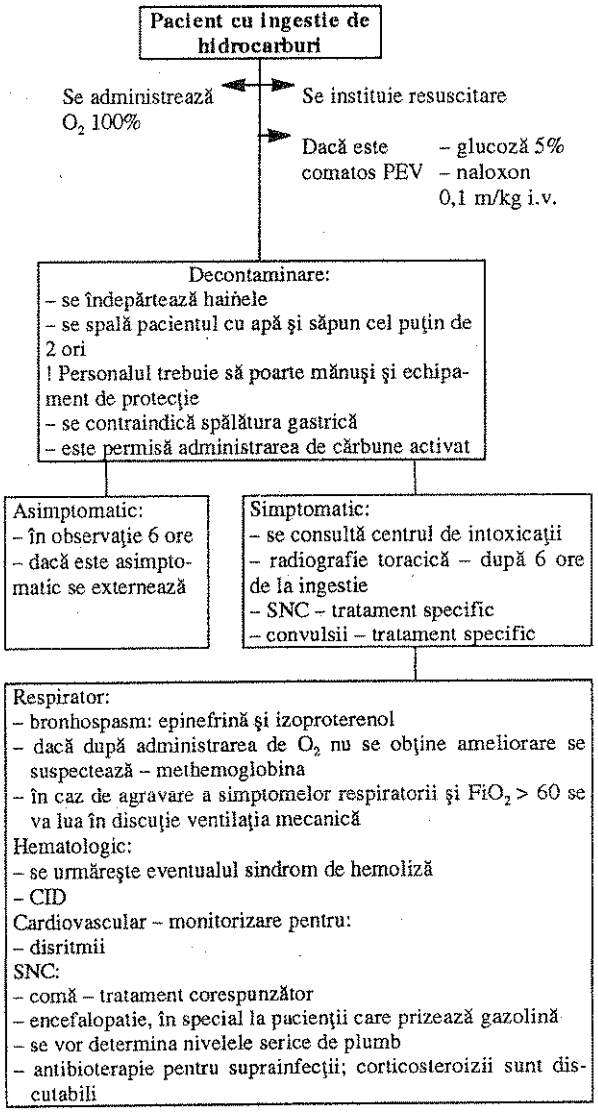


Fig. 25.4 – Algoritm de tratament în intoxicaţia acută cu hidrocarburi.

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU COMPUŞI ORGANOFOSFORICI ŞI CARBAMAŢI

Coriolan Ulmeanu

Folosite ca insecticide, cele două tipuri de substanţe toxice pot da simptomatologie toxică comună. Compuşii organofosforici cei mai toxici sunt: etilparation (verde de Paris), metilparation, TEPP, malation etc.

Carbamaţii sunt folosiţi mai frecvent în agricultură în locul organofosforicelor. Cele mai cunoscute substanţe: Carbofuran–Furadan, Propoxur (Bozgom), Carbaril, Aminocarb etc.

Efecte toxidinamice: Parationul, ca şi alte insecticide organofosforice se absoarbe prin piele, tract gastrointestinal, conjunctive, tract respirator. În intoxicaţiile acute profesionale, parationul pătrunde în organism transcutanat şi pe cale respiratorie.

Intoxicaţiile voluntare se produc prin ingestie de paration. Imediat ce este absorbit, parationul este transformat în paraoxon, compus mult mai toxic decât parationul. Biotransformarea are loc la nivelul microzomilor hepatocitari.

După absorbţie, atât toxicul paraoxon, cât şi metaboliţii lui se leagă de proteinele plasmatice şi de cele tisulare, după care se elimină prin urină.

Degradarea organofosforicelor se face în special pe cale hidrolitică şi oxidativă, prin intermediul unor enzime care se găsesc mai ales în ficat şi în rinichi. Toxicitatea parationului şi a celorlalte insecticide organofosforice derivă din acţiunea lor directă asupra colinesterazelor şi, probabil, indirectă, prin inhibiţie polienzimatică, organofosforicele producând şi perturbări ale metabolismului proteic.

Parationul inactivează colinesteraza adevărată prezentă în sistemul nervos, muşchi, hematii, cât şi pseudocolinesteraza din plasmă şi sistemul nervos, care, spre deosebire de colinesteraza adevărată, hidrolizează nu numai acetilcolina, ci şi alţi esteri naturali şi sintetici.

Toxicul se leagă preferenţial şi energic la nivelul situsului activ al enzimei, împiedicând accesul acesteia la substrat (acetilcolina), care, în acest fel, nu mai este hidrolizată în colină şi acid acetic, în ritm normal. Iniţial, organofosforicele fosforilează enzima (colinesteraza) reversibil, pentru ca, după un număr de ore, inactivarea să devină ireversibilă, prin formarea de legături stabile.

Inactivarea enzimatică durează câteva săptămâni, până în momentul în care nivelurile de colinesteroză serică cresc din nou ca urmare a sintezei sale hepatice. Ca urmare a inactivării colinesterazei, are loc o acumulare anormală de acetilcolină la nivelul tuturor fantelor de tip colinergic:

– sinapsele dintre neuronii pre- şi postganglionari din sistemul nervos simpatic şi parasimpatic;
– joncţiunea fibrelor parasimpatice postganglionare cu organele efectoare corespondente;
– fibrele simpatice postganglionare care inervează ganglionii glandelor sudoripare;
– plăcile motorii (joncţiunea nervilor somatomotori cu muşchii striaţi);
– unele sinapse localizate în SNC.

Acumularea acetilcolinei la acest nivel produce, după o scurtă perioadă iniţială de stimulare, alterarea funcţiilor acestor sinapse. Carbamaţii îşi realizează efectele toxice tot prin inhibiţia colinesterazelor, efectele durând numai 24 ore ca urmare a hidrolizei carbamaţilor. În ultimii ani se discută tot mai insistent despre posibilitatea efectului toxic direct asupra miocardului, realizat printr-un mecanism insuficient cunoscut.

Manifestări clinice. Intervalul de latenţă dintre expunerea la toxic şi apariţia primelor manifestări clinice variază în funcţie de masivitatea expunerii şi calea de pătrundere a toxicului. În general, durata latenţei clinice este de la câteva minute la câteva ore (10-12 ore). În cazul în care tabloul clinic de intoxicaţie se constituie după 12-24 ore de la expunerea la toxic, cu mare probabilitate este vorba de o altă intoxicaţie decât cea podusă de organofosforice sau carbamaţi.

Tabloul clinic al intoxicaţiei cu organofosforice şi carbamaţi în general, şi în special cu paration, cuprinde 3 sindroame:

– muscarinic,
– nicotinic,
– nervos central.

1. Sindromul muscarinic este primul care apare şi se datorează acumulării acetilcolinei nehidrolizate la nivelul terminaţiilor nervoase postganglionare ale musculaturii netede, ale miocardului şi ale glandelor secretorii şi cuprinde semne care ţin de stimularea sistemului nervos parasimpatic: mioză, hipersecreţie bronşică, bronhospasm, bronhoconstricţie, wheezing, lăcrimare, salivaţie, dureri abdominale, diaree, vărsături, pierderea controlului sfincterelor etc. Sem-

nele respiratorii pot îmbrăca aspect de pseudoedem pulmonar acut. La nivelul aparatului cardiovascular se înregistrează bradicardie, hipotensiune, tahicardie ventriculară.

2. Sindromul nicotinic periferic se produce prin acumularea acetilcolinei la nivelul joncţiunii neuromusculare a musculaturii striate. Debutează cu apariţia de fasciculaţii musculare la muşchii oculomotori, care se extind şi asupra grupelor musculare mari, determinând crampe musculare, fasciculaţii şi slăbiciune musculară. Progresiv, se instalează paralizia musculaturii striate, ataxia şi paralizia musculaturii respiratorii. Alte efecte nicotinice sunt: paloare, tahicardie, hipertensiune arterială, hiperglicemie şi creşterea catecolaminelor circulante.

3. Sindromul nervos central este determinat de acumularea de acetilcolină la nivelul terminaţiilor nervoase ale acestui sistem, ceea ce va antrena: anxietate, cefalee, agitaţie, confuzie, tremor, ataxie, comă, convulsii, hipotonie generalizată. În final pot să apară depresie respiratorie şi cardiacă, iar EEG poate să arate un traseu ce se aseamănă cu crizele de „grand mal".

Diagnostic pozitiv. Diagnosticul se susţine pe date de anamneză (care este numai uneori pozitivă), examen clinic (inclusiv mirosul particular de usturoi al bolnavului şi al conţinutului de spălătură gastrică), scăderea colinesterazei serice şi proba terapeutică (toleranţa crescută şi răspunsul terapeutic la atropină).

Examenul de laborator va determina nivelele serice ale colinesterazei serice (normal peste 5 U.I. sau cu activitate 100%) şi ale colinesterazei eritrocitare. Probele de sânge pot fi congelate şi analizate în primele 24 ore de la momentul intoxicaţiei. În urină pot fi căutaţi derivaţi de paranitrofenol (diagnostic diferenţial cu intoxicaţia cu carbamaţi, în care nu sunt prezenţi).

Tratament. Calitatea şi precocitatea instituirii tratamentului decide evoluţia bolnavilor intoxicaţi cu substanţe organofosforice. Tratamentul trebuie aplicat imediat, paralel cu asigurarea măsurilor de transport rapid într-o unitate de terapie intensivă, dotată cu posibilităţi de monitorizare şi terapie antitoxică adecvată.

Măsurile de primă urgenţă cuprind 3 obiective:

1. Îndepărtarea şi neutralizarea cât mai rapid şi cât mai complet posibil a toxicului de la nivelul porţilor de intrare.

2. Administrarea antidotului fiziologic, deci a terapiei anticolinergice – atropina.

3. Terapia nespecifică de menţinere a funcţiilor vitale.

1. Îndepărtarea şi neutralizarea toxicului de la nivelul porţii de intrare este cea mai veche şi poate cea mai utilă acţiune de prim ajutor care se poate lua în cazul intoxicaţiilor.

Îndepărtarea fizică presupune spălarea cu soluţii apoase a suprafeţei de absorbţie. Când calea de pătrundere este transcutanată, se va dezbrăca imediat copilul, apoi se vor spăla tegumentele cu multă apă şi săpun sau detergent. Decontaminarea cutanată poate fi făcută cu soluţie amoniacală, cu soluţie de bicarbonat de Na 5-19% sau chiar cu o soluţie foarte diluată (1-2%) de NaOH. Spălarea cu săpun trebuie să fie insistentă (minim 15 min). Metoda poate fi aplicată chiar la 6 ore de la expunerea la toxic. Personalul medical trebuie să poarte mănuşi şi halate.

Dacă toxicul a pătruns în sacul conjunctival, se va aplica spălarea conjunctivală abundentă cu ser fiziologic călduţ sub joasă presiune sau cu o soluţie de bicarbonat de Na 5%.

Când intoxicaţia s-a produs prin ingestie, spălătura gastrică devine obligatorie. Ea poate fi precedată de provocarea de vărsături. Spălătura gastrică se va face cu soluţie de bicarbonat de Na 10% şi va fi urmată de administrarea unei suspensii de cărbune activat în dozele uzuale. În intoxicaţiile grave în care copilul este comatos sau prezintă convulsii, spălătura gastrică se va face numai după cedarea convulsiilor (diazepam) şi după intubaţie traheală cu o canulă cu balonet gonflabil. Deşi utilitatea lavajului gastric este maximă în primele 4-6 ore de la ingestie, ea rămâne o metodă eficientă şi la 24-48 ore de la debut. La sfârşitul spălăturii gastrice se adminsitrează manitol 20% 50-100 ml.

2. Administrarea de atropină (antidot fiziologic): atropina este antidotul fiziologic pentru intoxicaţiile cu organofosforice, întrucât, fiind un parasimpatolitic, blochează acţiunea acetilcolinei nehidrolizate asupra receptorilor parasimpatici. Atropinizarea este prima măsură terapeutică de urgenţă care trebuie aplicată în toate cazurile, fiind decisivă pentru evoluţia intoxicaţiilor. Efectul atropinic se referă aproape exclusiv la controlul bronhoconstricţiei, cuparea fenomenelor muscarinice. Nu influenţează convulsiile, coma şi paralizia respiratorie.

Doza inițială de atropină este de 0,02-0,05 mg/kg i.v. lent, urmată de doza de întreținere de 0,02-0,05 mg/kg, repetate la intervale între 5 și 20 minute până se obține atropinizarea. Practic se începe cu 1-2 fiole a 1 mg la interval de 5-20 min.

Atropinizarea este semnalată de piele caldă, uscată, roșie, de midriază, uscăciunea mucoasei bucale, reducerea secreției bronșice, creșterea AV peste 100 bătăi/min. Doza de atropină poate fi de 5 ori mai mare ca în alte urgențe medicale. La pacienții cu intoxicații grave există o „rezistență" la atropină, deci o atropinizare inadecvată. De aceea, în aceste intoxicații trebuie adminstrate doze mari de atropină.

Reactivatorii de colinesterază (oximele): cel mai frecvent folosite sunt obidoxima (Toxogonin, Pirangyt) și pralidoxima (Contration, Protopam).

Oximele reversează în special efectele toxice ale organofosforicelor de la nivelul joncțiunii neuromusculare. Oximele sunt foarte puțin active în intoxicația cu metasistox și au efect paradoxal în intoxicația cu diazonon, crescând efectul anticolinesterazic al toxicului.

Oximele nu se leagă de proteinele plasmatice, fiind parțial metabolizate în ficat și parțial metabolizate prin urină. Pralidoxima nu traversează bariera hematoencefalică, deci nu reactivează colinesterazele de la nivelul SNC și nu suprimă convulsiile de origine toxică, nu ameliorează disfuncția respiratorie legată de depresia centrilor bulbari. Are avantajul că poate fi administrată oral.

Toxogonin – obidoxima, traversează bariera hematoencefalică, fiind capabilă să reactiveze colinesteraza de la acest nivel, deci influențează pozitiv simptomatologia neuropsihică a intoxicaților, făcând să dispară convulsiile.

În Europa, ca reactivatori adevărați sunt preferate obidoximele. Acționează ca antidoturi chimice, ocupând situsul activ al colinesterazei adevărate, hidrolizând complexul toxic-enzimă.

Dozele inițiale de Toxogonin recomandate la copil sunt de 4-8 mg/kg i.v. Preparatul aflat în farmaciile românești este Pirangyt – fiole de 1 ml (250 mg). Se repetă adminstrarea cu posologie redusă la 4-6 ore, până când semnele clinice de intoxicație se reduc, iar pseudocolinesteraza serică revine la normal, minimum 2,5 U.I./ml. Dacă semnele colinergice persistă, doza poate fi repetată la 1-2 ore interval. Toxogoninul își pierde din eficiență după 72 ore, datorită apariției fenomenului de fosforilare ireversibilă a colinesterazei.

Intoxicația acută cu carbamați constituie o contraindicație la utilizarea oximelor. Se recomandă administrarea de plasmă proaspătă 10-20 ml/kg/24 ore până la dispariția tabloului clinic de intoxicație și normalizarea pseudocolinesterazei serice.

Alte mijloace de tratament: tratamentul convulsiilor se face cu diazepam în dozele uzuale, asociat cu atropină. Când stările de rău convulsiv nu dispar la doze repetate de diazepam, se poate recurge la xilină i.v. (1 mg/kg/doză), administrată în bolus, eventual urmată de adminstrarea în perfuzie lentă. In extremis se poate recurge la curarizare cu Pavulon și Flaxedil, ventilație asistată.

În cazul în care diagnosticul de intoxicație cu organofosforice este incert, este permis *testul de toleranță la atropină* administrându-se i.v. 1-2 mg (1-2 fiole). Dacă într-o comă toxică apar AV > 120/min și midriază, excludem diagnosticul de intoxicație organofosforată și trebuie să ne gândim la o comă postcritică, cu organoclorurate sau la un traumatism craniocerebral. Dacă după testul de toleranță la atropină persistă bradicardia, se va continua atropinizarea până la apariția midriazei și tahicardiei. De notat că și în coma barbiturică, coma etilică și cea prin antidepresive triciclice există o toleranță crescută pentru doze mari de atropină.

INTOXICAȚIA CU MONOXID DE CARBON (CO)

Dumitru Orășeanu

Monoxidul de carbon rezultă din combustia incompletă a unor materiale, ca lemn, uleiuri, produse petroliere, gaze naturale. Proporția de CO depinde de cantitatea de oxigen disponibil, proporția scăzută favorizând producția de CO. El mai este produs din metabolismul clorurii de metilen, ca și din catabolismul hemoglobinei în organism (în cantități foarte mici). CO este un gaz fără miros, fără culoare, neiritant, ceva mai ușor decât aerul, fiind în atmosferă în concentrație de 0,001%. El penetrează rapid în sânge pe cale inhalatorie, combinându-se rapid cu hemoglobina, pentru care are o afinitate de 250 ori mai mare în comparație cu oxigenul. Cantități relativ mici (0,5%) de CO pe cale inhalatorie pot altera dramatic abilitatea hemoglobinei de a transporta oxigenul, ca și posibilitatea de a elibera oxigen la nivelul țesuturilor, cu apariția hipoxiei celu-

lare. Carboxihemoglobina împiedică eliberarea oxigenului de către hemoglobină consecutiv deplasării la stânga a curbei de disociere a oxigenului, scăzând disponibilitatea oxigenului pentru ţesuturi. Se consideră că expunerea la o concentraţie mai mare de 0,5% CO pentru câteva minute poate fi letală, în timp ce expunerea la o concentraţie mai mare de 0,15% mai mult de o oră poate fi de asemenea urmată de deces.

Manifestări clinice. Sugarii şi copiii mici sunt mai sensibili la intoxicaţia cu CO decât copiii mari şi adulţii. Există corelaţii între nivelul carboxihemoglobinei şi semnele clinice, conform tabelului 25.VI. Un mic procent de pacienţi cu expunere la cantităţi mari de CO pot dezvolta tulburări importante ale SNC, modificări de personalitate, mutism, tulburări de memorie, deficienţe de concentraţie, psihoză.

TABELUL 25.VI

CORELAŢIE ÎNTRE NIVELUL CARBOXIHEMOGLOBINEI ŞI SIMPTOMATOLOGIE ÎN INTOXICAŢIA CU CO

Nivel HbCO	*Semne şi simptome*
0-10%	Majoritatea sunt asimptomatice, uneori cefalee
10-20%	Cefalee (zona temporală), oboseală, greţuri
20-30%	Cefalee severă, sincopă, tulburări de vedere, greţuri, vărsături
30-40%	Cefalee, sincopă, confuzie, pierderea stării de conştienţă, tahicardie, greţuri, vărsături
40-50%	Comă, convulsii, tahicardie, tahipnee
50-60%	Comă, convulsii, respiraţie Cheynes-Stokes, apnee
> 60 %	Deces prin colaps cardiorespirator

Pentru diagnostic, este necesar a se doza nivelul de carboxihemoglobină.

Tratament. Se recomandă scoaterea din mediul în care s-a produs intoxicaţia, susţinerea respiraţiei şi administrarea de oxigen 100%, care se continuă până când concentraţia de carboxihemoglobină scade sub 15-20%. Timpul de înjumătăţire este de 4-6 ore la aerul din cameră şi se scurtează la 1 oră în caz de concentraţie de oxigen 100% şi la 20-30 minute în caz de oxigen hiperbar (3 atm). Indicaţia de administrare a oxigenului hiperbar este legată de semnele clinice grave: pierderea stării de conştienţă, convulsii, disritmii cardiace, lipsa de răspuns la administrarea de oxigen 100%, concentraţia carboxihemoglobinei peste 25-30%. Acidoza nu trebuie tratată foarte agresiv, ci numai dacă pH-ul scade sub 7,15, deoarece favorizează disponibilitatea oxigenului pentru ţesuturi.

INTOXICAŢIA CU CIUPERCI

Dumitru Orăşeanu

Ciupercile toxice cresc, cel mai adesea, în aceleaşi condiţii de sol şi climă ca şi speciile comestibile. Ciupercile toxice au caracteristici comune sau apropiate de cele ale speciilor comestibile, motiv pentru care pot fi confundate iar consumul lor pune viaţa în pericol.

Deşi nu există decât 20 specii de ciuperci toxice în Europa (din câteva mii de specii), intoxicaţiile nu sunt excepţionale, iar unele sunt chiar grave.

Prognosticul intoxicaţiei depinde de ciuperca implicată. Identificarea a posteriori este adesea dificilă, chiar imposibilă; ea se bazează pe intervalul de apariţie a primelor modificări digestive. Se descriu astfel intoxicaţii cu incubaţie scurtă (simptomele apar în mai puţin de 6 ore de la ingestie) şi intoxicaţii cu incubaţie lungă (simptomele apar la mai mult de 6 ore de la ingestie). Prognosticul intoxicaţiei cu durată de incubaţie scurtă este constant bun. La apariţia simptomelor după 6 ore de la ingestie este vorba despre o intoxicaţie, în principiu faloidiană, cu mortalitate încă mare (15-20%).

• **Intoxicaţiile cu incubaţie scurtă.** În cadrul acestor intoxicaţii se descriu mai multe sindroame, după tipul ciupercii incriminate:

1. Sindromul resinoidian (gastrointestinal, lividian, dizenteric, pardinian) este sindromul cel mai frecvent. Ciupercile responsabile de acest sindrom aparţin speciilor: Agaricus, Bolet satanas, Entoloma livida, Clavaria, Russula emetica, Hypholomyces.

Simptomele sunt legate de natura indigestă a ciupercilor mai mult decât de prezenţa toxinelor şi apar între 30 minute şi 3 ore (excepţional 6-8 ore).

Simptomele constau în semne de gastroenterită (vărsături, greţuri, diaree profuză, uneori cu sindrom de deshidratare şi şoc hipovolemic). Durata simptomatologiei este de câteva zile.

Tratamentul este simptomatic (rehidratare, administrarea de antispastice), cu evoluţie favorabilă în 2-3 zile. În intoxicaţia cu Bolet satanas, s-au descris hipertensiune tranzitorie, febră şi evoluţie severă.

2. Sindromul muscarinic, colinergic este datorat unor varietăți de Clitocybe și Inocybe. Toxinele sunt muscarina sau substanțe asemănătoare acesteia.

Simptomele apar la un interval scurt, de 30 minute - 2 ore, realizând sindromul colinergic: grețuri, vărsături, diaree, transpirații profuze, hipersalivație, hipersecreție bronșică, mioză, bradicardie, hipertensiune arterială.

Tratamentul cuprinde rehidratare și administrarea de sulfat de atropină i.v. 0,01-0,05 mg/kg (0,5-1 mg repetat la nevoie).

3. Sindromul mycoatropinian (panterinian): două ciuperci induc acest sindrom (Amanita muscaria, Amanita panteraina). Toxinele care se distrug prin fierbere sunt isoxozole (acid ibotenic, muscinol, muscazonă) ce acționează la nivelul SNC inducând efecte de tip atropinic.

Simptomele apar la 1-4 ore și constau în sete, mucoase uscate, tegumente roșii, midriază, tahicardie, delir, halucinații vizuale și auditive, convulsii, comă și rar tulburări digestive.

Tratamentul este simptomatic, cu administrarea de benzodiazepine (diazepam) în caz de agitație. Evoluția este favorabilă în 12-24 ore, testul la fizostigmină pozitiv. Doza de fizostigmină este 0,5-5 mg/doză, 1 mg/minut lent i.v., iar pilocarpina: 0,10 mg/kg – doză unică.

• **Intoxicațiile cu incubație lungă:**

I. Sindromul faloidian este provocat de multiple specii de ciuperci din familia Agaricacee (Amanita phalloides, specii de Lepiota și Conocybe, ciuperci din genul Galerina), care reprezintă la ora actuală singura cauză de hepatită toxică gravă de origine alimentară. Frecvența acestui sindrom este variată, iar rata mortalității este de peste 20%.

Toxinele izolate din Amanita phalloides fac parte din două grupe:

a. Falotoxinele (7): faloidina, faloina, profaloina, falacidina, falacina, falisacina, faliolisina, au o structură heptapeptidică ciclică, o greutate moleculară de aproximativ 900 kd și sunt termolabile. Nu sunt toxice la administrarea pe cale orală (nu se absorb digestiv) și par să nu joace nici un rol în intoxicația faloidiană la om. Faliolisina are o acțiune hemolizantă puternică, dar este inactivată de sucurile digestive.

b. Amatoxinele (8): amalitinele, amunarina, acidul amanulinic, proamanulina, aminina, au structură octopeptidică ciclică și greutate moleculară de 1 000 kd. Absorbția digestivă a amatoxinelor este variabilă în funcție de specie; absorbția este mare la om, o doză de 5-6 mg de amatoxine (echivalentul a 40 g de Amanita phalloides) este mortală (DL 50 = 0,1 mg/kg). Se pot identifica prin cromatografie, spectrofotometrie și RIA.

Toxicitatea lor este legată de prezența în moleculă a grupărilor hidroxil și de aspectul biciclic al moleculei, iar ruptura legăturii bisulfurice le suprimă toxicitatea. Amatoxinele sunt de 6-10 ori mai toxice când sunt legate de albumine, proprietate explicată de o mai bună penetrare în hepatocit a complexului albumină-amanitină. Acțiunea toxică se situează la nivelul nucleului celulei prin blocaj al ARN-polimerazei 2 și prin inhibiție a sintezei de ARN, organele țintă fiind ficatul și rinichiul (necroză hepatică și nefropatie acută tubulointerstițială).

Toxicocinetică. Metodele de dozare a amanitinelor sunt radioimunologice și cromatografice, având o sensibilitate de 0,5 ng/ml. Concentrații înalte sunt găsite în primele 24 ore (8-190 ng/ml) în ser și se mențin până la 36-48 ore. Concentrațiile urinare sunt detectate până după 72 ore. Cantitatea medie excretată în primele 36 ore variază între 1,2-2 mg pentru amanitine. Concentrațiile în lichidul gastroduodenal sunt importante (peste 1 000 ng/ml), iar în lichidul de diaree apar alfa-amanitine în concentrații mari, între 24-48 ore de la ingestie. Se observă că nivelul seric al toxinelor este foarte mic în primele 48 ore. Eliminarea toxinelor prin urină și diaree este importantă în cursul primelor 3 zile. Există un ciclu enterohepatic al amanitinelor la om.

Simptomatologie. Efectele sunt variabile în funcție de concentrația de toxine din specia de ciupercă ingerată, de vârsta ciupercii, de sezon. Timpul de incubație lung (7-48 ore) este o caracteristică pentru intoxicația faloidiană.

Primele simptome sunt ale unei gastroenterite, persistă 1 săptămână și constau în: dureri abdominale, vărsături frecvente, diaree profuză cu sindrom de deshidratare și hipovolemie, anurie, tulburări electrolitice și acidoză metabolică. Diferențierea a trei forme clinice se face în funcție de intensitatea insuficienței hepatocelulare (se realizează o hepatită citolitică):

a. Forme benigne. Ele sunt definite prin absența semnelor de insuficiență hepatocelulară și evoluție spre vindecare completă în 10-15 zile. Manifestările clinice sunt limitate la un sindrom gastroenteritic care durează 2-5 zile, astenie de intensitate și durată variabilă, rareori subicter conjunctival și hepatomegalie persistentă, maxim 3-5 zile.

b. Forme severe. Ele sunt definite de diminuarea activităţii protrombinice între 80-50% şi vindecare completă în 1-3 săptămâni. Manifestările clinice şi biologice asociază gastroenterită cu durată de 3-7 zile, astenie marcată şi prelungită (2-3 săptămâni) şi citoliză hepatică severă cu valori ale transaminazelor de 1000-2000 U./l. Rareori apar subicter şi hepatomegalie, excepţional apare hemoragie digestivă.

c. Formele grave. Ele sunt definite de valori ale activităţii protrombinice sub 50% şi evoluţie spre vindecare completă în 4-8 săptămâni sau deces ce survine între a 7-a şi a 12-a zi de la intoxicaţie, datorat unei insuficienţe hepatice grave ireversibile. Semnele clinice şi biologice asociază gastroenterită prelungită (4-10 zile), creştere importantă a valorilor transaminazelor şi semne clinice de hepatită.

Prognosticul acestei intoxicaţii este corelat direct cu gravitatea afectării hepatice, care se apreciază după primele 5 zile.

Teste biologice. Sunt perturbate după primele 36 ore, cu creşterea valorilor transaminazelor, la 48 ore apare scăderea factorilor complexului protrombinic, uneori asociat cu CID.

Sunt consideraţi indici de prognostic sever valori ale transaminazelor de peste 9000 U./l şi un nivel de protrombină sub 3%.

Evoluţie. În caz de evoluţie nefavorabilă, moartea survine între a 7-a – a 12-a zi; în alte cazuri evoluţia este regresivă în 2-4 săptămâni; s-a descris evoluţie spre ciroză. Trebuie menţionată gravitatea particulară a intoxicaţiei faloidiene la copil (sensibilitatea particulară a copilului pare a fi explicată de raportul între cantitatea de toxină şi greutate).

Tratament. Toxicocinetica a permis codificarea tratamentului intoxicaţiei faloidiene arătând:

– inutilitatea metodelor de epurare extrarenală, precum: hemodializa, hemoperfuzia, plasmafereza;

– importanţa rehidratării precoce cu corecţia echilibrului acidobazic şi hidroelectrolitic;

– eficacitatea diurezei osmotice precoce (eliminarea de amanitină în cantităţi mari în primele 2-3 zile);

– eliminarea de cantităţi mari de amatoxine prin bilă şi diaree justifică administrarea de cărbune activat şi menţinerea diareei.

Schema terapeutică asociază reanimarea simptomatică şi tratamentul fiziopatogenic.

A. *Reanimarea simptomatică* a permis reducerea mortalităţii de la 50% la 20%.

a. Compensarea pierderilor hidroelectrolitice cât mai precoce posibil justifică spitalizarea urgentă a tuturor pacienţilor, victime/suspecţi de intoxicaţie faloidiană în serviciul de reanimare polivalentă. În caz de intoleranţă gastrică totală este necesară perfuzie endovenoasă (PEV) pe una sau mai multe căi venoase, cu debit suficient, cu soluţii izotone, electroliţi (NaCl, KCl), asociat eventual cu substituenţi de plasmă în caz de dezechilibre hemodinamice.

b. Corectarea hipotensiunii sau a acidozei metabolice va fi făcută în primele 6 ore, corectarea presiunii venoase centrale şi alurii ventriculare, a diurezei pe oră şi ionogramei în mai puţin de 24 ore, a insuficienţei renale funcţionale eventuale în mai puţin de 48 ore.

c. PEV vor fi menţinute după reechilibrare pentru asigurarea aportului hidric, compensarea pierderilor digestive persistente şi a alimentaţiei parenterale pe toată durata gastroenteritei.

d. Diareea (foarte puţin sensibilă la medicaţia simptomatică) va fi respectată constituind o cale importantă de eliminare a amanitinelor. Vărsăturile vor fi tratate cu antiemetice de tip metoclopramid şi metopimazină (au adesea o eficienţă parţială).

Tratamentul simptomatic al afectării hepatice include numeroase elemente:

– compensarea deficitelor de factori ai coagulării prin administrarea de plasmă proaspătă congelată sau concentrat de fibrinogen;

– prevenirea hipoglicemiei prin PEV continuă de glucoză moderat hipertonă, ce permite în acelaşi timp şi alimentarea parenterală hipercalorică pentru combaterea stării hipercatabolice asociate insuficienţei hepatice acute;

– corectarea şi prevenirea hiperamoniemiei, hiperaminoacidemiei şi a producţiei de GABA, prin administrarea de lactuloză 2,5-10 ml în 3-4 doze sub 2 ani şi 40-90 ml/24 ore peste 2 ani şi antibiotice cu acţiune locală (neomicină şi paramomicină), colestiramină 240 mg/kg/24 ore în 2-3 doze;

– prevenirea hemoragiei digestive prin administrare enterală de antiacide şi de protectoare de mucoasă sau i.v., de inhibitori ai receptorilor H_2 ai histaminei;

– transfuzii de masă eritrocitară pentru compensarea hemoragiilor;

– reanimarea encefalopatiei hepatice prin tratament preventiv şi curativ al hipoxiei, edemului cerebral şi complicaţiilor de decubit. Epurarea extra-

renală pe membrană de înaltă permeabilitate sau pe coloană de cărbune/răşini este utilizată în stadiul IV al encefalopatiei (epurează molecule cu greutate medie dar nu şi toxinele faloidiene).

B. *Transplantul hepatic ortotopic* este singurul tratament actual eficace în intoxicaţiile faloidiene în stadiul de insuficienţă hepatică acută ireversibilă, inducând regresiunea manifestărilor clinice şi biologice de insuficienţă hepatică acută şi de afectare renală.

C. *Tratamentul fiziopatologic:*

Evacuarea şi epurarea toxinelor faloidiene se face respectând următoarele principii:

– spălătura gastrică se practică chiar după 12 ore de la ingestie, eficacitatea sa este crescută prin adaus de cărbune activat;

– respectarea diareei;

– întreruperea ciclului enterohepatic al amanitinelor prin plasarea unei sonde de aspiraţie duodenojejunală şi administrarea repetată per os de cărbune în doză de 0,5-1 g/4-6 ore;

– stimularea eliminării renale a amanitinelor în primele zile, prin menţinerea unei diureze apoase abundente.

Chimioterapia: din numeroasele tratamente antitoxice (vitamină C, acid tioctic, antiinfecţioase intestinale), doar două medicamente şi-au dovedit eficacitatea:

– penicilina G în doză de 40 milioane U./zi la adult sau 1 milion U./kg/zi la copil i.v. timp de 6 zile; mecanismul de acţiune rămâne necunoscut, dar inhibă fixarea amanitinelor pe hepatocit;

– silimarina (alcaloid al cărui principiu activ este silibina) este importantă împotriva efectelor mai multor hepatotoxine; mecanismul de acţiune este de inhibiţie a absorbţiei intestinale, întreruperea ciclului enterohepatic, scăderea penetranţei intrahepatocitare a amanitinei, creşterea sintezei de ARN ribozomal. Doza este de 20-50 mg/kg/zi administrată pe toată durata fazei de agresiune.

II. Sindromul giromitrian. Se datorează consumului de specii de Giromitra (crudă), care conţine o toxină parţial termolabilă şi volatilă (giromitrina) cu efect hemolizant şi methemoglobinizant antagonist al vitaminei B_6 şi acidului folic.

Simptomele apar la 8-48 ore şi constau în tulburări digestive iniţiale (vărsături, dureri abdominale, diaree), urmate de tulburări neurologice (somnolenţă, agitaţie, comă, convulsii), cianoză, citoliză hepatică şi hemoliză acută intravasculară complicată cu hemoglobinurie şi insuficienţă renală acută. Pacienţii cu deficit de G6PD au o sensibilitate mai mare la giromitrină.

Tratamentul este simptomatic, vizând methemoglobinemia, insuficienţa renală acută şi insuficienţa hepatică acută.

III. Sindromul orelanian. Se datorează unor ciuperci montane (Cortinarius) considerate mult timp comestibile. Toxinele sunt: orelanina şi orelina şi determină după un timp de incubaţie lung (2-17 zile) tulburări gastrointestinale şi nefropatie tubulointerstiţială, cu tablou clinic de insuficienţă renală acută, ocazional hepatotoxicitate.

Tratamentul insuficienţei renale constă în epurare extrarenală.

Evoluţia este adesea favorabilă, dar s-au semnalat şi cazuri de insuficienţă renală ireversibilă sau evolutive spre insuficienţă renală cronică, necesitând hemodializă cronică.

Dacă tulburările digestive nu regresează în câteva ore de la ingestia de ciuperci, trebuie suspectată o intoxicaţie mixtă cu două varietăţi toxice, cu incubaţie lungă şi scurtă. În acest caz, diagnosticul de intoxicaţie faloidiană poate fi mascat de precocitatea tulburărilor digestive.

INTOXICAŢIA CU ASPIRINĂ ŞI SALICILAŢI

Coriolan Ulmeanu

Esterii acidului salicilic: acid acetilsalicilic (aspirina), salicilaţii de metil şi fenil, acetilsalicilatul de lizină (Aspergic) sunt medicamente uzuale folosite frecvent în practica pediatrică şi aflate la îndemâna copiilor. Cele mai frecvente intoxicaţii accidentale la copil sunt cele cu aspirină efervescentă. Intoxicaţia prin supradozaj apare mai frecvent la copiii cu tare hepatice sau alterări ale parenchimului renal, când prin reducerea vitezei de biotransformare şi eliminare se realizează salicilemii ridicate. Salicilatul cel mai toxic este cel de metil (care se foloseşte în pudre şi unguente şi de asemenea în soluţiile utilizate în radiatoarele electrice). Doza letală de aspirină la adult este apreciată între 10-20 g, doza la copil fiind peste 480 mg/kg.

Efecte toxidinamice. Absorbţia gastrică şi intestinală este rapidă după ingestie, 80% din substanţa activă este legată de albuminele plasmatice, distribuţia în ţesuturi fiind uniformă. Biotransformarea se face prin hidroxilare, hidroliză, conjugare, la nivel hepatic formându-se glucurono- şi sulfoconjugaţi. Eliminarea renală este favorizată de alcalinizarea urinei. În cazul urinei acide eliminarea este foarte lentă, ceea ce determină fenomene toxice la doze terapeutice, aşa cum se întâmplă la nou-născut şi copii mici.

Salicilemia maximă se constată la 2 ore după ingestie.

La 150 mg/kg corp apar în marea majoritate a cazurilor semnele de intoxicaţie acută salicilică.

Derivaţii acidului salicilic au acţiune excitantă asupra sistemului nervos central, urmată apoi de depresie. Primul semn clinic de salicilism este reprezentat de hiperpnee, prin stimularea centrilor respiratori, care antrenează o pierdere importantă de dioxid de carbon, prin aerul expirat, manevră metabolică ce determină o diminuare marcată a nivelului plasmatic de bicarbonaţi. pH-ul plasmei creşte, se realizează tabloul clinic şi biochimic de alcaloză respiratorie, care determină o excreţie renală importantă de baze sub formă de bicarbonat de sodiu şi potasiu şi a unei cantităţi mari de acizi organici. Salicilaţii determină la adult alcaloză meabolică severă.

Specific, la copil, mai ales sub 4 ani, apare o scădere rapidă a pH-ului sanguin, cu tablou clinic şi biochimic de *acidoză metabolică gravă* (fără a fi sesizată faza de alcaloză). Uneori poate exista un pH normal al plasmei, asociat cu acidoză foarte gravă. Pierderile urinare importante vor determina apariţia rapidă şi a unui *sindrom de deshidratare acut*. La nivelul tubului digestiv, efectele adverse cele mai grave se manifestă prin hemoragii realizate prin mai multe mecanisme: distrugerea exagerată a celulelor epiteliale ale tubului digestiv, diminuarea formării mucusului protector, vasodilataţie prin eliberare de histamină, asociată cu creşterea acidităţii, la care se adaugă hipoprotrombinemia şi inhibiţia agregării plachetare prin alterarea producţiei de tromboxan A_2.

Primele simptome în intoxicaţia cu salicilaţi sunt date de stimularea sistemului nervos central de către dioxidul de carbon:

- hiperpnee – prin acţiunea asupra centrilor respiratori,
- hiperreactivitate,
- convulsii, ce pot fi însoţite de hipertermie cu hipersudoraţie.

Convulsiile se datorează: tulburărilor electrolitice, acidobazice, hipoglicemiei şi edemului cerebral.

În stadiile avansate, se constată depresia SNC – apatie, insuficienţă respiratorie acută, colaps, comă.

Tulburările digestive sunt reprezentate de durere şi arsură epigastrică, colici abdominale, diaree, vărsături alimentare, bilioase şi sanguinolente. La copil, cel mai frecvent se constată un sindrom de deshidratare grav, cu şoc hipovolemic şi acidoză metabolică gravă.

Tulburările cardiovasculare sunt reprezentate de tahicardie, hipertensiune arterială şi şoc.

Diagnostic de laborator: determinarea calitativă: 1 ml de urină + 3 picături de soluţie clorură ferică 10% + acid acetic; se obţine o reacţie de culoare roşie. Reacţii calitative se pot efectua şi cu bandelete introduse în urină, sânge, ser.

Dozarea salicilemiei este proba paraclinică cea mai importantă, nivelul seric maxim apare la 4 ore după ingestie. O intoxicaţie este posibilă la o valoare a salicilemiei peste 30 mg/dl.

În funcţie de nivelul salicilemiei, intoxicaţia poate fi clasificată astfel:

- uşoară 40-45 mg/dl;
- medie 70-90 mg/dl;
- gravă >100 mg/dl.

Laboratorul va confirma şi hipoglicemie, frecventă la copil şi acidoză metabolică gravă.

Tratament:

1. La domiciliu este obligatorie provocarea de vărsături prin administrare de Ypeca sau prin excitaţie faringiană, în primele 4 ore.

2. Spălătura gastrică precoce este esenţială. Ea va fi efectuată chiar după 8 ore de la ingestie; nu va fi administrat bicarbonat de sodiu în spălătură, el favorizând absorbţia salicilaţilor. După spălătură, se vor adăuga cărbune activat şi obligatoriu purgativ osmotic de tipul manitol 50-200 ml. Spălătura gastrică poate fi repetată, dar mai ales este obligatoriu de repetat administrarea de cărbune activat la intervale de 4 ore – în cadrul conceptului de dializă gastrointestinală.

3. Rehidratarea iniţială (în sindromul de deshidratare gravă) va beneficia de doze de 400 ml/m^2 sau 100-150 ml/kg, în primele 4 ore după internare. În cazurile uşoare, se poate face hidratare pe cale orală cu doză de 100 ml/kg corp.

4. *Diureza forţată alcalină,* 4 000 ml/m^2 i.v., va cuprinde: 1/3 soluţie bicarbonat 14%, 1/3 manitol 10% + KCl 3 g/l, 1/3 glucoză 10%. Iniţial, se administrează bicarbonatul de sodiu 1 mEq/kg, cu repetiţie după 24 ore. Se monitorizează pH-ul sanguin care trebuie menţinut sub 7,5 şi pH-ul urinar între 7-8. Soluţiile electrolitice cu lactat de sodiu au efecte mai bune în tratamentul acidozei metabolice, având în vedere că lactatul de sodiu este metabolizat hepatic în ciclul Krebs la dioxid de carbon, care este convertit în bicarbonat.

5. Vitamina K, 2-5 mg i.v., pentru combaterea manifestărilor hemoragice.

6. Tratamentul hiperpirexiei: mijloace fizice (saltea cu apă rece, împachetări hipotermizante).

7. Convulsiile tonico-clonice beneficiază de terapia cu diazepam i.v.

8. *Indicaţiile de hemodializă:*

- salicilemie >100 mg/dl;
- comă profundă;
- insuficienţă renală acută, convulsii;
- lipsă de răspuns la terapia conservatoare.

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU PARACETAMOL

Coriolan Ulmeanu

Este folosit ca analgezic şi antipiretic. Recomandat ca terapie de elecţie în tratamentul reacţiei febrile a copilului în locul aspirinei (care poate induce în anumite situaţii apariţia sindromului Reye) şi a aminofenazonei (scoasă din farmacopee).

Există peste 100 produse conţinând acetaminofen, sub formă de: tablete, picături, sirop, elixir, supozitoare. În ţara noastră au apărut în ultimii doi ani intoxicaţii grave cu acetaminofen (paracetamol) la depăşirea dozei terapeutice de 50 mg/kg.

Efecte toxidinamice:

- absorbţie digestivă rapidă (vârf plasmatic între 70 min până la 4 ore de la ingestie);
- doza toxică peste 140 mg/kg;
- este metabolizat prin biotransformare hepatică (hidroliză, oxidare, sulfo- şi glucuronoconjugare hepatică) prin folosirea unui sistem enzimatic dependent de citocromul P450, metabolitul intermediar fiind N-acetilbenzochinonimină.

Produsul intermediar, paraquinonimina, este metabolizat prin folosirea rezervelor de glutation. Întrucât rezervele de glutation cu care se conjugă metabolitul activ sunt limitate, rămâne suficient metabolit care se leagă covalent de hepatocit, producând necroza hepatică centrolobulară. Scăderea rezervelor de glutation va determina necroza hepatică acută (decesul se produce la valori ale GOT de 20 000 U.I.). O altă explicaţie a hepatotoxicităţii este saturarea prin supradoză de acetaminofen a căii sulfat, cu producerea unei cantităţi importante de toxic intermediar. Au fost descrise afectări miocardice şi renale datorate aceluiaşi metabolit toxic.

Diagnostic clinic. Intoxicaţia evoluează în 4 stadii:

Stadiul 1:

- semne de apel: 12-24 ore;
- anorexie, greaţă, vărsături;
- transpiraţii;
- paloare.

Stadiul 2:

- 24-72 ore, în care apar semne de hepatotoxicitate;
- greaţă, vărsături incoercibile, dureri în hipocondrul drept;
- icter, hemoragii;
- insuficienţă hepatică şi renală;
- cardiomiopatie;
- comă;
- creşterea enzimelor hepatice (GOT, GPT);
- creşterea valorilor bilirubinei;
- hipoglicemie.

Stadiul 3:

- după 3-5 zile, insuficienţă hepatică semnalizată clinic de icter, encefalopatie hepatică, manifestări hemoragipare, confuzie, letargie şi comă. În acest stadiu pot apărea de asemenea coagulare diseminată intravasculară, tulburări de ritm (cardiomiopatie), pancreatită.

Stadiul 4:

- după 5 zile – evoluţie spre vindecare, fără sechele sau deces prin insuficienţă hepatică acută.

Diagnostic de laborator. Semnele de intoxicaţie pot apărea la doze de peste 80 mg/kg corp la copil. Determinarea nivelului seric poate cuantifica intoxicaţiile grave, apreciind că un nivel seric de peste 20 μg/ml la 4 ore de la ingestie sau peste 30 μg/ml la 15 ore de la ingestie vor determina necroze hepatice acute grave. Atenţie la monitorizarea de laborator a alterării hepatice, care va cuprinde: bilirubina, glicemia, probe renale, teste de coagulare şi obligatoriu transaminazele GOT (AST) şi GPT

(ALT). Creşterea bilirubinei neconjugate şi a timpului de protrombină indică lezarea hepatică înainte de a constata creşterea enzimelor hepatice.

Diagnosticul diferenţial se face cu alte intoxicaţii ce dau toxicitate hepatică: ciupercile de tipul Amanita phalloides, unele hidrocarburi, izoniazida, metale grele, antiinflamatorii nesteroidiene, vitamina A, steroizi etc.

Tratament:

1. La domiciliu – provocarea de vărsături (excitaţie faringiană, Ypeca).

2. Spălătură gastrică – foarte bine executată. *Fără administrare de cărbune activat.*

3. Administrare obligatorie de N-acetilcisteină (Mucomyst) 150 mg/kg i.v. sau pe sondă p.o., apoi 70 mg/kg la 4 ore.

Mucomystul se prezintă sub formă de soluţie 20% (200 mg/ml), fiole de 4, 10, 30 ml. N-acetilcisteina permite restaurarea stocului de glutation celular şi neutralizarea directă a metabolitului activ, ea fiind un precursor de glutation. Dacă dozele administrate la interval de 4 ore în primele 24 ore sunt eliminate prin vărsătură, ele vor fi repetate obligatoriu în prima oră. Vărsăturile persistente sunt combătute cu metoclopramid (Reglan) în doză de 0,5 mg/kg i.m. sau i.v. înainte de N-acetilcisteină (ACC). Terapia va cuprinde 36 doze de ACC, administrate pe parcursul a 72 ore.

4. La 4 ore de la ingestie, monitorizarea nivelului seric de paracetamol:

- 15 μg/ml – toxicitate hepatică probabilă;
- peste 20 μg/ml – toxicitate certă.

5. Vitamina K_1, dacă timpul de protrombină este mai mare de 3 ori faţă de normal, în doză de 1-2 mg/i.v.

6. Perfuzie cu glucoză şi electroliţi, plasmă proaspătă pentru factori de coagulare.

7. Se contraindică: diureza forţată, dializa (nu are efect), corticoizii, antihistaminicele, fenitoina.

Corticoizii, antihistaminicele şi fenitoina stimulează activitatea citocromului P450.

INTOXICAŢIA ACUTĂ DIGITALICĂ

Coriolan Ulmeanu

Digitala şi glicozidele cardiace sunt folosite în tratamentul insuficienţei cardiace. Preparatele de digitală includ: deslanozid, digoxin, digitalin, lanatozid C, pulbere de foi de digitală.

Efecte toxidinamice. Doza toxică de digitală este de circa 2-3 g. Doza letală de digitală este de 3-5 g. Pentru alte preparate digitalice, doza letală este de 20-50 ori mai mare decât doza de întreţinere. Digitala şi glicozidele cardiace cresc forţa de contracţie a miocardului. În doze excesive, cresc excitabilitatea musculaturii ventriculare, ducând întâi la extrasistole, apoi la tahicardii ventriculare.

Intoxicaţia digitalică poate apărea la doze terapeutice sau la doze toxice, ingerate accidental sau voluntar (suicid). Practic există două varietăţi de intoxicaţii digitalice:

a) Pe cord sănătos – intoxicaţii accidentale sau voluntare, cu doze masive de digitală.

b) Pe cord bolnav – în cursul tratamentului cu doze terapeutice mari, fiind favorizată de:

- insuficienţă renală (pentru digoxin);
- tulburări metabolice – hipopotasemie indusă prin tratament diuretic cu tiazidice;
- hipercalcemie (hiperparatiroidism, intoxicaţii cu vitamina D, injecţii intravenoase rapide cu Ca la un bolnav digitalizat).

Intoxicaţia cu digitalice antrenează două tipuri de tulburări electrofiziologice:

- depresie profundă a conducerii atrioventriculare;
- hiperexcitabilitate miocardică atrială şi ventriculară.

Această dualitate de acţiune electrofiziologică explică dificultăţile practice ale tratamentului:

1. folosirea medicamentelor antiaritmice ventriculare este limitată prin efectul lor dromotrop negativ, şi invers;

2. folosirea unei sonde de activare electrosistolică impusă de prezenţa tulburărilor de conducere este sursa unei artimii ventriculare prin stimulare mecanică cu prognostic grav.

Manifestări clinice. Cele mai frecvente şi importante manifestări clinice ale intoxicaţiei digitalice pot fi grupate în trei categorii:

- digestive;
- neurosenzoriale;
- cardiace.

Semnele digestive sunt reprezentate de greţuri şi vărsături, la care se pot asocia diaree, dureri abdominale, constipaţie, sialoree, sughiţ. Greţurile şi vărsăturile apar aproximativ în 80% din cazuri şi au

o latenţă care durează de la câteva minute până la 12 ore. Diareea apare în aproximativ 20% din cazuri şi implică riscul de agravare a toxicităţii cardiace prin depleţia potasică.

Semne neurosenzoriale: acestea sunt inconstante, apar tardiv în raport cu manifestările digestive şi sunt mai puţin specifice, cu excepţia discromatopsiei (vedere colorată în galben sau verde). Celelalte manifestări vizuale cuprind: micropsie, macropsie, ambliopie tranzitorie, semne sesizate de copilul mare.

Tulburările neurosenzoriale cuprind în plus o serie de manifestări, ca: cefalee, astenie, dezorientare temporospaţială, stare confuzională, somnolenţă, halucinaţii, convulsii, comă etc.

Semnele cardiovasculare se datoresc depresiei profunde a conducerii atrioventriculare şi hiperexcitabilităţii miocardice atriale şi ventriculare.

Apar în 80-90% din cazuri şi cuprind, în afara tuturor tipurilor de tulburări de ritm şi conducere, şi posibilitatea apariţiei unei insuficienţe cardiace şi hipotensiune arterială. Semnele clinice întâlnite variază în funcţie de tulburarea de ritm şi/sau de conducere:

1. Tulburări precoce de conducere, care pot realiza blocuri atrioventriculare de toate gradele. Blocurile atrioventriculare se întâlnesc cu o frecvenţă de 50%, cele mai frecvente fiind:

- bloc AV de gradele I şi II (10-15%): blocurile de gradul II sunt mai frecvent cu aspect de perioade Luciani-Wenckebach, decât cu bloc 2/1;
- bloc AV complet (asociat cu stări sincopale uneori).

2. Tulburări de ritm datorate hiperexcitabilităţii miocardice atriale şi ventriculare. În intoxicaţia digitalică a copilului, aritmiile supraventriculare şi tulburările de conducere atrioventriculară sunt mai frecvente decât extrasistolele ventriculare.

Tulburările de ritm atriale sunt reprezentate de bradicardie sinusală – semnul cel mai frecvent, extrasistole atriale, tahicardie atrială, flutter, fibrilaţie. Aritmiile joncţionale sunt foarte frecvente (50% din cazuri) şi sunt reprezentate de: ritmuri „de scăpare", secundare bradicardiei sinusale, tahicardie joncţională. Aritmiile ventriculare (50% din cazuri) sunt reprezentate de extrasistole ventriculare mai ales bigeminate, tahicardie ventriculară, fibrilaţie ventriculară.

Mecanismele de producere a acestei multitudini de tulburări electrofiziologice posibile sunt şi ele variate: mecanisme de reintrare, automatism crescut, depresia pacemaker-ilor fiziologici, deprimarea conducerii stimulului cu sau fără pacemakeri ectopici, etc.

Manifestările ECG constau în semne de impregnare digitalică – semne de apel, şi anume: scurtarea intervalului QT, subdenivelare ST (aspect „în cupă"), supradenivelarea segmentului terminal al undei T, creşterea amplitudinii undei U.

Semnele de alarmă sunt reprezentate în ordine de: scurtarea QT, alungirea PR, extrasistole ventriculare bigeminate, blocuri AV.

La acestea se adaugă modificările ECG proprii diferitelor tulburări de ritm şi conducere prezentate mai sus.

Investigaţii de laborator. Dintre constantele biologice cele mai importante a fi cunoscute sunt: echilibrul acidobazic şi potasemia, de care depinde toxicitatea miocardică a digitalicelor. Menţinerea în echilibru a potasemiei este elementul esenţial al tratamentului preventiv. În majoritatea formelor medii şi grave de intoxicaţii cu digitalice, se întâlneşte însă o hiperpotasemie secundară blocării ATP-azei de la nivelul membranelor celulare.

Hipopotasemia, atunci când se produce, reflectă prezenţa pierderilor digestive, în special prin vărsături. Dozajul digitalicelor în ser se face prin metode moderne de dozaj (radioimunologice). Importanţa acesor metode rezidă în detectarea nivelurilor de digitalice (peste 5-6 ng/ml pentru digoxin, peste 50 ng/ml pentru digitoxină).

Evoluţie şi prognostic. Dozele ingerate şi nivelele sanguine de digitalice nu au valoare prognostică (variaţii individuale largi). În ceea ce priveşte evoluţia intoxicaţiilor cu digitalice, indicele de mortalitate rămâne destul de incert la copil. Cifrele de mortalitate variază între 10-20%. În formele cu evoluţie favorabilă, primele care dispar sunt semnele digesive şi neurosenzoriale (3-4 zile), în timp ce ECG nu se normalizează decât după 1-4 săptămâni, în funcţie de tipul de digitalic absorbit.

Tratament:

1. *Preventiv:* un tratament digitalic trebuie supravegheat clinic, electrocardiografic şi paraclinic. Elementele clinice care semnalizează apariţia unei intoxicaţii iatrogene cu digitalice sunt: a) apariţia bradicardiei şi accentuarea ei în evoluţie; b) apariţia unei tahicardii paradoxale sau bigeminism; c) greaţa, vărsăturile alimentare şi bilioase; d) prin vărsături se poate agrava o hipokaliemie.

Semnele ECG sunt valoroase: depresia în cupolă a segmentului ST este semn de impregnare digitalică, iar semnele de alarmă sunt alungirea conducerii atrioventriculare, extrasistole bigeminate, care impun reducerea dozelor sau oprirea tratamentului.

Monitorizarea paraclinică trebuie să evalueze funcţia renală şi kaliemia la intervale regulate. Cele mai multe intoxicaţii iatrogene pot fi rezolvate prin reechilibrarea nivelului kaliemiei, care trebuie să fie menţinut la 5-5,5 mmol/l.

2. *Tratamentul curativ* cuprinde măsuri generale şi măsuri specifice tulburărilor de excitabilitate şi de conducere.

Măsurile generale cuprind:

I. Repaus absolut la pat câteva zile – până la 7.

II. Spălătură gastrică în cazul intoxicaţiilor accidentale sau voluntare prin ingestie, utilă în primele 4 ore. La sfârşitul spălăturii se vor administra cărbune activat şi manitol 10%. Interferarea toxicului ajuns în tubul digestiv poate fi făcută cu colestiramină (questran) în doză de 4-8 g iniţial, administrat pe sondă, urmată de administrarea alternativă din 4 în 4 ore de colestiramină sau cărbune activat, digitalicele având ciclu enterohepatic.

III. Monitorizarea ECG este obligatorie în primele 48-72 ore, tulburările de ritm şi de conducere putând să varieze de la un moment la altul.

IV. Perfuzie endovenoasă pentru reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică, folosind glucoză hipotonă 5% (glucoza hipertonă poate antrena ieşirea potasiului intracelular, producând hipopotasemie extracelulară). Nu va fi administrat calciu, care creşte toxicitatea miocardică a digitalicelor.

V. Diureza osmotică are valoare relativă, realizându-se numai cu manitol. Dializa peritoneală şi hemodializa sunt ineficace.

VI. Terapia antidot foloseşte anticorpi monoclonali specifici antidigoxină (folosiţi şi în intoxicaţia cu digitalină), preparaţi din ser de oaie imunizată contra digoxină, fragmentul activ fiind fragmentul Fab antidigoxină. Doza pediatrică: 60 mg fragment Fab pentru 1 mg digoxină absorbită, administrată i.v.; doza se poate repeta.

Indicaţia anticorpilor antidigitalici este:

- concentraţie serică a digoxinei > 5 ng/ml;
- ingestia peste 0,3 mg/kg corp de digoxină;
- aritmii grave;
- instabilitate hemodinamică, hiperkaliemie.

VII. Tratamentul tulburărilor de excitabilitate asociază trei metode:

a. Menţinerea unei kaliemii la limita superioară a normalului prin perfuzarea în glucoză 5% de clorură de potasiu 7,4%, în doză de 3-4 ml/kg corp. Kaliemia va fi monitorizată la 4-6 ore, dificultăţile începând atunci când apare hiperkaliemia serică, ea putând să coexiste cu o depleţie de potasiu intracelular provocat de digitalice. Pentru menţinerea potasemiei pot fi folosite şi preparate antialdosteronice injectabile de tipul aldactonei, care însă poate avea un efect antiaritmic propriu.

b. Depresorii de excitabilitate miocardică sunt reprezentaţi de difenilhidantoină, procainamidă şi propranolol.

Difenilhidantoina – Dilantin i.v., este foarte utilă în intoxicaţiile digitalice, fiind antiaritmicul ventricular de elecţie, care nu deprimă conducerea atrioventriculară, având şi uşor efect dromotrop pozitiv. Doza pediatrică este de 3-5 mg/kg corp i.v. în 5-10 minute, sub controlul presiunii arteriale. Doza poate fi repetată la intervale de 8 ore. Indicaţia majoră o reprezintă tulburările de ritm ventricular de tipul extrasistole bigeminate sau în salve şi tahicardii ventriculare şi joncţionale. Este ineficace în tulburările de ritm supraventricular şi contraindicată în blocul artrioventricular. Terapia cu fenitoin oral are indicaţie în zilele următoare în doze de 3-8 mg/kg/24 h.

Procaina şi propranololul sunt antiaritmice folosite, dezavantajul lor fiind că deprimă atât contractilitatea, cât şi conducerea atrioventriculară. Pentru propranolol, doza pediatrică este de 0,025-1 mg/kg corp administrat i.v. prin pompa de perfuzie, sub strictul control al frecvenţei cardiace. Propranololul nu va fi folosit în insuficienţa cardiacă şi în blocul atrioventricular. El are ca principală indicaţie tahiaritmiile supraventriculare induse de digitală mai ales în cazurile în care acestea nu cedează la administrarea de potasiu sau de fenitoin. Procainamida (Pronestil) se administrează în doză de 2 mg/kg corp lent, diluată în glucoză 5%.

c. Şocul electric are indicaţii limitate în tratamentul tulburărilor de ritm de origine digitalică, deoarece majorează depleţia de potasiu intracelular la nivel miocardic.

VIII. Tratamentul tulburărilor de conducere asociază de asemenea două metode:

a. Medicamentele utile sunt reprezentate de: atropină şi izoprenalină. Atropina este activă în bradicardiile sinusale simple, cu sau fără extrasistole şi

mai ales în blocurile AV de gradul I-II. Doza pediatrică de atropină este de 0,01 mg/kg (0,3 mg/m^2 s.c. la copilul mare şi adult) administrată i.v. sau subcutanat.

Izoprenalina este eficace datorită efectului batmotrop pozitiv. Doza pediatrică este de 1-10 µg/kg/min (fiole de 1 ml cu 200 µg, care se dizolvă obligatoriu în glucoză 5% în proporţie de o fiolă a 1 ml + 19 ml glucoză, având deci 10 µg/ml).

b. Tratamentul de stimulare endocavitară va fi realizat printr-o sondă esofagiană montată sub protecţie de beta-blocante. Hemoperfuzia pe coloană de rezină a fost apreciată ca având valoare în această intoxicaţie.

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU

Dumitru Orăşeanu

Lista medicamentelor blocante ale canalelor de calciu include: verapamil (Isoptin, Calan), nifedipin (Corinfar, Adalat), amilodipine (Norvax), felodipine (Plendil), lacidipina (Lacipil), diltiazem (Cardizem). Unele medicamente sunt disponibile şi ca agenţi cu eliberare lentă sau în combinaţie cu diuretice.

Blocantele canalelor de calciu sunt medicamente cu mecanism de acţiune asupra cordului şi a structurilor vasculare adiacente. Mecanismul toxicităţii reprezintă o exagerare a acţiunii terapeutice soldate cu reducerea influxului calciului în miocard, în celulele musculaturii netede a vaselor, a nodului sinusal şi a nodului atrioventricular. Acestea au drept consecinţe acţiune dromotrop, cronotrop şi inotrop negativă. Se consideră că doza mai mare decât doza uzuală zilnică este potenţial toxică, fiind necesară monitorizarea pacienţilor, în special a celor cu maladii cardiace congenitale.

Manifestări clinice. Manifestările toxice apar la 5 minute de la ingestia preparatelor obişnuite şi la 4 ore de la ingestia celor cu eliberare lentă. În cazul acestora din urmă efectul toxic este maxim la 12-24 ore de la ingestie. Hipotensiunea, bradicardia sau tahicardia apar precoce. După ingestia de nifedipină hipotensiunea poate fi mai marcată. Tulburările de conducere apar între 30 minute şi 5 ore de la ingestie. Prelungirea intervalului PR este o modificare în strânsă legătură cu nivelul toxic sever. Alte modificări sunt constatate pe ECG şi constau din inversarea undei P, bloc intracardiac, deprimarea segmentului ST, scăderea amplitudinii undei T. Blocurile atrioventriculare se pot constata la 12-16 ore după ingestie. Pot apărea de asemenea disociaţie atrioventriculară şi asistolie. Hipoperfuzia poate duce la acidoză lactică şi anurie. Cefaleea apare datorită vasodilataţiei cerebrale. Modificarea statusului mental, convulsiile refractare, hemiparezele, depresia SNC şi coma apar datorită hipoperfuziei cerebrale. Blocantele canalelor de calciu inhibă influxul calciului în celulele β-pancreatice, cu supresia eliberării de insulină şi apariţia hiperglicemiei. Medicamentele din această grupă pot precipita apariţia insuficienţei respiratorii la pacienţii cu distofie musculară progresivă Duchenne. Au mai fost descrise tulburări gastrointestinale şi edemul pulmonar acut.

Tratament. Provocarea de vărsătură nu este recomandată, deoarece toxicitatea se instalează rapid şi acţiunea lor vagală o antrenează. Spălătura gastrică se va efectua însă cu atenţie şi va fi urmată de administrarea de cărbune activat. Administrarea de doze multiple de cărbune activat – în special după ingestia de blocante cu eliberare lentă, este de mare importanţă. Gastroenterodializa cu polietilenglicol este de mare folos în special după intoxicaţia cu substanţe cu eliberare lentă.

Antidot: calciul poate corecta depresia miocardului, dar nu şi depresia nodală şi vasodilataţia periferică. Controversele din literatură sunt legate în special de tipul de preparat de calciu ce trebuie folosit. Se consideră că clorura de calciu ar produce o creştere importantă a concentraţiei de calciu activat, ionizat. Preparatele de calciu se vor administra încet, cu monitorizare pentru disritmie şi hipotensiune, în doze de 0,1-0,3 ml/minut. Deoarece efectele dozei de calciu durează aproximativ 15 minute se recomandă perfuzie continuă. Glucagonul în doză de 0,15 mg/kg în bolus, apoi 0,05-0,1 mg/kg/oră se poate folosi pentru efectul inotrop şi cronotrop pozitiv, însă rezultatele nu sunt foarte bune. Amrinona (Inocor) cu acţiune inotrop pozitivă este recomandată, în doză de 0,75-2 mg/kg in bolus, iar apoi i.v. 5-10 µg/kg/min. În situaţia în care apar disritmii, se recomandă monitorizare continuă cardiacă 24-48 ore (în cazul medicamentelor cu eliberare lentă). În cazul apariţiei bradiaritmiilor, dacă pacientul este instabil poate deveni necesară instalarea unui pacemaker. Se poate administra atropină, dar beneficiul

nu este sigur. Dacă hipotensiunea nu răspunde la mijloacele obişnuite (poziţie, lichide i.v.) se recomandă vasopresoare (adrenalină, noradrenalină) în doze mari, dar administrarea lor poate agrava uneori disritmia. Hiperglicemia nu necesită administrarea insulinei (de obicei).

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU SIMPATOMIMETICE

Dumitru Orăşeanu

Simpatomimeticele sunt medicamente folosite frecvent ca descongestionante (vasoconstricţie α-adrenergică) sau ca adjuvante în cura de slăbire. În această categorie sunt incluse: efedrina şi fenilefrina, nafazolina. Ele sunt folosite singure sau în combinaţie cu antihistaminice şi analgezice în diferite formule sau ca ingrediente ale drogurilor recomandate pentru combaterea răcelilor.

Simpatomimeticele acţionează fie direct, prin stimularea receptorilor adrenergici, fie indirect, prin eliberarea catecolaminelor endogene care stimulează receptorii adrenergici (eliberarea de noradrenalină). Doza toxică pentru această grupă de substanţe nu este bine precizată în literatură. Dozele de peste 5 ori doza zilnică pot produce manifestări clinice semnificative.

Manifestări clinice. În cazul unei intoxicaţii severe, manifestările clinice includ: agitaţie, hiperpirexie, HTA, tahicardie, convulsii. Rareori apar aritmii cardiace. Fenilpropanolamina, care este agonist selectiv α-adrenergic, produce HTA severă, fără tahicardie. Se pot asocia encefalopatie hipertensivă, convulsii şi hemoragie cerebrovasculară. Medicamentele pot fi depistate la 20-30 ore în urină. Nafazolina administrată la sugari poate produce depresia centrului respirator, apnee.

Tratament. Ca prime măsuri de terapie se recomandă provocarea de vărsătură şi spălătura gastrică cu administrare de cărbune activat sau numai administrare de cărbune activat, dacă s-a produs prin ingestie. Convulsiile vor fi tratate cu diazepam şi lorazepam. Criza de HTA va fi tratată cu nitroprusid sau nifedipin. Agitaţia va fi controlată cu benzodiazepine sau haloperidol. Teoretic, diureza acidă forţată poate controla eliberarea simpatomimeticelor, dar poate determina acidoză metabolică şi mioglobinurie, motiv pentru care nu se foloseşte în practică.

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU BLOCANTE BETA-ADRENERGICE

Dumitru Orăşeanu

Blocantele beta-adrenergice sunt utilizate pentru acţiunea sistemică şi uz oftalmologic. Medicamentele cu acţiune sistemică sunt: acebutolol (Sectral), atenolol (Tenormin), betaxolol (Kerlone), bisoprolol (Zebeta), carteolol (Cartrol), esmolol (Brevibloc), labetolol (Normotyne), metoprolol (Betabloc), nadolol (Corgard), penbutolol (Betapresin), pindolol (Visken), propranolol (Inderal), timolol (Blocadren). Betaxolol, timolol şi levobunol sunt utilizate în patologia oftalmologică (medicaţie antiglaucomatoasă).

Aceste medicamente blochează receptorii β-adrenergici, cu grade variate de selectivitate pe receptorii β_1. În cazul unor doze mari, selectivitatea β-receptorilor este preponderentă. Propranololul şi alte câteva medicamente din această grupă au acţiune depresivă asupra contractilităţii cordului şi asupra SNC. Pindolol, cartenolol şi acebutolol au proprietăţi parţial β-agoniste şi pot cauza HTA. Doza toxică depinde de la caz la caz. În situaţia unei doze zilnice constante, ingestia unei doze de 2 ori mai mari poate fi considerată cu potenţial toxic.

Manifestări clinice. Medicamentele din această grupă acţionează în principal pe cord şi aparatul respirator. Bradicardia sinusală şi hipotensiunea sunt cele mai frecvente semne clinice întâlnite. Blocurile cardiace şi alte tulburări de conducere se pot constata de asemenea. În cazul unui pacient cu reactivitate crescută a căilor respiratorii apare bronhospasm sever. Alte manifestări posibile includ tulburări ale SNC cu convulsii şi depresie respiratorie, hipoglicemie şi hiperpotasemie.

Tratament. Vărsătura nu este recomandată a fi folosită, în special în cazul preparatelor la care există risc de depresie a SNC. Se pot folosi spălătura gastrică şi administrarea de cărbune activat. Bradicardia şi hipotensiunea pot fi tratate cu atropină şi izoproterenol. Hipotensiunea refractară poate fi tratată cu glucagon sau, în cazuri extrem de grave, montarea unui pacemaker cardiac. Apariţia bronhospasmului impune tratament cu bronhodilatatoare în nebulizări, iar tulburările de conducere răspund la alcalinizare cu bicarbonat de sodiu. Se recomandă monitorizare cardiacă continuă. La pacienţii cu tulburări respiratorii se vor măsura gazele sanguine. Hemoperfuzia şi hemodializa pot fi folosite în intoxicaţiile severe cu substanţe beta-blocante.

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU TEOFILINĂ

Dumitru Orășeanu

Teofilina este un alcaloid xantinic, puțin solubilă, folosit în terapeutică sub forma unui complex etilendiaminic - aminofilina, cu aceleași proprietăți farmacologice, dar cu solubilitate mai bună. Aminofilina conține 80% teofilină. Ea se prezintă sub formă lichidă, tablete sau capsule cu eliberare lentă. Alcaloizii xantinici inhibă fosfodiesteraza, inhibă acțiunea prostaglandinelor, stimulează creșterea nivelurilor de epinefrină și norepinefrină, produc translocarea calciului intracelular, blochează receptorii adenozinei. Intoxicația cu teofilină este un exemplu de sindrom hiperadrenergic. Aminofilina poate produce reacții alergice la 12-24 ore de la administrare. Intoxicația acută depinde de tipul de preparat ingerat, doză, vârsta pacientului, interacțiunile medicamentoase. În general, doza de 20 mg/kg produce intoxicație moderată. Ca regulă generală, o doză de 1 mg/kg produce creșterea concentrației de teofilină în ser cu aproximativ 2 µg/ml. Pentru a aprecia concentrația serică a teofilinei se folosește următoarea formulă: concentrație serică (µg/ml) = doză de teofilină (mg)/ (G × Vd), în care G = greutatea; Vd = 0,45 l/kg. Într-un studiu retrospectiv, Shannon stabilește corelații între concentrația serică a potasiului, glicemiei și nivelul teofilinei și propune următoarea formulă: nivelul teofilinei = 14,9 + 0,3215 × glicemia – 44,95 × potasiul. În intoxicația acută apar modificări clinice de la valori serice ale teofilinei de > 10-20 µg/ml. Concentrația maximă apare la o oră după ingestia preparatelor lichide, la 1-3 ore a tabletelor obișnuite și la 3-24 ore a celor cu eliminare lentă. Intoxicația cronică este adesea mai severă și mai dificil de tratat. În aceste cazuri nivelul concentrației serice are altă semnificație. Dacă în intoxicația acută, la 90-110 µg/ml apare o formă severă de intoxicație, dar fără deces, în intoxicația cronică, la valori serice de peste 60 µg/ml, pot apărea decese. Intervenția terapeutică în intoxicația cronică se recomandă la valori mai mici de 60 µg/ml.

Manifestări clinice. Teofilina administrată în doză toxică produce modificări la nivelul tractului gastrointestinal, al SNC și al aparatului cardiovascular. Copiii tolerează mai bine concentrația serică înaltă. În tabelul 25.VII este prezentată corelația între nivelul seric al teofilinei și semnele clinice în cazul intoxicației acute.

TABELUL 25.VII

CORELAȚIA ÎNTRE TEOFILINEMIE ȘI SEMNELE CLINICE DE INTOXICAȚIE

Concentrație plasmatică (µg/ml)	*Gradul intoxicației*	*Semne clinice*
8-10	–	Bronhodilatație
10-20	Ușoară	Grețuri, vărsături, insomnie; iritabilitate, tahicardie, alcaloză respiratorie
20-40	Medie	Hematemeză, dureri abdominale, vărsături în zaț, agitație, tremor, cefalee, convulsii, hipertermie, tahicardie
> 60	Moderat severă	Convulsii, disritmii, anomalii hidroelectrolitice, hiperglicemie
> 100	Severă	Tahidisritmii, convulsii, anomalii acidobazice

Datele din acest tabel nu se aplică în intoxicația cronică. Rabdomioliza apare în formele severe, cu mioglobinurie și insuficiență renală acută. Hipopotasemia apare precoce și contribuie la apariția disritmiilor cardiace, ca rezultat al trecerii potasiului în celulă, al pierderii lui prin vărsături și prin acțiunea directă a teofilinei. Hiperglicemia apare prin acțiunea catecolaminelor și prin glicogeneză. Se mai constată hipercalcemie, hipofosfatemie, creșterea nivelului amilazei și a acidului uric. În intoxicațiile severe se observă leucocitoză, acidoză metabolică și tulburări hidroelectrolitice.

Tratament. În cazul intoxicațiilor severe se recomandă spălătură gastrică, administrare de cărbune activat până la 4 ore după ingestia preparatelor obișnuite și până la 8-12 ore de la ingestia celor cu eliminare lentă. Nu se recomandă provocarea de vărsătură, deoarece poate fi urmată de convulsii. Convulsiile vor fi tratate cu diazepam și fenobarbital în dozele cunoscute. Fenitoina este mai puțin folosită deoarece controlează mai greu crizele convulsive în această situație. În cazul intoxicației cronice, convulsiile sunt de multe ori intractabile, necesitând curarizare și ventilație asistată. Pentru controlul disritmiilor s-a utilizat esmolol 50-100 µg/kg/min, xilină 1 µg/kg/min in bolus, apoi 20-50 µg/kg/min. Folosită ca medicament de electie în disritmiile ventriculare poate potența convulsiile. Verapamilul a fost folosit în tratamentul tahiaritmiilor atriale, însă rezultatele nesatisfăcătoare au impus abandonarea lui. Se vor evita medicamentele care alungesc intervalul QT (quinidină, disopiramidă când hipopotasemia nu a fost corectată). Hipotensiunea arterială se va trata cu administrarea de lichide, iar când este necesar cu vasopresoare (norepinefrină în doză de 0,1 µg/kg/min cu posibilitatea de a repeta

doza la 5-10 minute până la obţinerea efectului dorit sau dopamină 8-10 µg/kg/min). Pentru hematemeză masivă se vor folosi spălătura gastrică cu ser fiziologic, transfuzii cu sânge, antiacide. Nu se vor folosi blocantele de tip H_2, deoarece interferează metabolismul teofilinei. În caz de vărsături intractabile se recomandă metoclopramid 0,5 mg/kg. În situaţia în care apare IRA, hemodializa nu aduce un mare beneficiu. Hemoabsorbţia pe cărbune activat este indicată la pacienţi între 6 luni şi 60 ani, cu nivelul teofilinei de 80-100 µg/ml în cazul intoxicaţiei acute şi 40-60 µg/ml în cea cronică, cu convulsii intractabile, hematemeză masivă, concentraţie serică persistent crescută, cu toată terapia utilizată.

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU BARBITURICE

Dumitru Orăşeanu

Barbituricele au, în funcţie de doză şi durata de acţiune, acţiune sedativă, hipnotică sau anestezică. Unele au proprietăţi anticonvulsivante. După durata de acţiune, ele se împart în mai multe grupe (tabelul 25.VIII).

Barbituricele sunt, în principal, deprimante ale SNC şi ale aparatului cardiovascular. Doza acută toxică variază în funcţie de tipul de barbituric, cele cu acţiune scurtă sunt mai toxice decât cele cu acţiune lungă. Doza toxică letală este de 1-3 g pentru compuşii cu durată scurtă de acţiune şi de 5-10 g pentru compuşii cu durată lungă de acţiune.

Manifestări clinice. Iniţial, la debutul intoxicaţiei acute apar: tulburări de coordonare, de vorbire, ataxie, letargie, nistagmus, cefalee, parestezii, vertij, confuzie. Pupila este miotică, reactivă în primele stadii, dar devine midriatică ulterior. În caz de intoxicaţie severă apare deprimarea reflexelor osteotendinoase, dar aceasta se sesizează după ce a apărut deprimarea centrului respirator. Sistemul cardiovascular este afectat consecutiv deprimării medulare şi hipoxiei, constatându-se: puls rapid, slab, cianoză, tegumente reci, scăderea diurezei. Se mai constată modificări ale contractilităţii cardiace, tendinţă la hipotensiune arterială. Incidental se mai pot întâlni leziuni buloase ale pielii – degete, genunchi (apar şi în intoxicaţia cu CO, amitriptilină, metadonă, meprobamat, nitrazepam) şi hipotermie. Ca urmare a afectării mecanismelor centrale de control ale respiraţiei, pe fondul unei deprimări generale şi al comei, poate surveni decesul. La pacienţii cu suport ventilator decesul poate rezulta din depresia aparatului cardiovascular.

TABELUL 25.VIII

CLASIFICAREA BARBITURICELOR ÎN FUNCŢIE DE DURATA DE ACŢIUNE

Durată lungă	*Durată medie*	*Durată scurtă*	*Durată ultrascurtă (anestezice i.v.)*
Mefobarbital (Mebaral)	Amobarbital (Amital)	Pentobarbital (Nembutal)	Metohexital (Brietal, Lilly)
Metharbital (Gemonil)	Aprobarbital (Alurate)	Secobarbital (Seconal)	Thiopental (Pentothal, Abbott)
Fenobarbital (Luminal)	Butabarbital (Butisol)		Thiamylal (Surital)

Tratament. Deoarece depresia respiratorie reprezintă cauza cea mai frecventă de deces, în această intoxicaţie va fi evaluată de la început. Se aplică oxigenoterapie, eventual intubaţie şi ventilaţie asistată. Vărsătura este bine a fi provocată cât mai precoce după ingestia medicamentului. Deoarece motilitatea gastrică este diminuată, spălătura gastrică şi administrarea de cărbune se pot efectua şi la distanţă de 6-8 ore şi sunt de preferat vărsăturii. Administrarea de doze multiple de cărbune activat va ajuta eliminarea fenobarbitalului şi va scurta durata comei. Diureza alcalină creşte viteza de eliminare a fenobarbitalului de 5-10 ori, dar este ineficientă pentru barbituricele cu acţiune scurtă sau medie. Hipotensiunea răspunde iniţial la expansiune volemică, uneori însă sunt necesare substanţe presoare ca norepinefrina (Levofed), în doză de 0,1 µg/kg/min, crescută la fiecare 5-10 minute până la efectul dorit, sau dopamina 8-10 µg/kg/min. Hemodializa este efectuată pentru barbituricele cu acţiune lungă. Hemoperfuzia este indicată pentru intoxicaţia cu barbiturice cu durată scurtă sau medie de acţiune. Pacienţii vor fi monitorizaţi pentru complicaţiile legate de alcaloză şi supraîncărcare volemică. Complicaţiile frecvente sunt: edem pulmonar acut, edem cerebral acut, hipopotasemie, hipomagneziemie, hipernatremie, hipocalcemie.

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU BENZODIAZEPINE

Dumitru Orăşeanu

Benzodiazepinele sunt substanţe anxiolitice, sedativ-hipnotice, anticonvulsivante şi relaxante muscu-

lare. Stimularea receptorilor acidului gama-aminobutiric b (GABA) va deschide canalele de clor în receptorul complex şi astfel creşte conductanţa ionilor de clor dincolo de membrana celulelor nervoase, ceea ce duce la reducerea diferenţei de potenţial între intrările şi ieşirile din celulă şi blocarea abilităţii celulelor de a conduce impulsul nervos.

După durata de acţiune, benzodiazepinele se împart în următoarele grupe (tabelul 25.IX):

TABELUL 25.IX

CLASIFICAREA BENZODIAZEPINELOR ÎN FUNCŢIE DE DURATA DE ACŢIUNE

Acţiune ultrascurtă (hipnotice)	*Acţiune scurtă (tranchilizante)*	*Acţiune lungă (tranchilizante)*
T ½ < 10 ore	T ½ =10-20 ore	T ½ = 24 ore
Midazolam (Dormicum)	Alprazolam (Xanax)	Clordiazepoxid (Librium, Napoton)
Temazepam (Restoril)	Oxazepam (Serax)	Diazepam (Valium, Seduxen)
Triazolam (Halcion)	Lorazepam (Ativan)	Flurazepam (Dalmadorm)
		Prazepam (Demetrin)
		Medazepam (Rudotel)

Manifestări clinice. În cazul unei intoxicaţii uşoare, pot apărea letargie, ataxie, tulburări de vorbire, iar în situaţia unei intoxicaţii severe (cu benzodiazepine cu acţiune scurtă) pot apărea comă, depresie respiratorie, tahicardie, hipotensiune, hipotermie, deces. La benzodiazepinele cu acţiune scurtă semne clinice ameninţătoare de viaţă apar după ingestia unei cantităţi de 10 ori peste nivelul terapeutic. Copiii sunt mai susceptibili decât adulţii la efectul depresant al benzodiazepinelor. Ele sunt excretate în laptele matern, au acţiune teratogenă. Benzodiazepinele se pot detecta în sânge şi urină. Benzodiazepinele agravează remarcabil miastenia gravis, datorită acţiunii lor miorelaxante.

Tratament. Se recomandă a se efectua spălătură gastrică şi de a se administra cărbune activat numai în cazul în care ingestia medicamentului a fost recentă. Provocarea de vărsătură se contraindică, deoarece depresia respiratorie se poate instala rapid, chiar în timpul vărsăturii.

Se foloseşte ca *antidot* specific flumazenil (Anexate, Mazicon), care este un antagonist competitiv al receptorilor benzodiazepinici, în doză de 0,3 mg. Se poate repeta administrarea la 1 minut până la doza maximă cumulată de 3 mg, administrat numai i.v. El are acţiune reversibilă asupra sedării, dar nu şi asupra depresiei respiratorii. Flumazenil poate precipita manifestările convulsive la epileptici, în cazul unei asocieri cu antidepresive triciclice sau la cei care se droghează cu benzodiazepine.

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU MEDICAMENTE NEUROLEPTICE (ANTIPSIHOTICE)

Dumitru Orăşeanu

În această grupă sunt incluse medicamente de tip fenotiazinic, precum: clorpromazină, flufenazină, levomepromazină, tioridazină, periciazină şi unele neuroleptice nonfenazinice, cum sunt: haloperidol, clozapină, risperidonă, fluspirilen.

Toxicitatea neurolepticelor apare ca rezultat al blocării receptorilor dopaminergici în SNC, al blocării receptorilor colinergici în SNC şi sistemul nervos periferic, al blocării receptorilor periferici şi guanidin-like. Au fost citate şi cazuri de sindrom neuroleptic malign, caracterizat prin triada: hipertermie, confuzie şi rigiditate musculară. Pacienţii cu acest sindrom prezintă şi HTA, tahicardie, vasoconstricţie cu apariţia rapidă a acidozei lactice, a rabdomiolizei, hipercalcemiei, hipoxiei şi a convulsiilor. Apariţia convulsiilor la un pacient cu sindrom neuroleptic malign este asociată cu un risc major de injurie permanentă a SNC. Dozele toxice nu sunt bine stabilite.

Manifestări clinice. Semnele extrapiramidale domină tabloul clinic şi includ reacţii distonice, torticolis, opistotonus, achinezie şi crize oculogire. Reacţii distonice au fost observate şi la doze terapeutice. Hiperreflexia, spasticitatea şi reflexele extensoare plantare sunt observate des. Se pot constata modificări ale stării de conştienţă, sedare, comă. Depresia respiratorie se întâlneşte frecvent. Modificările cardiovasculare sunt divizate în 3 grupe:

- Tahicardia supraventriculară apare secundar medicamentelor anticolinergice.
- Hipotensiunea ortostatică apare în principal după clorpromazină, prin blocarea receptorilor α-adrenergici periferici.
- Modificările de tip guanidin-like, în special după tioridazin, conduc la prelungirea intervalelor QRS şi QT, disritmii ventriculare, tahicardie ventriculară.

Tratament. Nu se recomandă provocarea de vărsătură, deoarece pot apărea rapid somnolenţă şi reacţii

distonice. Se administrează cărbune activat cu sau fără spălătură gastrică.

Antidot: reacţiile distonice răspund foarte bine la administrarea de difenhidramină (Benadryl) 0,5-1 mg/kg la fiecare 4-8 ore (doza maximă 300 mg/24 ore). Levodopa (antiparkinsonian dopaminergic) nu se recomandă şi nici tratamentul cu fizostigmină. Dintre antiparkinsonienele anticolinergice, în intoxicaţia cu neuroleptice se recomandă trihexifenidil (Romparkin) în doză de 2-6 mg/zi la copil, în funcţie de vârstă. Pentru sindromul neurologic malign se practică mijloace fizice hipotermizante şi se administrează dantrolene i.v., 1 mg/kg la 10 minute, până la o doză maximă de 10 mg/kg, bromcriptină în doză de 5-7,5 mg la 8 ore (pentru acţiunea antiparkinsoniană, acţionând prin stimulare dopaminergică la nivelul corpului striat).

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ANTIHISTAMINICE

Dumitru Orăşeanu

Antihistaminicele se pot prezenta ca o singură substanţă sau în combinaţie cu altele impotriva tusei sau preparate „împotriva răcelii".

Aceste substanţe acţionează central şi periferic incluzând: difenhidramina (Benadryl), clemastina (Tavegyl), feniramina, cloropiramina (Nilfan), prometazina (Romergan), hidroxizin (Atarax). Cele care acţionează numai periferic sunt: astemizol (Hismanal), terfenadina (Seldan), loratadina (Claritin).

Toxicitate. Este directă, prin acţiunea lor anticolinergică, în care organele ţintă sunt cordul şi creierul. În cazul astemizolului şi terfenadinei – ele nu penetrează SNC – toxicitatea lor este limitată la nivelul sistemului cardiovascular. Doza toxică variază de la medicament la medicament. Ca regulă generală, ingestia acută a unei doze de 5 ori mai mare decât cea terapeutică zilnică este considerată toxică.

Manifestări clinice. Dozele mici sau moderate produc somnolenţă, uscarea cavităţii bucale, midriază, tahicardie, greţuri, vărsături. Dozele mari pot conduce la hipertermie, depresia sau stimularea SNC, comă, convulsii, halucinaţii şi disritmii cardiace. Copiii sunt sensibili în special la astemizol şi este necesară internarea în spital pentru monitorizare cardiacă.

Tratament. Provocarea de vărsătură este necesară în cazul în care a fost ingerată o doză potenţial toxică şi se va efectua cât mai precoce. De asemenea, spălătura gastrică sau administrarea de cărbune activat sunt necesare. Fizostigmina nu se recomandă, exceptând situaţiile necontrolabile, cu agitaţie şi halucinaţii. Convulsiile pot fi tratate cu benzodiazepine. Disritmiile cardiace se tratează cu antiaritmicele cunoscute. Vor fi monitorizate nivelul de conştienţă şi activitatea cordului.

INTOXICAŢIA CU ANTIDEPRESIVE TRICICLICE

Coriolan Ulmeanu

Folosite frecvent în terapia stărilor depresive la adult, sunt responsabile frecvent de intoxicaţii grave la copil, mai ales datorită efectelor cardiovasculare. În ţara noastră sunt folosite mai frecvent amitriptilină, Doxepin, Ludiomil (tabelul 25.X).

TABELUL 25.X

ACTIVITATEA TOXICĂ A SUBSTANŢELOR ANTIDEPRESIVE

Medicament	*Toxic SNC*	*Toxic cardiovascular*
Amitriptilina, Trimipramina	+++	+++
Doxepine	+++	+++
Clomipramina, Imipramina-Antideprin	+++	+++
Dimetacrina, Opipramol	++	++
Nortriptilina	++	++
Maproptilina-Ludiomil	+++	+++
Dibenzapina, Desipramina	++	++
Lopepramina	+	+

Absorbţia digestivă este rapidă, în special în mediu alcalin, în intestinul subţire (absorbţia poate fi prelungită în timp la ingestia de doze mari prin efect anticolinergic pe tubul digestiv). Circulaţia serică se face prin legarea în procent de 90% de proteinele plasmatice. Sunt liposolubile, au volum mare de distribuţie şi sunt sechestrate în ţesuturi.

Realizează concentraţia maximă la 2-3 ore după ingestie, timpul de înjumătăţire mediu fiind între 20-80 ore. Sunt metabolizate în ficat prin: N-demetilare, N-oxidare, hidroxilare, glucuronoconjugare. Metaboliţii activi: amitriptilina se transformă în nortriptilină, iar imipramina în desipiramină, aceştia participând la circulaţia enterohepatică. Doza mortală la copil este situată între 35-50 mg/kg corp.

Efecte toxidinamice. Sunt parțial cunoscute, se pare că blochează recaptarea mediatorilor chimici, în speță a noradrenalinei la nivelul terminațiilor nervoase postsinaptice.

Trei tipuri de efecte majore sunt responsabile de efectele toxice:

1. Anticolinergic central și periferic.
2. Blocarea excesivă a recaptării noradrenalinei la nivelul sinapselor postganglionare, cu creșterea tonusului simpatic.
3. Efect direct chinidin-like pe miocard, cu antrenarea unor severe tulburări de ritm și de conducere, cea mai frecventă explicație a deceselor prin aceste tipuri de intoxicații.

În tabelul 25.X sunt prezentate antidepresivele triciclice clasificate după activitatea toxică asupra SNC și a aparatului cardiovascular.

Diagnostic pozitiv. Manifestările toxice apar cel mai frecvent în intervalul de 4-6 ore de la ingestie, semnele clinice putând fi grupate în 3 sindroame:

1. Sindromul anticolinergic (caracterizat prin manifestări centrale și periferice):

- agitație, iritabilitate, hipertermie;
- midriază, tulburări de acomodare, diplopie;
- uscăciunea mucoasei bucale, constipație;
- tahicardie sinusală;
- icter colestatic, ileus paralitic;
- retenție urinară.

2. Sindromul cardiovascular, realizat prin blocarea recaptării de noradrenalină și efecte directe chinidin-like:

- tahicardie sinusală, hipotensiune ortostatică (semn tardiv);
- hipertensiune arterială (creșterea debitului cardiac);
- insuficiență cardiacă congestivă;
- tulburări de conducere – blocuri atrioventriculare, aritmii ventriculare prin mecanism de reintrare, bradicardie;
- efectul chinidin-like este cel mai sever și include: prelungirea QT și PR, creșterea duratei QRS, tulburări ale segmentului ST-T;
- poate apărea orice tip de aritmie: extrasistole ventriculare plurifocale, tahicardie ventriculară, fibrilație, flutter, stop cardiac. Decesul este datorat recurenței tulburărilor de ritm și de conducere, cu apariția torsadei vârfurilor (tahicardia atipică, polimorfă, ventriculară).

3. Sindromul neurologic are ca manifestări:

- convulsii tonico-clonice generalizate, adesea stare de rău convulsiv (la copii, convulsiile ca primă manifestare toxică pot să apară între 30 min până la 3 ore de la ingestie);
- cefalee, oboseală, confuzie, sedare;
- halucinații, disartrie, delir;
- hiperreflexie, Babinski pozitiv, mioclonii;
- sindrom extrapiramidal, care nu răspunde la terapia cu Romparkin;
- depresie respiratorie, comă.

Diagnostic de laborator: antidepresivele triciclice pot fi identificate în ser prin teste enzimatice imunologice (anticorpi antiamitriptilină, antiimipramină). Nivelele sanguine nu se corelează cu simptomatologia, ele fiind liposolubile, cu distribuție rapidă în țesuturi.

Monitorizarea ECG, obligatorie în primele 24 ore, poate da informații asupra pacienților cu risc de aritmii sau convulsii, astfel: dacă durata QRS este mai mare de 0,1 s riscul de aritmii sau convulsii este neglijabil, dacă durata este mai mare sau egală de 0,16 s riscul de aritmii ventriculare este major. Monitorizarea echilibrului acidobazic este obligatorie, cel mai frecvent se constată acidoză metabolică sau mixtă.

Diagnosticul diferențial se face cel mai frecvent cu: intoxicațiile cu beta-blocante, chinidină, fenotiazine (toate scad conducerea AV, lărgesc QRS și determină convulsii). Intoxicațiile cu procainamidă, amfetamine, cocaină, cofeină, cloralhidrat pot să determine aritmii cardiace și convulsii, nici una nu are însă modificări de durată a complexului QRS.

Tratament. Este obligatorie monitorizarea ECG, cu notarea AV, duratei QRS, axei QRS, intervalului QT corectat, echilibrului acidobazic, a nivelului calciului și magneziului.

1. Evacuarea toxicului ingerat se face prin spălătură gastrică, chiar la 12-24 ore după ingestie, urmată de administrarea de cărbune activat la 4 ore interval, în cadrul conceptului de enterogastrodializă. Se va proceda la aspirație de bilă continuu (scade ciclul enterohepatic) și administrarea de purgative saline sau manitol în 4 prize.

2. Forțarea diurezei se va face prin diureză de tip neutru.

3. Simptomatic, tulburările de ritm și de conducere pot fi prevenite și tratate prin alcalinizare cu bicarbonat de Na 8,4% și fenitoină. *În acest tip de intoxicație se impune deci administrarea repetată de bicarbonat în bolus – 0,5-2 mEq/kg corp, cu menținerea unui pH sanguin între 7,45-7,50,* cu urmă-

rirea continuă ECG (protecţia antiaritmică depinde de gradul de alcalinizare). Fenitoina (Dilantin) are avantajul de a fi un bun antiaritmic (şi în intoxicaţia cu antidepresive triciclice) şi anticonvulsivant. Doza variază între 10-15 mg/kg corp administrată i.v. lent, 0,5 mg/kg/min, ca după start cu repetarea unei doze de 2 mg/kg corp la fiecare 8-12 ore.

În convulsii pot fi administrate diazepam sau lorazepam în dozele uzuale. În aritmiile ventriculare (extrasistole, tahicardie), medicaţia de elecţie este lidocaina, în doză de atac de 1 mg/kg corp/doză. În blocuri sau torsada vârfurilor poate fi folosit propranololul sau tonsilatul de bretilium.

Hipotensiunea arterială, reacţie tardivă, beneficiază de reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică.

Nu va fi folosită diureza acidifiantă, care agravează acidoza.

Hemodializa este ineficace, antidepresivele fiind fixate de proteinele plasmatice şi în ţesuturi.

Vor fi evitate simpatomimeticele de tip adrenalină, izoproterenol, care induc tulburări de ritm cardiac.

DROGURI DE ABUZ

Dumitru Orăşeanu

Amfetaminele. În această grupă sunt cuprinse medicamente cu acţiune excitantă nervoasă şi simpatomimetică, cum sunt amfetaminele şi compuşii amfetamin-like, incluzând: amfetamine, dexamfetamine, metamfetamine, şi anorexiante nonamfetaminice: fentermina, fenmetrazina (Preludin), amfepranona (Termat), fenfluramina (Ponderax), mazindol. Amfetaminele stimulează elaborarea în sinapsele central nervoase de noradrenalină, acţionează direct pe receptorii adrenergici şi stimulează direct SNC, cresc activitatea sistemului reticular. Ele se prezintă ca tablete, capsule şi preparate cu eliminare lentă. „Ice" este o metamfetamină consumată sub formă de ţigarete, cu efecte similare amfetaminelor administrate i.v. Doza toxică nu este bine stabilită, simptomatologia poate apărea după doza de 5 mg. Doze peste 1,5 mg/kg au fost fatale. Abuzul cronic de amfetamine dezvoltă toleranţă (necesită creşterea progresivă a dozelor şi dependenţă).

Manifestări clinice. Acţiunea asupra SNC conduce la apariţia agitaţiei, confuziei, hiperreactivităţii şi delirului. În cazuri severe, după o perioadă de hiperreactivitate se poate instala colapsul. Fasciculaţiile musculare apărute iniţial pot progresa către convulsii, apoi se poate instala coma. Efectele asupra cordului includ: disritmii, hipertensiune arterială, cardiomiopatie şi infarct miocardic acut. Se mai constată hiperpirexie şi midriază. Se descriu deshidratare, rabdomioliză şi insuficienţă renală acută. În intoxicaţia cronică au fost descrise hemoragie cerebrală şi vasculite cerebrale. Psihoze şi tulburări de comportament (distructiv) au fost descrise cel mai frecvent în intoxicaţia cronică.

Tratament. În intoxicaţia acută se pot folosi spălătura gastrică şi administrarea de cărbune activat. Provocarea de vărsătură va fi evitată, deoarece pot apărea foarte uşor convulsii. În cazul convulsiilor se recomandă tratament cu benzodiazepine. În caz de HTA se administrează vasodilatatoare cu acţiune scurtă; dacă este necesar, se poate folosi chiar nitroprusid. Hipotensiunea răspunde la tratament cu administrare de fluide şi vasopresoare. Hiperreactivitatea şi agitaţia răspund bine la administrarea de benzodiazepine. În cazul disritmiilor ventriculare se recomandă tratament cu xilină. Pentru rabdomioliză se poate utiliza diureza alcalină.

Cocaina. Este un alcaloid obţinut din frunzele unui arbust originar din Peru: Erythroxylon coca, care se prezintă de obicei pe „piaţa neagră" sub 3 forme: săruri (hidroclorid), baze libere sau crack. Cocaina hidroclorid este o pulbere de culoare albă, cantitatea de 1 gram este împărţită în 30-40 pliculeţe şi utilizată cronic prin prizare nazală (un plic conţine 30-40 mg) de către persoanele care se droghează cu această substanţă. Cocaina bază se prezintă ca o substanţă fără culoare, transparentă, fără miros şi se foloseşte pentru fumat, ca şi crack-ul, care se găseşte sub formă unei tablete cu aspect brun, de 100-150 mg sau 300-500 mg. Utilizată cronic, realizează cocainomania, caracterizată prin dependenţă psihică de drog. În terapeutică, cocaina este folosită exclusiv ca anestezic local în ORL, doza maximă fiind de 30 mg (12 picături din soluţia 5%). Nu se injectează.

Cocaina stimulează eliberarea presinaptică de dopamină, noradrenalină, serotonină şi acetilcolină din SNC. Utilizarea ei pe termen lung poate realiza depleţia SNC în dopamină şi poate fi motiv pentru depresie, ducând la instalarea unui cerc vicios din

care persoana care se droghează nu poate ieși. O doză de 50-95 mg poate produc efecte psihoafective, iar la o doză de 1 mg/kg pot apărea manifestări din partea SNC și convulsii.

Manifestări clinice. Durata de acțiune a cocainei este scurtă, simptomatologia apare la 2-3 ore. Dozele mici produc stimularea SNC, confuzie, iar dozele mari produc anxietate, agitație, manifestări paranoide, midriază foarte caracteristică, HTA, hipertermie, tahicardii supraventriculare, fibrilație și disritmii ventriculare.

Manifestările neurologice includ: agitație extremă, convulsii subintrante, psihoze paranoide, depresie, suicid, disforie, hiperexcitabilitate, halucinații sub formă de imagini ale unor insecte și semne de hemoragie cerebrală.

Complicațiile din partea aparatului respirator sunt reprezentate de perforația septului nazal, pneumomediastin, pneumotorax, edem pulmonar, hemoragie alveolară, bronșiolită obliterantă, episoade recurente de astm bronșic. La cei care fumează crack au fost descrise epiglotite și infiltrate pulmonare.

Ischemia intestinală (colita cocainică), cu diaree hemoragică și disfuncție hepatică, a fost descrisă în multe cazuri. Au mai fost raportate rabdomioliză cu IRA și priapism. Inhalarea pasivă a cocainei poate produce convulsii și diverse accidente neurologice.

Au fost raportate drept complicații ale utilizării drogului la femeia gravidă: avort spontan, retard în creșterea intrauterină a fătului, prematuritate, sindrom „prune-belly", creșterea riscului de anomalii urogenitale, infarct cerebral neonatal, boli cardiace congenitale, tromboze arteriale, HTA, creșterea riscului de hemoragie intracerebrală și enterocolită ulceronecrotică la nou-născut.

Cocaina poate fi detectată în urină la 12 ore după expunere, ea se metabolizează la benzoilecoguanină, care poate fi găsită în ser de la 48 la 114 ore de la expunere. Ea poate fi depistată și în sânge, dar nivelele sanguine nu au valoare clinică. Xilina, dromperidolul ca și diverse ceaiuri pot da reacții fals pozitive. La sugar inhalarea pasivă poate duce la niveluri detectabile în sânge. Analiza părului și meconiului la nou-născut poate identifica prezența cocainei transmise transplacentar.

Tratament. În situația în care substanța nu a fost ingerată, spălătura gastrică sau vărsătura nu au sens. În cazul ingestiei se administrează cărbune activat. Gastroenterodializa contribuie la tratament în cazul cantităților mari și se va aplica până când lichidul de vărsătură rămâne clar. În cazul apariției disritmiilor ventriculare se recomandă administrarea de fenitoin. Se evită administrarea de xilină deoarece adesea poate produce convulsii și poate întreține tulburările de conducere cardiacă. În cazul unei disritmii instabile se poate recurge la cardioversie. Disritmiile supraventriculare pot fi tratate prin corecția ischemiei, blocante ale canalelor de calciu, blocante α– și β-adrenergice, cardioversie. Tratamentul cu adenozină nu a dat rezultate. HTA poate răspunde la administrarea de oxigen și diazepam. În urgența hipertensivă este necesară utilizarea nitroprusidului, nifedipinei sublingual sau a blocantelor canalelor de calciu (unii autori descriu acțiunea de potențare a cocainei pentru acestea). Propranololul nu se recomandă, deoarece poate produce HTA paradoxală. Se recomandă esmolol, dar poate produce și acesta efecte paradoxale.

Controlul convulsiilor și agitației se realizează cu diazepam sau fenitoin. În situații deosebite, sunt necesare intubația endotraheală și ventilație asistată asociată cu curarizare (sub controlul EEG) pentru a controla convulsiile subintrante. Tratamentul acesta se va menține 2 ore de la normalizarea traseului EEG. Nu se recomandă haloperidol în tratamentul agitației. Tratamentul hipertermiei pune probleme mari, aceasta fiind cauzată de hipermetabolism combinat cu vasoconstricție și insuficiența controlului termoreglării. Terapia cu dantrolene nu a dat rezultate. Nu se recomandă antipiretice, de aceea nu rămân decât mijloacele fizice hipotermizante ca măsuri terapeutice.

În situațiile în care apare rabdomioliza, se recomandă diureză alcalină pentru a evita precipitarea mioglobinei în tubii renali și IRA.

La gravide se va monitoriza fătul pentru posibilitatea unui avort spontan sau pentru a observa echografic anomalii congenitale, în special ale aparatului urogenital. Monitorizarea pacienților se face prin ECG, nivelul enzimelor serice și pH. În caz de manifestări neurologice severe, determinarea pH-ului, a nivelului electroliților, a gazelor sanguine și a EEG, precum și CT sunt de interes major.

Opioidele. Se găsesc ca singur medicament sau ca o componentă a unei varietăți de agenți terapeutici folosite ca analgezice, antitusive, antidiareice. În această grupă sunt incluse: morfina, petidina, metadona, codeina, pentazocina, propoxifena, fentanilul. De asemenea pot fi incluse substanțe ilicite obținute din Papaver somniferum (opiu).

Opioidele reacţionează cu cel puţin 3 tipuri de receptori distribuiţi în SNC şi produc o gamă largă de mediatori. Doza care produce efecte toxice este variabilă de la preparat la preparat. Dozele de 75 mg meperidină sau 10 mg morfină ori metadonă produc depresie respiratorie la copil. Potenţialul morfinei de a dezvolta dependenţă şi toleranţă este foarte mare. În administrare cronică creşte toleranţa la efecte toxice.

Manifestări clinice. În cazul intoxicaţiilor orale se întâlnesc modificări din partea SNC, cea mai importantă fiind depresia centrului respirator (şi cea mai frecventă cauză de deces), mioză (excepţie face petidina), letargie, agitaţie, contracţii musculare necontrolate, halucinaţii, cefalee, greţuri, vărsături, comă, convulsii, edem pulmonar acut asociat de multe ori cu insuficienţă cardiacă congestivă. Efectele asupra cordului pot fi: tahicardie sau bradicardie, sincopă şi stop cardiac. Uneori se poate constata hiperglicemie. Întârziere în declanşarea respiraţiei la nounăscut se semnalează în cazul utilizării opioidelor ca analgezic la naştere.

Tratament. Vărsătura este contraindicată, datorită faptului că depresia SNC se poate instala rapid. Spălătura gastrică şi tratamentul cu cărbune activat intră în discuţie în situaţiile în care considerăm că doza este toxică.

Antidot: naloxona, antidot specific, se administrează la pacienţii cu simptomatologie evidentă în doză de 0,01 mg/kg; dacă nu apare efectul dorit se poate creşte doza la 0,1 mg/kg. Doza se poate repeta sau poate fi administrată în perfuzie continuă. Se recomandă a se monitoriza gazele sanguine şi glicemia.

INDEX

A

Abces cerebral 212, 312, 404, 743, 1074, 1110, 1111, 1130, 1144, 1493, 1496
Abces faringian 1488
Abces miocardic 369, 379
Abces pulmonar 222, 227, 228, 244, 245-247, 250, 251, 253
Abces retrofaringian 218
Abcese tuberculoase metastatice 1471
Abdomen cronic dureros 1181
Abetalipoproteinemie 499, 554, 555, 605, 772, 797, 1124, 1364, 1367
Abetalipoproteinemie congenitală 800
Abruptio placentae 148, 153, 181, 190, 1120
Absenţe atipice 1132
Absenţe tipice 1132, 1140
Abuz sexual 450, 1183, 1205
Acantocitoză ereditară 800
Accidente vasculare cerebrale la copil 311, 318, 404, 811, 960, 1004, 1108, 1109, 1127, 1144, 1510
Achalazie 457
Acidemie dicarboxilică 1369
Acidemie glutarică 1369-1370
Acidemie izovalerică 159, 841, 1368
Acidemie metilmalonică 1368-1369
Acidemie propionică 1368
Acidoză lactică 161, 1004, 1118, 1357, 1358, 1364
Acidoză metabolică 119, 124, 161, 162, 179, 180, 318, 335, 574, 635, 688, 689, 691, 698, 709, 710, 1309, 1312, 1356, 1360, 1367-1368, 1584
Acidoză metilmalonică 743
Acidoză tubulară renală (ATR) 136, 579, 685, 688-689, 1406
Acidurie orotică ereditară tip I 743, 775, 778, 1383
Acnee 1425, 1426, 1428, 1470, 1528
Acondroplazie 1058, 1229, 1340, 1343
Acrobrahicefalie 1041-1042, 1044
Acrocefalosindactilie (sindrom Apert) 1041, 1408, 1409
Acrodermatitis enteropathica 499, 554, 742, 827
Actinomicoză 392, 897
Adenită angulomandibulară 1524
Adenocarcinom de colon 938
Adenocarcinom de rect 938
Adenoidită 207, 212, 215
Adenom corticosuprarenal funcţional 1280
Adenom corticosuprarenal nefuncţional 1280
Adenom hipofizar nefuncţional 1248
Adenom hipofizar secretant 1248
Adenom tiroidian benign 1243
Adolescenţă 67, 83-84,112-114
ADPK (*vezi* boală polichistică renală, autozomal dominantă)
Adrenoleucodistrofie *(ALD)* 1114, 1117, 1277, 1343, 1378, 1379
Afibrinogenemie 857
Aftoză bucală 953
Agamaglobulinemie X-linkată 211, 742, 747-748, 824, 907
Agenezia, disgenezia pancreasului 1303
Agenezie de corp calos 1019, 1032, 1043, 1130, 1231, 1249
Agenezie mülleriană 1225
Agenezie ovariană 1214
Agenezie pulmonară 202
Agenezie renală 148, 649, 704
Agenezie renală bilaterală 649
Agenezie renală unilaterală 649
Agnozie auditivă 1168
Agranulocitoză 829
AHAI (*vezi* anemii hemolitice autoimune)
AJ (*vezi* artrită juvenilă)
Alalie 1168
Albinism 1351, 1408, 1409, 1419, 1446
Albinism parţial 742, 842
ALD (*vezi* adrenoleucodistrofie)
Alergie alimentară 560-566, 1436
Alergie la insulină 1316
Alergie la proteinele laptelui de vacă 99, 103, 105, 536, 559
Alimentaţie artificială 108
Alimentaţie cu biberonul 108-109
Alimentaţie cu sonda nazogastrică 110-111
Alimentaţie cu sonda transpilorică 110
Alimentaţie la sân 107-108, 1439
Alimentaţie mixtă 109
Alimentaţie naturală 108, 131-132
Alimentaţie parenterală 87, 110, 111-112, 183
Alimentaţie trofică 110, 151
ALTE *(apparent life threatening events)* (evenimente de ameninţare aparentă a vieţii) 449
Amauroză congenitală 404, 1420
Amiloidoză primitivă 411
Amiloidoză secundară 411, 954
Aminoacidurie cu aminoacizi acizi 687
Aminoacidurie dibazică 687
Aminoacidurii globale 687
Amiotrofie spinală progresivă 976-977

Amiotrofie spinală progresivă, tip I (boală Werdnig-Hoffmann) 977-979, 984
Amiotrofie spinală progresivă, tip II 979-980
Amiotrofie spinală progresivă, tip III (boală Kugelberg-Welander) 980
Anasarcă fetală 806
Anasarcă fetoplacentară 185, 205, 627
Anemia din infecţii şi inflamaţii cronice 783-784
Anemia din intoxicaţia cu plumb 782, 784
Anemie Cooley 807, 808
Anemie diseritropoietică congenitală, tip 1 795
Anemie diseritropoietică congenitală, tip 2 795
Anemie diseritropoietică congenitală, tip 3 795
Anemie diseritropoietică congenitală, tip 4 795
Anemie Fanconi (*vezi* aplazie medulară congenitală Fanconi) 742, 746, 770, 870, 1330, 1334, 1343
Anemie fiziologică a sugarului 767-768
Anemie hemolitică cu hematii în formă de seceră 1321
Anemie macrocitară tiamino-sensibilă 779
Anemie pernicioasă congenitală McIntyre 777-778
Anemie pernicioasă juvenilă 777-778
Anemie prin carenţă de fier 769, 772, 779-783
Anemie prin deficit al enzimelor glicolizei anaerobe 802-803
Anemie prin deficit al metabolismului glutationului 770, 803
Anemie prin deficit de G6PD eritrocitară 770, 797, 801
Anemie prin deficit de piruvat kinază 770, 797, 802
Anemie prin sechestrarea tisulară a fierului 785
Anemie sideroblastică Blackfan - Diamond 786-787, 789
Anemii diseritropoietice 794-795
Anemii hemolitice 185, 795-817, 801, 1230, 1506
Anemii hemolitice autoimune *(AHAI)* 772, 815-817, 894, 959, 960
Anemii hemolitice intravasculare 665, 666
Anemii hemolitice, clasificare 796-797
Anemii megaloblastice 773-779
Anemii megaloblastice ale sugarului 776-777
Anemii megaloblastice prin deficit de folaţi 776-777
Anemii megaloblastice prin deficit de vitamină B_{12} 777-779
Anemii sideroacrestice 770, 785
Anemii sideroblastice 770, 785-786
Anemii, algoritm de diagnostic 773-774
Anemii, clasificare fiziopatologică 769-771
Anemii, clasificare morfologică 769
Anencefalie 59, 148, 183, 252, 1020, 1346, 1406
Anevrism de arteră carotidă internă 1248
Anevrism disecant de aortă 308, 392, 395
Anevrismul aortei 307, 332, 1409
Angeită de hipersensibilitate 972-973
Angină acută 212-214
Angină aftoasă 212
Angină difterică 1488, 1532
Angină eritematoasă 212, 879, 1482, 1531
Angină flegmonoasă 212
Angină fuzospirilară 213, 1488
Angină herpetică 1488
Angină Plaut-Vincent 213-214, 1488, 1532
Angină pseudomembranoasă 212; 1532
Angină streptococică 212, 1532
Angină ulceronecrotică 212, 1488
Angioedem 562, 1434-1435
Angioedem dobândit 1434
Angioedem ereditar 1434, 1436-1437
Angiom facial 1051, 1053
Angiom leptomeningian 1051-1052
Angiomatoză cavernoasă Kasabach-Merritt 838
Angiomatoză encefalofacială 1051-1054
Angiomatoză encefalotrigeminală Sturge-Weber 838
Angiomatoză retinocerebeloasă von Hippel-Lindau 838
Angiosarcom 446, 927, 936
Anomalie Di George 742, 746
Anomalie Ebstein 316-317, 346, 348, 355, 37, 395
Anomalie Enyeart 841
Anomalie May-Hegglin 825, 841, 843
Anomalie Pelger-Huet 825
Anomalie totală de întoarcere venoasă pulmonară 323-325
Anomalii ale căilor biliare 1539
Anomalii ale cromozomilor sexuali 1337
Anomalii autozomale echilibrate 1337
Anomalii autozomale neechilibrate 1336
Anomalii cromozomice 1333-1334
Anomalii cromozomice, de structură 1334
Anomalii cromozomice, numerice 1333
Anomalii limfatice intestinale 104
Anomaliile degranulării leucocitare 827-830
Anorexie nervoasă 133, 361, 1185-1186, 1254-1257, 1284
Anorexie nervoasă, formă compulsivă 1256
Anorexie nervoasă, formă restrictivă 1256
Anorexie psihogenă 116, 579
Anxietate 585, 1070, 1173, 1177-1179
Anxietate de separaţie 1178
Apendicită 578, 627, 917, 1524, 1539
Aplazie medulară congenitală Fanconi 789, 790-791
Aplazie pulmonară 202
Aplazii medulare 601, 603, 789-794, 841, 843, 881
Aplazii medulare autoimune 792
Aplazii medulare din infecţiile bacteriene 792
Aplazii medulare posthepatitice 789, 791
Aplazii medulare preleucemice 789, 794
Aplazii medulare toxic-medicamentoase 789, 791
Apnee 149, 155, 156, 163-164, 201, 448, 449, 1011, 1151, 1407, 1580
Apnee de somn 129, 448, 1188, 1253
Apnee primară 144, 145
Apoplexie suprarenală 1278
Aport energetic 87, 113, 125
Arahnodactilie 1238, 1409
Aritmii postoperatorii precoce 369-370
Aritmii postoperatorii tardive 370-371
ARPK (*vezi* boală polichistică renală, autozomal recesivă)
Arterită cu celule gigante 973
Arterită Takayasu 967, 973-974, 1112
Arterită temporală 967
Artrită enteropatică 953
Artrită juvenilă *(AJ)* 249, 484, 575, 784, 785, 824, 880, 943-957, 958, 1414, 1415
Artrită psoriazică 953, 957
Artrită reactivă 529, 531, 953, 955, 1505
Artrită reactivă poststreptococică 945
Artrită reumatoidă 282, 382, 397, 861
Artrită reumatoidă juvenilă, formă pauciarticulară 1415
Artrită supurată neonatală 171
Artrită tuberculoasă 1472

Artrite bacteriene 956
Artrogripoză 980, 984, 1001, 1002, 1345
Ascaridoză 1558-1559
Ascită 180, 605, 620, 626-629
Asfixie perinatală 153-155, 161
Asociație CHARGE 1346, 1410
Asociație VACTERL 1346
Asplenie congenitală 743
Astm bronșic 209, 211, 212, 218, 244, 253, 256, 257, 258, 260, 261, 262, 263, 266-274, 343, 562, 564, 838, 861, 1230, 1438, 1439
Astm intermitent 270, 273, 277
Astm moderat persistent 270, 273, 277
Astm sever persistent 270, 273, 277
Astm ușor persistent 270, 273, 277
Astmul sugarului 270, 272, 274-277
Astrocitom 1049, 1078, 1079, 1081, 1082-1084, 1093, 1096, 1099, 1105, 1247, 1397
Astrocitom de emisferă cerebeloasă 1101
Atac de panică 1178
Ataxie Friedreich 407, 409, 1114, 1115, 1124, 1303
Ataxie spinocerebeloasă 1114, 1332
Ataxie-telangiectazie 211, 742, 743, 746, 1114, 1123, 1124, 1330, 1334, 1338, 1343, 1446
ATR (*vezi* acidoză tubulară renală)
Atransferinemie 1386
Atransferinemie congenitală 784-785
Atrezia arterei pulmonare 310-311
Atrezia valvei tricuspide 315-316
Atrezie anorectală 463
Atrezie biliară 93, 136, 589, 617, 627, 857
Atrezie choanală 162, 200, 208, 343, 1345, 1410
Atrezie completă de laringe 201
Atrezie de căi biliare extrahepatice 594, 605, 618, 630
Atrezie de colon 462
Atrezie de intestin subțire 461-462
Atrezie duodenală 460, 461, 462
Atrezie esofagiană 456, 458, 461, 721
Atrezie esofagiană cu fistulă esotraheală distală 456
Atrezie esofagiană cu fistulă esotraheală proximală 456
Atrezie esofagiană fără comunicare esotraheală 456
Atrofie musculară spinobulbară 1332
Autism infantil 1169-1170
Auxologie 65
Avitaminoză K 850

B

Bacteriemie recurentă 525, 1506
Balbism 1167, 1168
Bazofilie 824
BCC (*vezi* boli congenitale de cord)
BIC (*vezi* boala incluziilor citomegalice)
Bicuspidie aortică 302-303
Biopsie renală, indicații 676
Blefarofimoză congenitală 1409
Bloc atrioventricular (AV) de gradul I 366-367, 1587
Bloc atrioventricular (AV) de gradul II 367, 1587
Bloc atrioventricular (AV) de gradul II tip Mobitz I 348, 367
Bloc atrioventricular (AV) de gradul II tip Mobitz II 348, 367
Bloc atrioventricular (AV) de gradul II tip Wenckebach 367
Bloc atrioventricular (AV) de gradul III 367
Bloc atrioventricular (AV) de gradul III, complet 367-369
Bloc atrioventricular (AV) de gradul III, congenital 348, 368-369
Bloc atrioventricular (AV) de gradul III, dobândit 348, 369
Bloc atrioventricular (AV) de gradul III, precoce 370
Bloc atrioventricular (AV) tardiv 371
BMI (*body mass index*) (*vezi* index de masă corporală)
Boala aglutininelor reci 816
Boala incluziilor citomegalice 149, 174, 183, 239, 627, 842, 1413
Boala mâinilor, picioarelor și gurii 467, 1527
Boala membranelor hialine 161, 229, 263
Boala nodului sinusal 361
Boala ovarelor polichistice 1290
Boala serului 392, 897, 1435
Boala urinelor cu miros de sirop de arțar 159, 1114, 1351, 1356-1357, 1368
Boală Addison 499, 555, 824, 1117, 1276, 1277-1278
Boală Addison autoimună (idiopatică) 1277-1278
Boală Addison din tuberculoză 1277
Boală Alexander 850, 856, 857
Boală Alpers 631, 1114, 1127
Boală Batten 981
Boală Behçet 467, 485, 838, 974
Boală Biermer 773, 777
Boală Biggs-Douglas 850, 856
Boală Blount 129
Boală Boeck 618, 838
Boală Bouveret 348
Boală Bowen 1470
Boală buloasă cronică a copilăriei 1444
Boală Byler 589, 605
Boală Canavan 1114, 1351
Boală Caroli 589, 608, 612, 613
Boală celiacă 133, 464, 478, 499, 554, 567-571, 579, 857, 1230, 1294
Boală Charcot Marie 977, 981-983
Boală chistică glomerulară 649
Boală chistică medulară renală 649, 703
Boală Cori 1362-1363
Boală Crohn 105, 423, 499, 553, 554, 555, 556, 569, 572, 576-581, 618, 773, 780, 784, 838, 1256, 1415, 1450
Boală Cushing 131, 133, 1248, 1281, 1282, 1283, 1432
Boală de stocaj a glicogenului tip 1b 743
Boală Déjerine Sottas 983
Boală Ehlers-Danlos 838
Boală Eulenburg 1001, 1002, 1003
Boală Fabry 411, 838, 1371, 1372
Boală Farber 1114, 1371, 1372
Boală Gaucher 588, 605, 627, 823, 842, 897, 1114, 1116, 1127, 1341, 1370-1374, 1539
Boală Gilbert 183
Boală Gilles de la Tourette 1183-1184
Boală glomerulochistică 653
Boală granulomatoasă cronică (X-linkată, autozomal recesivă) 478, 554, 742, 746, 826, 892, 830-832, 1506
Boală grefă contra gazdă 478, 631, 886
Boală Graves-Basedow 1243, 1265-1267, 1303
Boală Hand-Schüller-Christian 1418
Boală Hartnup 554, 685, 687, 1351
Boală Heine-Medin 1540

Boală Herlitz 1444
Boală Hirschprung 183, 462, 463-465, 553, 554, 574, 1342
Boală Hodgkin 249, 411, 789, 815, 824, 827, 890-903, 905, 911
Boală Hougie-Barrow 850, 856
Boală Hunter 605, 1116, 1376
Boală Huntington 1114, 1124, 1332, 1338, 1339
Boală Hurler 411, 605, 1057, 1116, 1127, 1341, 1377
Boală Hurler-Scheie 1116, 1376
Boală inflamatorie a intestinului 553, 572, 1506
Boală Kawasaki 381, 382, 387-391, 392, 397, 437, 439, 897, 945, 967, 969, 1108, 1483, 1485
Boală Kennedy 977
Boală Krabbe 1114, 1116, 1371, 1372
Boală Kugelberg-Welander 977, 980
Boală Leber 1420
Boală Leigh 1114, 1115, 1364
Boală Leiner 117, 1440-1441
Boală malignă cu celule B 873
Boală Marchiafava-Micheli 814
Boală Maroteaux-Lamy 1116, 1376
Boală Menkes 555, 1114, 1387
Boală Minkowski-Chauffard 798-799
Boală Morquio 1376
Boală moyamoya 1108, 1109, 1112
Boală Niemann-Pick 588, 605, 631, 823, 897, 1114, 1116, 1371, 1372, 1374-1375, 1539
Boală Norman 977
Boală Paget 579, 1039, 1271
Boală Parrot 1542
Boală Pfaundler Hurler 605, 1375
Boală polichistică renală 402, 649, 651, 703
Boală polichistică renală, autozomal dominantă (ADPKD) 649, 650, 651, 653, 709, 1339
Boală polichistică renală, autozomal recesivă (ARPDK) 649, 650, 651-652, 709
Boală Pompe 981, 1363, 1370, 1377
Boală Refsum 1114, 1117, 1343, 1378
Boală Riley-Day 984-985
Boală Ritter 1443
Boală Rosari-Dorfman 794
Boală Sandhoff 1370, 1371, 1374
Boală Sanfilippo 1370, 1376
Boală Scheie 1116, 1376
Boală Schilder 1114
Boală Sly 1370, 1374, 1375, 1376
Boală Steinert 1001-1002
Boală Summerskill-Walsh 589
Boală Tangier 1364, 1366-1367
Boală Tay-Sachs 981, 1114, 1127, 1371, 1374
Boală vasculară pulmonară obstructivă 299, 301, 320, 321, 323, 325, 340, 341
Boală venooclusivă 605, 617, 619, 627, 631
Boală von Gierke 1303, 1361-1362
Boală von Willebrand 192, 193, 842, 850, 854-856, 861, 925, 1257, 1339
Boală Werdnig-Hoffmann 134, 153, 344, 977-979, 984, 1510, 1542
Boală Whipple 499, 555, 773
Boală Wilson 588, 597, 605, 607, 617, 630, 631, 632, 691, 857, 1114, 1115, 1124, 1387, 1539
Boală Wolman 554, 555, 588, 605, 681, 1372
Boală Zinsser-Engman-Cole 791
Boli autozomal dominante 1339-1340
Boli autozomal recesive 1340-1341
Boli cerebrovasculare 1365
Boli congenitale de cord *(BCC)* 148, 174, 181, 293-294, 321, 322, 338, 361, 381, 436, 442, 1410
Boli legate de cromozomul X 1341-1342
Boli legate de cromozomul X, dominante 1342
Boli legate de cromozomul X, recesive 1341-1342
Boli lizozomale 1114, 1115-1117, 1343, 1370-1378
Boli monogenice 1334, 1338-1344
Boli multifactoriale 1334, 1344
Boli peroxizomale 1114, 1117-1118, 1127, 1343, 1378-1379
Boli tubulare renale 685-695
Botulism 464, 988, 1508-1511
Botulism infantil 991, 1509, 1510
Bronşiectazie 243-245, 260, 261, 269, 278, 343, 743, 748, 783, 1399, 1491
Bronşiolită acută 255-259, 269
Bronşiolită obliterantă 255, 263, 269
Bronşită astmatică 260, 263
Bronhopneumonie 222, 226, 233, 244, 257, 811, 826 1063, 1074, 1484, 1491
Bronhopneumonie asociată cu hiperinflaţie 257
Bulimie 1186, 1254
Bulimie nervoasă 1254, 1256-1257

C

CAD (*vezi* cetoacidoză diabetică)
Canal atrioventricular *(CAV)* 299-300, 341, 346, 369, 370
Canal atrioventricular, formă completă 299
Canal atrioventricular, formă parţială 299
Cancer tiroidian 1268-1269
Candidiază cronică mucocutanată 554, 743
Candidiaze 755, 1427, 1433
Caracter 1156
Carcinom de plex coroid 1082, 1085
Carcinom embrionar 935, 1080, 1247
Carcinom hepatocelular 936-938
Carcinom medular tiroidian 1268, 1282, 1293, 1342
Carcinom nazofaringian 938
Carcinom renal 926
Carcinom corticosuprarenal 1280, 1281
Carcinom tiroidian 938-939, 1243
Cardiomiopatie antraciclinică 883
Cardiomiopatie restrictivă *(CMR)* 411-412 , 436
Cardiomiopatii dilatative *(CMD)* 360, 385, 395, 402, 408-411, 412, 442
Cardiomiopatii hipertrofice *(CMH)* 357, 377, 381, 396, 402, 405-408, 1339
Cardiomiopatii primitive 405
Cataractă anterioară subcapsulară (atopică) 1438
Cataractă congenitală 174, 1345, 1405, 1406, 1407, 1519
Categorii imunologice de copii infectaţi HIV 756
CAV (*vezi* canal atrioventricular)
Cefalhematom 190
Celiachie (*vezi* şi boala celiacă) 105, 124, 133, 746, 1303
Celule NK 741-742
Celulită 171, 639, 822, 1429

Celulită orbitală 171, 212
Cetoacidoză avansată (CAD) (stadiul III) 1314
Cetoacidoză avansată (precoma diabetică, stadiul III) 1314
Cetoacidoză diabetică (CAD) 646, 1312-1315, 1396
Cetoacidoză incipientă (CAD) (stadiul I) 1314
Cetoacidoză moderată (CAD) (stadiul II) 1314
Cetoacidoză severă (CAD) (coma diabetică, stadiul IV) 1314
Cetoză 89, 90, 199, 1308, 1312, 1314, 1356, 1360, 1368
CHARGE (*vezi* asociaţia CHARGE)
Charta drepturilor copilului 1160
Cheilognatopalatoschizis 1231
Chilotorax 105, 148, 254, 1056
Chist bronhogen 203-204, 205, 263
Chist de coledoc 183, 461, 589, 595-596, 605, 617, 618, 652
Chist hidatic 246, 392, 1553-1556
Chist osos anevrismal 931
Chist pineal 1247
Chist porencefalic 1035
Chist renal solitar 423
Chisturi arahnoidiene 1036-1037
Chisturi intracerebrale 1035
Chisturi intraspinale 1034, 1037
Chisturi pulmonare congenitale 204
Chisturile spaţiilor lichidiene externe 1036-1037
Cicluri anovulatorii 1257, 1397
CID (*vezi* sindrom de coagulare intravasculară diseminată)
Circulaţie extracorporală, complicaţii 333-337
Circulaţie fetală 292
Circulaţie postnatală 292-293
Ciroză biliară 605, 617, 618, 627, 838
Ciroză hepatică 392, 604-610, 617, 626, 629, 808, 827, 926, 1358, 1359
Ciroză idiopatică 605
Ciroză metabolică şi genetică 605
Ciroză nutriţională 605
Ciroză postnecrotică 605, 617, 627
Ciroză sechelară 617
Ciroză vasculară 605
Cisticercoză 1550-1552
Cistinurie 554, 685, 687, 1340
Cistită acută 712
Citopenie autoimună multiplă 191
Clasificarea CDC 1994 a infecţiei HIV la copil 754-755
Clorom 880, 1416
CMD (*vezi* cardiomiopatie dilatativă)
CMH (*vezi* cardiomiopatie hipertrofică)
CMR (*vezi* cardiomiopatie restrictivă)
Coagulare intravasculară diseminată (CID) 170, 181, 192, 417, 538, 546, 698, 772, 797, 879, 1108, 1485, 1495, 1499, 1501, 1505, 1576, 1582
Coarctaţie de aortă 181, 292, 302, 306-308, 314, 345, 377, 395, 402, 423, 428, 430, 431, 436
Coarctaţie de aortă, dilataţie cu balon 331-332
Colangită sclerozantă 618, 631, 632
Colaps 384, 415, 416, 485, 545, 564, 690, 1565, 1567, 1580
Colecistită acută necalculoasă 596
Colelitiază 596
Colestaza nou-născutului şi sugarului 593-594
Colestază anictérică 588, 590
Colestază extrahepatică 588, 590, 591
Colestază icterică 588, 590-591
Colestază intrahepatică recurentă familială 605, 630, 632
Colestază prelungită 588, 591
Colită ulcerativă 507, 508, 522, 527, 553, 554, 572-576, 578, 824, 832, 938
Colopatie inflamatorie cronică 957
Comă diabetică 1314
Complex Eisenmenger 297
Comunicare laringotraheoesofagiană 201
Condrodisplazie punctată rizomelică 1117, 1378-1379
Condrosarcom 930, 931, 1082
Condyloma acuminata 1430
Conectivite 948, 953, 958-974
Conflict de interese 62
Conjunctivită 171, 234, 388, 831, 953, 1409, 1413, 1517, 1527
Consum de droguri 1191-1193
Conştiinţă morală 1158
Convulsii febrile 207, 1136, 1150-1153
Convulsii febrile complexe 1151
Convulsii febrile simple 1151
Convulsii hipocalcemice 90, 160, 194
Convulsii hipoglicemice 160
Convulsii neonatale 154, 155, 159-161, 1136
Convulsii piridoxino-dependente 160
Copil maltratat 43, 1202-1205
Coprofagie 1185
Cord pulmonar acut 811
Coree Huntington 1114, 1124, 1303
Coree reumatică Sydenham 943, 947, 1484
Corioamniotită 1120
Coriocarcinom 190, 934, 935, 1082
Coriomeningită limfocitară 1543
Corioretinită 174, 177, 1526
Coriză 206, 208, 218, 219
Coroidită cu Pneumocystis carinii 1414
Corpi străini intrabronşici 221-222, 244, 253, 263, 1491
Craniofaringiom 1079, 1082, 1093-1096, 1104, 1224, 1225, 1231, 1245-1246, 1248, 1249, 1252, 1420
Cranioschizis total 1020
Craniostenoze 1020, 1040-1047, 1408, 1409
Cranium bifidum 1019, 1020
Creştere, evaluare 68
Creştere, mecanisme şi legi 66
Creştere, perioada embrionară 67
Creştere, perioada fetală 67
Creştere prenatală 67
Creştere şi dezvoltare 65-85, 103, 584
Cretinism endemic 1242
Crioglobulinemie 744
Criptorhidie 728, 729, 1231, 1252
Criptosporidiază 533
Criterii Papile 157-158
Crize Adams-Stokes 367, 369
Crize generalizate 968, 1095, 1132-1133
Crize parţiale complexe 1132, 1133, 1135
Crize parţiale simple 1132, 1133, 1134
Crize tonico-clonice 1132, 1133, 1134, 1144, 1145
Cromatină sexuală 1324
Cromozom 18 inelar 742
Cromozom Philadelphia 806, 871, 888

Cromozomi umani 1324-1326
Crup 217-218
Crup spasmodic 218
CVID *(common variable immunodeficiency)* (*vezi* imunodeficienţă comună variabilă)

D

DAL (*vezi* deficit de adeziune al leucocitelor)
Defect de transducere de semnal 742
Defect multiplu de citokine 742
Defect septal atrial *(DSA)* 294-296, 299, 300, 306, 311, 314, 316, 322, 323, 324, 340, 341, 348, 377, 381, 456, 1345, 1346
Defect septal ventricular *(DSV)* 174, 296-299, 311, 312, 315, 316, 317, 319, 320, 321, 323, 331, 340, 341, 348, 355, 370, 436, 456, 650, 1345, 1346, 1519
Defecte congenitale de sept nazal 200
Defecte de fagocitoză ale leucocitelor 827
Defectele funcţiei fagocitare 742
Deficienţă de adenozin deaminază (ADA) 742, 746, 747
Deficienţă de adeziune leucocitară tip I 742
Deficienţă de adeziune leucocitară tip II 742-746
Deficienţă de anticorpi cu imunoglobuline normale 742
Deficienţă de carboxilază biotin-dependentă 743
Deficienţă de CD3g sau CD3e 742
Deficienţă de CD8 742
Deficienţă de G6PD în neutrofil 742
Deficienţă de granule secundare 742
Deficienţă de IL-2 742
Deficienţă de MHC clasa II 742
Deficienţă de mieloperoxidază 742, 746
Deficienţă de purin-nucleozid fosforilază 742
Deficienţă de transcobalamină II 743
Deficienţă primară de celule T-CD4 742
Deficienţă primară de celule T-CD7 742
Deficienţă prin mutaţii de gene ale altor lanţuri 742
Deficienţă selectivă de IgA 742
Deficienţă selectivă de IgA (IgA - D) 749
Deficienţă selectivă de subclase de IgG cu sau fără deficienţă de IgA 742
Deficienţe celulare T 742
Deficienţe de complement 742
Deficit congenital de factor XII 857
Deficit congenital de hidroxilizină 838
Deficit de α_1-antitripsină 244, 263, 588, 597, 599, 617, 618, 630, 631, 632, 1336, 1340
Deficit de 11β-hidroxilază 423, 428, 1210, 1277
Deficit de 17α-hidroxilază 423, 428, 1277
Deficit de 21-hidroxilază 473, 544, 1210, 1277, 1287, 1289, 1340
Deficit de 5α-reductază 1211, 1212
Deficit de adenin-fosforibozil transferază 1382-1383
Deficit de adenozin deaminază 1382
Deficit de adeziune al leucocitelor (DAL) 825-827, 829
Deficit de amilo-1,6-glucozidază 1362-1363
Deficit de aromatază placentară 1210, 1211
Deficit de biotinază 1114, 1369
Deficit de carnitină 409, 1004
Deficit de citocrom C oxidază 691
Deficit de factor II 850, 856
Deficit de factor V 850, 856, 857
Deficit de factor V+VIII 850
Deficit de factor VII 850, 856
Deficit de factor VII+IX 850
Deficit de factor VII+VIII 850
Deficit de factor VIII 850, 851
Deficit de factor IX 850
Deficit de factor X 850, 856, 857
Deficit de factor XI 850
Deficit de factor XII 850
Deficit de factor von Willebrand 850
Deficit de factori dependenţi de vitamina K 192
Deficit de fructozo-1,6-difosfatază 1360
Deficit de G6PD eritrocitară 93, 772, 800-802, 829, 832, 1335, 1342, 1539
Deficit de galactokinază 1358
Deficit de glicogen sintetază 1363-1364
Deficit de α-glucozidază acidă 1363
Deficit de glucozo-6-fosfatază 1361-1362
Deficit de glutation reductază 832
Deficit de glutation sintetază 832, 1351
Deficit de holocarboxilază 1369
Deficit de lecitin-colesterol aciltransferază 1367
Deficit de lipoprotein lipază 1366
Deficit de maltază acidă 1003-1004, 1363
Deficit de mieloperoxidază 828
Deficit de miofosforilază 1003
Deficit de pirimidin-5'-nucleozidază 797, 1383
Deficit de piruvat kinază 770, 802
Deficit de prekalicreină 850
Deficit de purin-nucleozid fosforilază 1382
Deficit de transcobalamină 778
Deficit de uridin-difosfat galactozo-4-epimerază 1358, 1359
Deficit de zinc 827
Degenerescenţă hepatolenticulară 1115
Deleţii de gene ale lanţurilor grele de imunoglobuline 742
Delir febril 1176
Delir infecţios 1176
Demenţă Heller 1169, 1171
Dentiţie 81
Depresie 1070, 1173
Dermatită atopică 258, 275, 562, 563, 564, 824, 1426, 1428, 1437-1439, 1440, 1453
Dermatită candidiazică 1440
Dermatită de contact alergică 1426, 1439-1440, 1453
Dermatită de scutece 1427, 1439-1440
Dermatită herpetiformă 861, 1527
Dermatită seboreică a sugarului 1432, 1440-1441
Dermatomiozită *(DM)* 392, 464, 671, 897, 962-965, 988, 1453
Dermatoză buloasă autoimună 467, 468
Dermatoză buloasă cronică 468
Dermografism 1435, 1436
Dermografism alb 1438
Detresă respiratorie 149, 161, 162, 165, 168, 201, 202, 263, 278, 281, 345, 416
Deviaţie standard 68
Dezinters şcolar banal 1166
Dezvoltare cognitivă 1156-1157
Dezvoltare psihomotorie 84
Dezvoltare psihosexuală 1157-1158

Dezvoltarea conştiinţei de sine 1158
Dezvoltarea limbajului 1157
Dezvoltarea sistemului de conducere intracardiac 291
Dezvoltarea sistemului imunitar 739-742
Diabet cauzat de defecte ale ADN mitocondrial 1303
Diabet gestaţional 1303
Diabet glucofosfoaminat (sindrom De Toni-Debré-Fanconi) 1309
Diabet insipid 417, 694, 866, 880, 973, 1045, 1088, 1230, 1238, 1245 1249, 1250, 1397, 1500
Diabet insipid central, idiopatic 1249
Diabet insipid nefrogen 689, 690-691, 1249, 1250, 1295
Diabet insipid nefrogen congenital 1250, 1297
Diabet insipid nefrogen dobândit 1250
Diabet insulino-dependent juvenil propriu-zis 1309
Diabet insulino-rezistent 1303
Diabet matern 153, 161, 193, 294, 1120, 1127
Diabet neonatal 1303
Diabet permanent al nou-născutului 1309
Diabet tranzitor al nou-născutului 1309
Diabet zaharat 245, 416, 429, 433, 464, 485, 544, 555, 569, 602, 669, 671, 694, 699, 704, 808, 828, 955, 1230, 1303-1319, 1387, 1396, 1415, 1433, 1458
Diabet zaharat asociat cu malnutriţie 1303
Diabet zaharat cronic 1307
Diabet zaharat insulino-dependent (*DIID*, tip I) 429, 1294, 1303-1319, 1335, 1344
Diabet zaharat non-insulino-dependent (*DNID*, tip II) 129, 1112, 1237, 1303
Diabetul copilului mic (antepreşcolar) 1309
Diabetul insulino-dependent al adolescentului 1309
Diabetul preşcolarului 1309
Diabetul şcolarului 1309
Diabetul tânărului cu debut la maturitate (MODY) 1303
Diagnostic prenatal 189, 293, 651, 687, 691, 746, 812, 827, 830, 997, 1051, 1349, 1358, 1362, 1368, 1374, 1379, 1381
Dializă extrarenală 701
Dializă peritoneală 701-702
Diaree acută 490-499
Diaree alergică 536
Diaree asociată cu infecţii intraintestinale 533-534
Diaree bacteriană 501, 512-531
Diaree cronică 553
Diaree cu Blastocystis homini 533
Diaree cu Entamoeba hystolitica 533
Diaree cu Isospora belli 533
Diaree determinată de fungi 533
Diaree indusă de hormoni şi peptide intestinale 553
Diaree osmotică 497
Diaree parazitară 533
Diaree parenterală 533-534
Diaree prin greşeli alimentare 535-536
Diaree secretorie 497
Diaree severă prelungită 550-553
Diaree virală 531-533
Diareea călătorilor 56, 536-537
Diastematomielie 1019, 1028, 1032
DID (*vezi* diabet zaharat insulino-dependent)
DID nonimun prin distrucţii pancreatice 1303
DID sau DNID asociat cu alte boli sau sindroame 1303
Dietă elementală 103
Dietă semielementală 103
Difterie 45, 57, 218, 660, 1486-1489, 1510
Difterie anală 1487
Difterie auriculară 1487
Difterie conjunctivală 1487
Difterie cutanată 1487
Difterie faringiană 1487
Difterie laringiană 1487, 1488
Difterie nazală 1486
Difterie vulvovaginală 1487
Dilataţie chistică a căilor biliare 589, 608
Dileme etice în pediatrie 59-63
Disautonomie familială 221, 984-985
Discalculie 1169
Dischinezie antrală 459
Dischinezie biliară 1539
Dischinezie ciliară primară 277-279, 1399
Dischinezie traheobronşică 263
Disgenezie reticulară 742, 789
Disgerminom 934, 935
Disgrafie 1169
Diskeratoză congenitală 789, 791, 823
Dislalie 1167
Dislexie 1167, 1421
Dislipoproteinemii genetic 1364
Dismatur 148, 149-150
Dismaturitate 149, 153
Dismorfie craniană cu aspect de trifoi (Kleeblattschadel) 1043-1044
Disociaţie atrioventriculară 368
Disomie uniparentală 1334
Disostoză craniofacială Crouzon 1041, 1044, 1409
Disostoză craniomandibulofacială (sindrom Franceschetti) 1041
Displazie anhidrotică ectodermală 743
Displazie aritmogenă a ventriculului drept 365-366, 414
Displazie bronhopulmonară 149, 152, 162, 163, 263, 267, 269, 280
Displazie frontonazală 1408
Displazie imunoosoasă Schimke 742
Displazie multichistică renală 650-651
Displazie renală 649-651, 704, 728
Displazie renală obstructivă 651
Displazie scheletală cu extremităţi scurte 742
Displazie septooptică 1231
Displazii cerebrale 1011
Dissinergii vezicosfincteriene 734
Distrofie merozin-negativă 1000
Distrofie merozin-pozitivă 1000
Distrofie miotonică 991, 1101-1103
Distrofie miotonică Steinert 1001-1002
Distrofie musculară a centurilor 993, 999
Distrofie musculară Becker 149, 409, 993, 998, 999, 1342
Distrofie musculară congenitală 1000-1001
Distrofie musculară congenitală Fukuyama 993, 1000-1001
Distrofie musculară Duchenne 149, 408, 409, 992, 993-998, 1004, 1335, 1337, 1342
Distrofie musculară Emery-Dreifuss 993, 998-999
Distrofie musculară facioscapulohumerală (Landouzy-Déjerine) 993, 999
Distrofie musculară progresivă 991, 992-993

Diversificarea alimentaţiei 89, 106-107, 560
Dizenterie amibiană 1504
Dizenterie bacteriană 1502-1505
DNID (*vezi* diabet zaharat non-insulino-dependent)
Dolicocefalie 1041
Drepanocitoză 704, 770, 803, 805, 1342
Drepanocitoză heterozigotă 812
Drepanocitoză homozigotă 810-812
Dry arthritis 954, 955
DSM-IV 1160, 1161, 1162, 1164, 1183, 1185, 1189, 1191, 1194, 1255
Ductopenie 589
Duplicaţie cu ureter ectopic 725
Duplicaţie de esofag 457-458
Duplicaţie de intestin subţire 462
Duplicaţie duodenală 461
Duplicaţie ureterală 725
Duplicaţie ureterală incompletă 725
Dyskeratosis congenita 742

E

Echilibru acidobazic 542-543, 549, 1595
Echinococoză 1552, 1553
Echivalenţe de ileus meconial 1391, 1396
Eclampsie 148, 153, 842
Ectimă 1428-1429
Ectopia testiculului 728
Eczema adolescentului 1438
Eczema atopică a sugarului 1426, 1438
Eczemă flexurală 1438
Eczemă infantilă 1437
Eczemă numulară 1432, 1439
Edem cerebral 545, 546, 635, 636, 645, 656, 657, 1068, 1071, 1073, 1074-1077, 1110, 1494, 1499, 1500
Edem hemoragic acut 971
Edem pulmonar acut 161, 181, 229, 249, 331, 334, 400, 416, 545, 656, 657, 701, 702-703
Edem subglotic alergic 1488
Eliptocitoză ereditară 770, 797, 800
Embolie pulmonară 249, 355, 395, 836, 895, 1513
Embriopatie rubeolică 1519
Emfizem lobar gigant 162, 202, 253
Empiem pleural 227, 249, 250-253
Empiem subdural 212, 1496
Encefalită cu arborvirusuri 1546
Encefalită cu enterovirusuri 1546
Encefalită cu virus herpes simplex 1546
Encefalită rujeolică 1516
Encefalită toxoplasmică 1058
Encefalită urliană 1523
Encefalite 423, 1231, 1510, 1519, 1527, 1529, 1531, 1532, 1545
Encefalite acute virale primare 1546
Encefalite acute virale secundare 1546-1547
Encefalomalacie chistică 154, 155
Encefalomielite 987, 1510, 1545
Encefalopatie demielinizantă cronică progresivă 883
Encefalopatie hepatică 609, 610, 620, 632-635, 1537
Encefalopatie herpetică neonatală 1546
Encefalopatie hiperbilirubinemică 183
Encefalopatie hipertensivă 434-435, 656, 839, 1075
Encefalopatie hipoxic-ischemică 154, 1120, 1121, 1127, 1130, 1137
Encefalopatie progresivă HIV 753-757
Encefalopatii cronice infantile 1547
Encefalopatii metabolice 1547
Encefalopatii mitocondriale 1114, 1118
Encefalopatii prin agenţi fizici 1547
Encoprezis 1187
Endocardită bacteriană 299, 307, 308, 314, 334, 337, 379, 381, 436, 694, 784, 825, 945, 1063, 1109, 1111
Endocardită infecţioasă 376-381
Endocardită Libman-Sacks 960
Endocardită nozocomială 377
Endocardită trombotică neinfecţioasă SIDA 399
Endocrinopatie poliglandulară tip I (PGA-I) 1294
Endocrinopatie poliglandulară tip II (PGA-II) 1294
Endocrinopatii poliglandulare autoimune (PGA) 1294
Enterită tuberculoasă 1473
Enterite grave neonatale 171
Enterobioză 1559-1560
Enterocolită cu Shigella 519-524
Enterocolită ulceromembranoasă postantibiotice 1504
Enterocolită ulceronecrotică *(EUN)* 149, 151, 178-181, 192, 301, 318, 334, 337, 464, 530, 553, 574
Enterocolite acute virale 1504
Enteropatie prin pierdere proteică 1505
Enteropatii cronice anatomice 553
Enteropatii cronice din infecţii enterice persistente 553
Enteropatii cronice din infecţii extraintestinale 553
Enteropatii cronice din intoleranţe dobândite la glucide 553
Enteropatii cronice din intoleranţe dobândite la proteine 553
Enteropatii prin erori înnăscute de absorbţie 553
Enterosepsis 417
Enurezis 733, 734-737, 1186-1187
Enurezis nocturn primar 706, 734-737, 1031, 1186
Eozinofilie 824
Eozinopenie 824
Ependimoame 1079, 1080, 1081, 1084-1085, 1096, 1099, 1100-1101, 1105, 1247
Ependimoblastom 1081, 1082, 1086
EPI (*vezi* Program Extins de Imunizare)
Epidermofiţie inghinală 1432
Epidermofiţie interdigitală 1432
Epidermoliză buloasă 1444-1445
Epidermoliză buloasă cicatrizantă distrofică dominantă 1444
Epidermoliză buloasă distrofică recesivă 1444
Epidermoliză buloasă generalizată necicatrizantă 1444
Epidermoliză buloasă joncţională 1444
Epidermoliză buloasă localizată (Weber-Cockayne) 1444
Epidermoliză buloasă recurentă a mâinilor şi picioarelor 1444
Epiglotită 217
Epiglotită cu Haemophilus influenzae 219, 220, 1488
Epilepsie 136, 155, 159, 450, 1095, 1105, 1108, 1112, 1128, 1129-1149, 1182, 1547
Epilepsie cu absenţe juvenile 1136, 1140
Epilepsie grand mal de trezire 1141, 1144
Epilepsie mioclonică 1136, 1343
Epilepsie mioclonică juvenilă 1136, 1140, 1147
Epilepsie parţială cu vârfuri centrotemporale 1140
Eritem exsudativ polimorf 1517
Eritem fesier 1439-1440

Eritem fix medicamentos 1437
Eritem indurat Bazin 1425, 1448
Eritem marginat Leiner 943-944
Eritem multiform 1425, 1426, 1436, 1437, 1441-1443
Eritem nodos 1425, 1437, 1448, 1449-1450, 1484
Eritem polimorf 468, 1441, 1527
Eritem polimorf major 468
Eritroblastopenie congenitală 786-787
Eritroblastopenie tranzitorie a copilului 787-788
Eritroblastopenii câştigate 788-789
Eritroblastoză fetală 184-188, 193
Eritrodermie descuamativă 1426, 1440-1441
Eritron 764
Eritron la prematuri 767
Erizipel 1429, 1529
Erori înnăscute de absorbţie 553
Erori înnăscute de metabolism 1343
Erupţie polimorfă la lumină 1452, 1453
Esofagită 104, 111, 457, 470, 471, 472, 474, 755, 780, 886
Etica cercetării ştiinţifice 61
Etica distributivă 62
Etica genetică 59, 60
Etmoidită 207, 220
EUN (*vezi* enterocolită ulceronecrotică)
Eunucoidism 1238
Exantem alergic 1483
Exantem solar 1483
Exantem subit 1413
Extrasistole supraventriculare 357
Extrasistole ventriculare 356-357, 366, 371, 450
Extrofie de vezică 698

F

Facomatoze 160, 1049-1056, 1080, 1165
Farmacologie genomică 1321
Fasciită eozinofilică 966, 967, 1448
Favism 800
Febră butonoasă 661, 1517
Febră tifoidă 526, 660, 824, 842, 1506-1508
Febre eruptive 953
Fenilcetonurie 104, 1114, 1127, 1128, 1137, 1340, 1351-1354
Fenomen dawn (al zorilor) 1317
Fenomen Sömögyi 1316
Feocromocitom 424, 428, 429, 430, 437, 1270, 1282, 1291-1292, 1293
Fibrilaţie atrială 348, 354-356, 358, 363, 373, 408
Fibrilaţie atrială cronică 355
Fibrilaţie atrială paroxistică 355
Fibrilaţie ventriculară 329, 360-361, 363, 696
Fibriloflutter 353
Fibroame miocardice 444-445
Fibroelastoză endocardică 385, 386, 412-414
Fibromiosarcom 446
Fibromixom 445
Fibrosarcom 446, 927, 929, 930
Fibroză chistică 104, 105, 124, 133, 149, 183, 209, 211, 222, 229, 243, 260, 261, 262, 263, 269, 343, 437, 485, 499, 553, 554, 569, 588, 596, 617, 630, 631, 746, 857, 1230, 1336, 1340, 1343, 1388-1403, 1491
Fibroză endomiocardică 411
Fibroză hepatică congenitală 605, 608, 611-614, 617, 618, 627
Fibroză pulmonară difuză idiopatică 280
Fibroză pulmonară interstiţială 280, 283
Fibroză pulmonară interstiţială a prematurului 281
Fistulă anală 831
Fistulă arteriovenoasă intracraniană
Fistulă bronhobiliară 204
Fistulă esotraheală 221 260, 263, 345, 456, 457
Fistulă traheoesofagiană 162, 201, 269, 650, 1491
Flegmon Ludwig 212, 1524
Flegmonul planşeului bucal 212
Flutter atrial 348, 352-354, 358, 363, 371, 373
Flutter atrial postoperator precoce 370
Flutter atrial postoperator tardiv 370-371
Flutter atrial prenatal 347
Fobie 1178
Fobie şcolară 1178-1179
Foliculită 1429, 1440, 1527
Formule adaptate, de start 99, 100
Formule de continuare *(follow up)* 99, 101
Formule de lapte, compoziţie 96-98
Formule de lapte, tipuri de formule 98-106
Formule de lapte pentru sugari 98-106
Formule delactozate 103, 104, 105
Formule delactozate şi hipoalergenice 104, 105, 560
Formule din soia 93, 103, 536, 564, 565
Formule hipoalergenice 104, 105, 558
Formule pentru prematuri 99-102
Formule speciale 99-106, 125
Fotoalergie 1452, 1453
Fotodermatoze 1452
Fotosensibilitate indusă de medicamente 1452-1453
Fototoxicitate 1452, 1453
Fucozidoză 1377
Furuncul 1429, 1440

G

Galactosialidoză 1377, 1378
Galactozemie 103, 105, 588, 597, 627, 631, 691, 1114, 1127, 1343, 1358-1359, 1407, 1539
Gangliogliom 1085
Ganglioneurinom 424, 428, 499, 533, 555, 1081, 1247
Gangrenă pulmonară 247-249
Gastrită acută 475, 477, 1524, 1539
Gastrită alergică 475, 476
Gastrită atrofică 475, 476
Gastrită bacteriană 476
Gastrită chimică 476
Gastrită corozivă 475
Gastrită cronică 475, 477
Gastrită de iradiere 476
Gastrită din boli de metabolism 478
Gastrită eozinofilică 475, 476, 478
Gastrită fungică 475
Gastrită granulomatoasă neinfecţioasă 476
Gastrită hipertrofică 475, 476
Gastrită infecţioasă 478
Gastrită interstiţială 475

Gastrită limfocitară 476
Gastrită medicamentoasă 475
Gastrită Ménétrier 475
Gastrită multifocal atrofică 476
Gastrită neinfecţioasă 478
Gastrită nonatrofică 475, 476
Gastrită vasculară 478
Gastrită virală 475
Gastroduodenită 578, 1539
Gastroduodenită acută hemoragică a nou-născutului 475
Gastroenterită bacteriană 502
Gastroenterită cu Campylobacter 528-530
Gastroenterită cu E. coli enterohemoragic *(EHEC)* 517, 518-519
Gastroenterită cu E. coli enteroinvaziv *(EIEC)* 517, 518
Gastroenterită cu E. coli enteropatogen *(EPEC)* 515-516
Gastroenterită cu E. coli enterotoxigen *(ETEC)* 516-517
Gastroenterită infecţioasă 500
Gastroenterită virală 501
Gastroenterită cu Salmonella 1506
Gastroenterocolită cu Salmonella netifică 524-528
Gastroenterocolită cu Yersinia 530-531
Gastroenterocolită acută severă 537-538
Gavaj 110, 151, 179, 200-201, 207, 478, 985, 1125
GBS *(group B streptococcal infection)* (*vezi* infecţie cu streptococ β-hemolitic grup B)
Gene, funcţie 1328-1330
Gene, structură 1326-1328
Genetica mucoviscidozei 1388-1390
Genetică clinică 1419-1420
Genom uman 1324
Germinom 934, 935, 1082, 1231, 1246-1247, 1249
Giardioză 533, 1548-1550
Gigantism 1238-1239, 1248
Gigantism cerebral 1238
Gigantism hipofizar 1238
Gingivostomatită acută herpetică 465, 466, 467
Glaucom congenital 1049, 1052, 1405, 1406
Glaucom infantil 1406-1407
Glaucom infantil primar 1406-1407
Glicogenoză cardiacă 385, 411
Glicogenoză hepatică 627, 1361
Glicogenoză musculară 1001, 1363-1364
Glicogenoză 0 1363-1364
Glicogenoză tip I 1361-1362, 1397
Glicogenoză tip II 1003, 1363
Glicogenoză tip III 605, 1003, 1114, 1361, 1362-1363
Glicogenoză tip IV 588, 605, 617, 631, 1003, 1361
Glicogenoză tip V 1003
Glicogenoză tip VII 1003, 1361
Glicogenoză tip VIII 1363
Glicogenoză tip IX 1003, 1361, 1363
Glicogenoză tip X 1003, 1361
Glicogenoză tip XI 1003
Glicoproteinoze 1375-1377
Glicozurie renală 685
Gliom de nerv optic 1080, 1248, 1249, 1419, 1420
Gliom de trunchi cerebral 1102
Glomerulonefrită crescentică proliferativă 973
Glomerulonefrită din purpura Schönlein-Henoch 654, 664-665
Glomerulonefrită extramembranoasă 681, 962
Glomerulonefrită membranoproliferativă 661, 694, 704, 960, 962
Glomerulonefrită mezangială 664, 962
Glomerulonefrită segmentală şi focală 960, 962
Glomerulonefrite acute 423, 653-668, 703
Glomerulonefrite acute alergice 662-663
Glomerulonefrite acute bacteriene 653-654
Glomerulonefrite acute difuze poststreptococice 212, 654-660, 663, 694, 1484
Glomerulonefrite acute infecţioase nestreptococice 660-661
Glomerulonefrite acute maligne 663-664
Glomerulonefrite acute neinfecţioase 654
Glomerulonefrite acute nestreptococice 660-661
Glomerulonefrite acute parazitare 654
Glomerulonefrite acute primare 653-654
Glomerulonefrite acute secundare 654
Glomerulonefrite acute virale 654
Glomerulonefrite cronice 423, 657, 669, 673, 703, 709
Glomerulonefrite secundare unor boli generale 657, 664-665
GM1 gangliozidoză 1371, 1372
GM2 gangliozidoză 1371, 1372
G.N. (*vezi* greutate la naştere)
Granulom eozinofil 863
Granulomatoză alergică 968
Granulomatoză limfoidă 967
Granulomatoză Wegener 390, 694, 967, 973
Greutate 82-83, 117, 118, 123
Greutate la naştere (G.N.) 82-83, 186
Greutate mare la naştere 152
Greutate mică la naştere 148, 166
Guşă autoimună 1243
Guşă dishormonală 1243
Guşă endemică 1239-1245
Guşă endemică oligosimptomatică 1242
Guşă sporadică 1243
Gută 1379-1380, 1382
Guturai 206

H

Hamartoame ale cortexului cerebelos 1012
Hamartom 926, 936, 1049, 1055, 1056, 1218, 1219, 1221
Hamartoze 1409, 1419
Hamartomatoză 1407
Handicap cronic 1406
Handicap neurologic 1011
Handicap vizual 1420, 1421
Hawkinsinurie 1354, 1356
Hemangiom 936, 1080
Hemangiom miocardic 445
Hemangiopericitom 428, 927, 929, 1080, 1082, 1247
Hematopoieză prenatală 763-764
Hemiplegie acută 378, 404, 1108-1113, 1148
Hemiplegie alternantă 1108-1109
Hemocromatoză 808, 1539
Hemocromatoză neonatală 605, 1386
Hemocromatoză primară 411, 605, 1386-1387
Hemodializă 702-703, 773, 842, 1592
Hemofilie A 851-854, 861, 1342
Hemofilie B 854, 861, 1342
Hemoglobine embrionare 765, 804
Hemoglobinoză C 797, 812-813
Hemoglobinoză D 797, 813
Hemoglobinoză E 797, 813

Hemoglobinoză H 806, 807
Hemoglobinoză S 797, 803
Hemoglobinurie paroxistică a frigore 816-817, 842
Hemoglobinurie paroxistică nocturnă 770, 789, 792, 797, 814, 836, 844
Hemopatii maligne 789, 955
Hemoragie meningocerebrală *(HMC)* la nou-născut 155-159, 164, 186, 190, 194
Hemoragie meningocerebrală la prematuri 156-158
Hemoragie suprarenală bilaterală 1278
Hemoragie uterină disfuncțională 1258
Hemoragii uterine anormale 1257
Hemoroizi 574, 615, 629, 1504
Hemosideroză pulmonară 229, 239, 263, 282-285, 780
Hemosideroză pulmonară idiopatică 283-284, 343
Hemotorax 255
Hepatita din febra tifoidă 1539
Hepatita din intoxicația cu ciuperci 1539, 1581
Hepatita din intoxicația cu tetraclorură de carbon 1539
Hepatita din leptospiroză 1539
Hepatita din tuberculoză 1539
Hepatită acută virală A 632, 1533-1534, 1535-1537, 1539
Hepatită acută virală B 56, 57, 1534-1535, 1537-1538, 1539
Hepatită acută virală C 57, 532 1535, 1538, 1539
Hepatită acută virală D 1535, 1538, 1539
Hepatită acută virală E 1535, 1538
Hepatită cronică agresivă medie 599
Hepatită cronică agresivă severă 599
Hepatită cronică autoimună 573, 597-604, 630
Hepatită cronică autoimună cu markeri HLA 597
Hepatită cronică autoimună cu markeri pentru virusuri 597, 603
Hepatită cronică indusă de toxice 597
Hepatită cronică lobulară 599
Hepatită cronică metabolică 597
Hepatită cronică persistentă 599
Hepatită cronică postvirală 597
Hepatită cronică seronegativă fără markeri virali sau autoimuni 598
Hepatită cu Coxsakie B 1539
Hepatită cu herpes simplex 1539
Hepatită cu virus citomegalic 1539
Hepatită cu virus Epstein-Barr 1539
Hepatită neonatală idiopatică 593-594, 589
Hepatită neonatală infecțioasă 593
Hepatită toxică postanestezică 1539
Hepatite bacteriene secundare 1539
Hepatite parazitare 1539
Hepatite toxice 1539
Hepatite virale 588, 631, 1539
Hepatoblastom 631, 926, 936-938
Hepatocarcinom 604, 926, 1532
Hermafroditism adevărat 1212-1213, 1288
Hernie diafragmatică 148, 162, 202, 203, 205, 229, 254, 345, 460
Herpangină 466-467
Herpes neonatal 1413
Herpes recidivant 893
Herpes zoster 744, 755, 897, 1415, 1524, 1528-1529
Herpes zoster varicelosus 1527
HIC (*vezi* hipertensiune intracraniană)
Hidranencefalie 1060
Hidradenită supurată 1429
Hidrocefalia sugarului și copilului 1057-1066
Hidrocefalie posthemoragică 158
Hidronefroză 59, 579, 627, 629, 650, 651, 709, 720-722, 726, 926
Hidrops fetal 153, 185, 352, 807
Hidrops vezicular 596
Hidrotorax 254
Himenolepidoză 1552-1553
Hiperaldosteronism primar 423, 428, 430, 1286
Hiperamoniemie 633, 1351, 1357
Hiperandrogenism 1210
Hipercalcemia din hipervitaminoza D 140
Hipercalcemia hipocalciurică benignă familială 1270, 1271
Hipercalcemia idiopatică a sugarului 1270
Hipercalcemie 102, 104, 153, 428, 1250, 1269-1272
Hipercalciurie idiopatică 685, 1271
Hipercatabolism familial 743
Hipercolesterolemie familială 1336, 1338, 1339, 1343, 1364, 1365-1366
Hiperfenilalaninemie 1351, 1353-1354
Hiperfenilalaninemie benignă 1353, 1354
Hiperfenilalaninemie secundară 1353-1354
Hiperfenilalaninemie tranzitorie 1353, 1354
Hiperfibrinoliză primară 861
Hiperglicemie neonatală 153, 194
Hiperglicinemie 1351
Hiperinsulinism tranzitor 194
Hiperlipoproteinemie 1364
Hiperlipoproteinemie tip V 1364, 1366
Hiperlizinemie 1351
Hipermetioninemie 588, 1351
Hiperoxalurie 1351, 1378
Hiperparatiroidism 136, 423, 1270, 1293
Hiperparatiroidism primar 1270-1271
Hiperparatiroidism primar, familial 1270, 1271
Hiperparatiroidism primar, sporadic 1270, 1271
Hiperplazie corticosuprarenală congenitală 1210, 1277, 1286-1289, 1290
Hiperplazie limfoidă pulmonară 753
Hiperprolinemie 1351
Hipersegmentarea ereditară a neutrofilelor 825
Hipersomnia adolescentului 1188
Hipersomnie 1188
Hipertensiune arterială *(HTA)* 129, 156, 285, 306, 421-435, 613, 653, 654, 656, 667, 669, 670, 673, 674, 676, 690, 695, 697, 698, 699, 701, 704, 707, 709, 710, 711, 715, 955, 968, 973, 985, 1050, 1253, 1286, 1288, 1291, 1590, 1596, 1597
Hipertensiune arterială de cauză renală 428
Hipertensiune arterială esențială 425-427, 431, 434, 1344
Hipertensiune arterială pulmonară 339-344, 627, 842
Hipertensiune arterială pulmonară persistentă la nou-născut 162, 345
Hipertensiune arterială secundară 427-428, 431
Hipertensiune intracraniană *(HIC)* 635, 641, 880, 1033, 1036, 1037, 1039, 1044, 1045, 1046, 1054, 1057, 1062, 1067-1073, 1074, 1087, 1089, 1094, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 1105, 1573
Hipertensiune portală *(HTP)* 344, 605, 607, 608, 612, 613, 614, 615-626, 627, 744, 937

Hipertensiune portală cu şunt gastroesofagian 615
Hipertensiune portală de cauză intrahepatică 616-617
Hipertensiune portală de cauză prehepatică 616, 626
Hipertensiune portală de cauză suprahepatică 617
Hipertensiune portală cu şunturi gastrofrenocapsulorenale 615
Hipertensiune portală cu şunturi portoombilicale 616
Hipertensiune portală cu şunturi rectale 615
Hipertensiune portală necirogenă din hepatopatii granulomatoase 618
Hipertensiune renovasculară 430
Hipertiroidism 361, 423, 428, 555, 773, 1003, 1238, 1264-1267
Hipertiroidism neonatal 1265
Hipertrofie parotidiană cronică 1255
Hiperuricemie 696, 698, 701, 882, 915, 1379-1380
Hipervitaminoză D 140, 1271
Hipoaldosteronism 1277
Hipobetalipoproteinemie 1364, 1367
Hipocalcemie 136, 1130, 1144, 1272-1276
Hipocalcemie neonatală 132, 194-195
Hipogalactie 108, 116
Hipogamaglobulinemie tranzitorie 742, 749
Hipoglicemie 121, 124, 635, 1128, 1130, 1138, 1144, 1256, 1315-1316, 1359, 1503, 1505, 1510, 1585
Hipoglicemie neonatală 154, 193-194
Hipolipoproteinemie 1364
Hipomelanoză Ito 1049, 1333, 1446
Hipoparatiroidism autoimun 1274
Hipoparatiroidism familial 1274
Hipoparatiroidism funcţional 1274
Hipoparatiroidism idiopatic 588, 1274
Hipoparatiroidism neonatal 1274
Hipoparatiroidism paratireopriv (chirurgical) 1274
Hipoplazia celulelor Leidig 1211
Hipoplazie biliară 589
Hipoplazie de cartilaj - păr 742
Hipoplazie pulmonară 201, 202
Hipoplazie renală 649
Hipoplazie renală bilaterală 651
Hipoplazie renală unilaterală 651
Hipoplazie suprarenală congenitală 1277
Hiposegmentarea ereditară a neutrofilelor 825
Hipospadias 728, 1212
Hiposplenie congenitală 743
Hipotiroidism 188, 194, 210, 361, 588, 788, 808, 850, 1003, 1127, 1224, 1230, 1237, 1242, 1252, 1290, 1510
Hipotiroidism congenital 1236, 1259-1262, 1264
Hipotiroidism dobândit 1262-1263, 1264
Hipotiroidism hipotalamohipofizar 1260, 1262
Hipotiroidism juvenil 1219, 1242, 1259
Hipotiroidism primar, cu guşă 1259
Hipotiroidism primar, fără guşă 1259
Hipotiroidism secundar, fără guşă 1259
Hirsutism 1281, 1289-1290, 1291
Histidinemie 1351
Histiocitoză cu celule Langerhans 862-867, 1418
Histiocitoză sinusală cu limfadenopatie masivă 794
Histiocitoză X 554, 618, 897, 1225, 1231, 1245, 1249, 1426, 1440
Histoplasmoză 555, 578, 755, 897, 1277, 1450
HMC (*vezi* hemoragie meningocerebrală la nou-născut)
HMF *(human milk fortifies)* 102-103
Holeră 56, 512-515, 531, 1504
Holoprozencefalie 1010-1011, 1012, 1231, 1249, 1346, 1406, 1407, 1420
Homocistinurie 1107, 1109, 1238, 1338, 1351, 1409
Hospitalism 117, 236, 1170
HTA (*vezi* hipertensiune arterială)
HTP (*vezi* hipertensiune portală)
Hydroa vacciniformă 1452

I

IACRS (*vezi* infecţii acute ale căilor respiratorii superioare)
IC (*vezi* insuficienţă cardiacă)
Icter comun al nou-născutului 182-184
Icter Crigler-Najjar 183, 1539
Icter hemolitic infecţios 1539
Icter hemolitic medicamentos 1539
Icter hemolitic prin izoimunizare Rh 184-188
Icter hemolitic prin izoimunizare AB0 188-189
Icter hemolitic toxic 1539
Icter hepatic 1539
Icter intermitent Gilbert 1539
Icter neonatal 182-189, 801
Icter nuclear 149, 186
Icter posthepatic (mecanic) 1539
Icter prehepatic 1539
Icterul fiziologic al nou-născutului 182
Icterul nou-născutului alimentat cu lapte de femeie 184
IDP (*vezi* imunodeficienţe primare)
Ihtioză 1445-1446
Ihtioză autozomal recesivă 1446
Ihtioză buloasă 1446
Ihtioză lamelară 1446
Ihtioză vulgară 1445-1446
Ihtioză X-linkată recesivă 1446
Ileus meconial 183, 462, 464, 1391, 1395
Iminoglicinurie 685, 687
Impetigo 466, 655, 831, 1425, 1426, 1428, 1429, 1440, 1447, 1482, 1527
Impresiune bazilară 1039-1040, 1058
Imunizare activă 47, 54, 759, 1128
Imunizare pasivă 47, 759, 1540
Imunizări 47, 759
Imunodeficienţă combinată severă *(SCID)* 554, 742, 743, 746, 747, 815, 824, 907
Imunodeficienţă combinată severă *(SCID),* autozomal recesivă 742
Imunodeficienţă combinată severă *(SCID),* X-linkată 742
Imunodeficienţă comună variabilă *(CVID)* 742, 743, 746, 747, 748-749
Imunodeficienţă cu absenţa policelui 742
Imunodeficienţe primare *(IDP),* clinică 742-747
Imunodeficienţe primare *(IDP),* investigaţii de laborator 744-746
I.N. (*vezi* indice nutriţional)
Incidentaloame 1281
Incompatibilitate fetomaternă AB0 183, 188
Incompatibilitate fetomaternă Rh 183
Incontinentia pigmenti 1342, 1446-1447
Indexul masei corporale *(BMI)* 127, 128, 1249, 1250, 1255

Indicatori antropometrici 117
Indice nutriţional *(I.N.)* 83, 118, 123, 125, 126
Indice ponderal *(I.P.)* 83, 117, 150
Indice statural *(I.S.)* 83, 118, 123
Infarct arterial cerebral 1111
Infarct cerebral hemoragic 378, 1108, 1109, 1110
Infarct miocardic 345, 379, 388, 392, 447, 968, 1344
Infecţia tractului urinar *(ITU)* 57, 429, 639, 657, 711-718, 731
Infecţie bacteriană perinatală 165-173
Infecţie cu *Mycobacterium avium* 755, 1471
Infecţie cu streptococ β-hemolitic de grup B *(GBS)* 166-167
Infecţie cu virus Epstein-Barr 390, 631, 694, 744, 907
Infecţie cu virus herpetic 175, 631, 1413
Infecţie HIV 57, 61, 62, 124, 176, 211, 215, 235, 236, 238, 239, 241, 242, 485, 597, 661, 750-760, 815, 824, 842, 845, 897, 1414, 1433, 1458, 1461, 1471, 1474, 1479, 1524, 1532
Infecţie TORCH 148, 173
Infecţie urinară înaltă 716
Infecţie urinară joasă 712
Infecţie urinară neonatală 171
Infecţie urinară recidivantă 709, 733
Infecţie verticală cu virus hepatitic B 175
Infecţie virală congenitală 173, 889
Infecţii acute ale căilor respiratorii superioare *(IACRS)* 206-220, 1539
Infecţii cutanate 657, 829, 833, 1428-1430, 1484
Infecţii cutanate ale nou-născutului 171, 173, 500
Infecţii cutanate cu *Pseudomonas aeruginosa* 1428, 1429-1430
Infecţii intrauterine 148, 149, 1119, 1127, 1130
Infecţii nozocomiale neonatale 149, 166, 167
Injurie hipoxic-ischemică cerebrală 153, 154, 335, 1121
Insomnie 1188
Instabilitate cromozomială 742
Insuficienţă cardiacă *(IC)* 149, 162, 185, 229, 249, 263, 280, 298, 304, 305, 306, 308, 318, 319, 342, 346, 350, 355, 359, 369, 383, 385, 392, 400, 402, 409, 410, 436-442, 447, 554, 555, 589, 627, 629, 631, 656, 657, 676, 699, 701, 703, 706, 707, 808, 893, 960, 968, 973, 999, 1230, 1256, 1265, 1501
Insuficienţă cardiacă energodinamică 1313
Insuficienţă hepatică 104, 111, 485, 546, 603, 608, 630-643, 1074, 1537, 1582, 1585
Insuficienţă hepatică fulminantă 600, 630-643
Insuficienţă pancreatică exocrină 121, 499, 1392, 1396
Insuficienţă renală acută *(IRA)* 334, 336-337, 433, 547, 657, 663, 667, 694-698, 702, 703, 842, 915, 1074, 1270, 1501, 1513, 1570, 1585, 1592, 1596
Insuficienţă renală acută postrenală 694, 695
Insuficienţă renală acută prerenală 694
Insuficienţă renală cronică *(IRC)* 104, 136, 392, 428, 544, 651, 689, 703-711, 714, 788, 842, 1230, 1250
Insuficienţă respiratorie restrictivă progresivă 280, 283
Insuficienţă suprarenală acută (criza addisoniană) 1279, 1280, 1281
Insuficienţă suprarenală congenitală 1277
Insuficienţă suprarenală cronică 1278, 1280
Insuficienţă suprarenală primară 1277-1278
Insuficienţă suprarenală secundară 1278
Insuficienţă ventriculară dreaptă 384
Insuficienţă ventriculară stângă 282, 301, 303, 307, 322, 384, 437
Insulino-rezistenţă acută, pasageră 1316
Insulino-rezistenţă cronică, adevărată 1316
Intoleranţă ereditară la fructoză 555, 631, 691, 1358, 1359-1360
Intoleranţă la lactoză 103, 104, 105, 553, 556-557, 575, 586, 1549
Intoleranţă la proteinele laptelui de vacă 103, 105, 553, 554, 557-560
Intoleranţă tranzitorie la glucoză 1303
Intoxicaţii acute 703, 1510, 1565-1598
Intoxicaţii acute, conduită practică 1565-1569
Intoxicaţie cu acizi corozivi şi baze tari 1569
Intoxicaţie cu alcool etilic 1570
Intoxicaţie cu alcool metilic 1570-1571
Intoxicaţie cu amfetamine 1596
Intoxicaţie acută cu antidepresive triciclice 1594-1596
Intoxicaţie cu antihistaminice 1594
Intoxicaţie cu antipsihotice 1593-1594
Intoxicaţie cu aspirină şi salicilaţi 1583-1585
Intoxicaţie cu barbiturice 1592
Intoxicaţie cu benzodiazepine 1592-1593
Intoxicaţie cu blocante ale canalelor de calciu 1589-1590
Intoxicaţie cu blocante beta-adrenergice 1590
Intoxicaţie cu carbamaţi 1577-1579
Intoxicaţie cu ciuperci 1580-1583
Intoxicaţie cu cocaină 1596-1597
Intoxicaţie cu compuşi organofosforici 1577-1579
Intoxicaţie cu etilenglicol 1570-1571
Intoxicaţie cu hidrocarburi 1575-1576
Intoxicaţie cu monoxid de carbon 1579-1580
Intoxicaţie cu opioide 1597-1598
Intoxicaţie cu paracetamol 1585-1586
Intoxicaţie cu simpaticomimetice 1590
Intoxicaţie cu substanţe methemoglobinizante 1572-1575
Intoxicaţie cu teofilină 1591-1592
Intoxicaţie cu tetraetil de plumb 1571-1572
Intoxicaţie digitalică 1586-1589
Intoxicaţii exogene 1504
Invaginaţie intestinală 1504
I.P. (*vezi* indice ponderal)
IRA (*vezi* insuficienţă renală acută)
IRC (*vezi* insuficienţă renală cronică)
I.S. (*vezi* indice statural)
Ischemie cerebrală 1076
ITU (*vezi* infecţia tractului urinar)

Î

Întârzierea constituţională a creşterii 1233-1235

K

Keratită 1266, 1409, 1413, 1420, 1517, 1527
Keratită herpetică 1413
Keratită interstiţială 967
Keratoconus 1438
Keratosis pilaris 1438
Kwashiorkor 88, 119-120, 122, 499, 554, 1446
Kwashiorkor marasmic 1120

L

Lacune craniene congenitale 1038
LAL (*vezi* leucemie acută limfoblastică)

LAM (*vezi* leucemie acută mieloblastică)
LANL (*vezi* leucemie acută non-limfoblastică)
Lapte matern 91, 94, 96, 126, 131, 132, 135, 557
Lapte uman 88, 90, 91, 92, 93-96, 107, 108
Lapte uman, agenţi antimicrobieni 95
Lapte uman, compoziţie 93-96
Laringită acută 216, 1527
Laringită cronică 216
Laringită striduloasă 218
Laringită tuberculoasă 1468
Laringomalacie 201
Laringotraheobronşită acută 218, 219, 220, 221
Larva migrans cutanata 1561-1562
Larva migrans ocularis 1560, 1561
Larva migrans visceralis 824, 1560-1561
Leiomiosarcom 755, 927, 929
Lepreshaunism 589, 1343
LES (*vezi* lupus eritematos sistemic)
Leucemia sistemului nervos 880, 885
Leucemie acută limfoblastică *(LAL)* 869-888, 912, 913
Leucemie acută mieloblastică *(LAM)* 871, 873
Leucemie acută mieloidă 830
Leucemie acută nediferenţiată 877
Leucemie acută non-limfoblastică *(LANL)* 869-888
Leucemie congenitală 869
Leucemie extramedulară 874, 879
Leucemie M0 872, 873, 874, 875, 878, 880
Leucemie M1 874, 875
Leucemie M2 874, 875, 878
Leucemie M3 874, 875, 878, 879, 880
Leucemie M4 869, 871, 874, 875, 878, 880
Leucemie M5 869, 871, 874, 875, 878, 880
Leucemie M6 874, 875
Leucemie M7 870, 872, 874, 875, 878, 880
Leucemie megacarioblastică 875
Leucemie mieloidă cronică de tip adult *(LMCA)* 888-889
Leucemie mieloidă cronică de tip juvenil *(LMCJ)* 888-889
Leucemie neonatală 869
Leucemie promieloblastică 878, 879
Leucemii mixte (hibride) 876-877
Leucodistrofie metacromatică 1114, 1116, 1370, 1371, 1372
Leucomalacie periventriculară 151, 154, 158, 1011, 1121, 1123
Leucoplakia păroasă a limbii 760
Leziuni precanceroase cerebrale 1080-1081
Lichen planus 1451
Lichen scrofulos 1471
Limfadenită mezenterică 1524
Limfangiectazie intestinală 499, 553, 555, 556, 743
Limfangiectazie pulmonară congenitală 205
Limfoame maligne non-hodgkiniene *(LMNH)* 785, 815, 881, 897, 904-920
Limfocit B, ontogeneză 740-741
Limfocit T, ontogeneză 739-740
Limfocitoză 824
Limfohistiocitoză familială eritrofagocitică (Farquar) 631, 794, 897
Limfom Burkitt 755, 873, 881, 907, 910, 911, 913
Limfom cerebral 1496
Limfom Hodgkin 397, 446, 627, 744, 785, 890, 897, 909
Limfom limfoblastic mediastinal 912
Limfom non-hodgkin 397, 446, 447, 627, 744, 754, 892, 922, 923, 928, 930
Limfopenie 824
Limfosarcom 446
Lipodistrofie 1316
Liposarcom 927, 929
Litiază biliară 1253, 1539
Litiază coledociană 589
Litiază renourinară 730-732
Litiază parotidiană 1524
LMCA (*vezi* leucemie mieloidă cronică de tip adult)
LMCJ (*vezi* leucemie mieloidă cronică de tip juvenil)
LMMH (*vezi* limfoame maligne non-hodgkiniene)
Lungime 81-82, 118, 123
Lupus eritematos sistemic (LES) 191, 250, 382, 392, 397, 423, 485, 589, 627, 654, 663, 698, 701, 703, 704, 784, 792, 815, 827, 842, 847, 861, 897, 945, 955, 958-962, 972, 1108, 1109, 1112, 1449, 1450, 1453, 1470
Lupus vulgaris 1470

M

Macroangiopatie diabetică 1317
Macrosomie 152-153
Malabsorbţie congenitală a acidului folic 554, 781
Malformaţie adenomatoidă chistică 205
Malformaţie Arnold-Chiari 1020, 1028, 1032-1034, 1037, 1039, 1058
Malformaţie Dandy-Walker 1034
Malformaţie Klippel-Feil 1028, 1058
Malformaţii vasculare pulmonare 202, 255
Malformaţii ale sistemului nervos 1019-1047
Malformaţii arteriovenoase cerebrale 1109
Malformaţii congenitale ale joncţiunii craniorahidiene 103
Malformaţii congenitale de cord, epidemiologie 293-294
Malformaţii disrafice 1020-1032
Malformaţii vasculare 322
Malnutriţie 57, 105, 115-126, 206, 256, 500, 521, 531, 534-535, 551, 554, 556, 579, 605, 606, 609, 641, 705, 754, 1123, 1257, 1284, 1433, 1506
Malnutriţie proteică *(M.P.)* 116, 119, 120, 121-123, 124, 499, 627
Malnutriţie protein-calorică (M.P.C.) 105, 116, 123, 124, 125, 126, 551, 627, 705,
Malpoziţia cordului 325-326
Manie 1174
Manozidoză 743, 1377
Marasm nutriţional 116, 119, 121, 133, 499, 554
MAS *(meconium aspiration syndrome)* (*vezi* sindromul aspiraţiei de meconiu)
Masă osoasă, metode de diagnostic 138
Mastocitoză cutanată difuză 1443, 1447
Mastoidite acute 220
Meduloblastom 1079, 1080, 1081, 1082, 1086, 1093, 1097-1100, 1104
Meduloepiteliom 1081, 1082, 1083, 1086
Megacolon toxic 529, 531, 575, 1504
Megaleritem infecţios 1483
Megaureter 719-720
Melanom juvenil Spitz 940
Melanom malign 940, 1082, 1448
MELAS *(mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke)* 1108, 1109, 1111-1112

MEN (*vezi* neoplazii endocrine multiple, sindrom MEN)
Meningiom 1049, 1051, 1079, 1082, 1083, 1093, 1105 1247, 1248
Meningiom de creastă sfenoidală 1245
Meningită aseptică acută 388, 826, 950, 1543
Meningită bacteriană recurentă 1495
Meningită cu fungi 1496, 1545
Meningită cu lichid clar 1542-1545
Meningită cu lichid clar, de etiologie bacteriană 1544-1545
Meningită cu lichid clar, de etiologie virală 1496, 1542-1544
Meningită cu lichid clar limfocitară 1543
Meningită cu protozoare 1496
Meningită cu virus Coxsackie 1543
Meningită cu virus ECHO 1543
Meningită herpetică 1543
Meningită neonatală 168, 170, 173, 1012, 1420
Meningită purulentă a copilului de la 1-5 ani 1495
Meningită purulentă a nou-născutului 170, 1494-1495
Meningită purulentă a sugarului (o lună - 1 an) 1495
Meningită purulentă cu bacili anaerobi gramnegativi 1498-1499
Meningită purulentă cu Haemophilus influenzae tip b 1497, 1500
Meningită purulentă cu Listeria monocytogenes 1498
Meningită purulentă cu meningococ 1497-1498, 1500
Meningită purulentă cu pneumococ 1498, 1500
Meningită purulentă cu stafilococ 1499
Meningită purulentă cu streptococ B 1498, 1500
Meningită purulentă la copilul de vârstă mare 1494
Meningită seroasă acută 1543
Meningită tuberculoasă 1099, 1245, 1467-1468, 1544
Meningită urliană 1522, 1523, 1524, 1543
Meningococemie 417, 1501
Meningoencefalită 1024, 1038, 1080, 1531, 1543, 1545
Meningoencefalită herpetică 1543
Meningoencefalită tuberculoasă 1544
Meningoencefalocel 1020-1025
Meningomielită 1543
Meningomielocel 1026-1031, 1346
Menometroragii juvenile 1257-1259
Metanefros 648
Metastaze cerebrale 1093
Metastaze hepatice 926, 936
Methemoglobinemie congenitală 1342, 1572
Mezonefros 647
Mezotelioame miocardice 445
Miastenia gravis 343, 988-999, 1294, 1303, 1421, 1510
Miastenie familială 991
Miastenie tranzitorie neonatală 990
Microangiopatie diabetică 1317
Mielită acută transversă 1519, 1542
Mieloblastom 880, 1420
Mielodisplazie 775, 789
Mielofibroză 789, 793-794
Mielom multiplu 1270
Mielomeningocel frontonazal 1412
M.I. (*vezi* mortalitate infantilă)
Migrenă 1113
Miocardită acută 382, 388
Miocardită cronică 385
Miocardită cu celule gigante 385
Miocardită interstiţială 382, 383
Miocardită parenchimatoasă 383
Miocardită SIDA 399
Miocardită supurată 383
Miocardite 382-387
Miocardite idiopatice 382
Miopatie acută postanestezică 988
Miopatii congenitale 991, 1001
Miopatii inflamatorii 991, 999, 1003
Miopatii metabolice 991, 999, 1003-1004
Miopatii mitocondriale 369, 1004, 1343
Miosarcom renal 446
Miotonie congenitală 1001, 1002
Miozită 962
Mixedem congenital 1236, 1259-1262
Mixoame intracavitare 445-446
Mixom atrial 378, 838, 1108, 1109, 1111
Moarte cerebrală 1076
Moarte cerebrală la nou-născut 155
Moarte subită 342, 363, 366, 371, 402, 404, 406, 414, 445, 446, 1011, 1256, 1397
Molluscum contagiosum 1430-1431
Moniliaze 1433
Monocitoză 825
Mononucleoză infecţioasă 467, 618, 661, 824, 842, 843, 845, 897, 1450, 1488, 1517, 1529-1532
Monosomie 7 794, 889
Monosomie X 1214, 1333, 1337
Morbiditate 42
Mortalitate 149
Mortalitate infantilă *(M.I.)* 40-42, 1242
Mortalitate neonatală 41, 153
Mortalitate perinatală 150, 152, 153, 1242
Mortalitate postneonatală 41
M.P. (*vezi* malnutriţie proteică)
M.P.C. (*vezi* malnutriţie protein-calorică)
MSOF *(multiple systemic organic failure)* 1501
Mucolipidoză 1377-1378
Mucopolizaharidoză 1229, 1340, 1370, 1375, 1377-1378, 1410
Mucoviscidoză 1388-1403
Mutaţii genice 1331-1332
Mutism 1167, 1168-1169

N

Nanism din pseudohipoparatiroidism 1236
Nanism din sindromul Cushing 1236
Nanism familial 1235
Nanism genetic 1230, 1231, 1235
Nanism hipofizar 1230-1236
Nanism idiopatic 1235
Nanism Laron 1232, 1235, 1303, 1343
Nanism prin rezistenţă la GH 1235
Nanism psihosocial 1230, 1231
Nanism Russell-Silver 1227
Nanism tanatofor 1343
Nanism tiroidian 1236
Nanisme endocrine 1226-1238
Narcolepsie 1188
Natalitate 40

Necesar de acizi graşi esenţiali 89
Necesar de apă 87
Necesar de calciu 90-91, 113
Necesar de calorii 87-88, 113
Necesar de cupru 92
Necesar de fier 91, 113-114
Necesar de fosfor 91
Necesar de hidraţi de carbon 89, 113
Necesar de iod 92
Necesar de LCP *(long chain polyunsaturated fatty acids)* 90
Necesar de lipide 89-90
Necesar de magneziu 91
Necesar de potasiu 91
Necesar de proteine 88, 113
Necesar de PUFA *(polyunsaturated fatty acids)* 90
Necesar de sodiu 90
Necesar de vitamina A 92, 114
Necesar de vitamina B 93, 114
Necesar de vitamina C 93, 114
Necesar de vitamina D 92, 114
Necesar de vitamina E 92-93
Necesar de vitamina K 93
Necesar de zinc 91-92, 113
Necroliză epidermică toxică 1437, 1441-1443, 1485
Necroza grăsimii subcutanate 1448
Necroză corticală 695, 698, 701, 859
Necroză tubulară 334, 695, 703
Necroză tubulară acută 154, 423, 666
Necroză tubulară proximală 154, 695
Nefrită de şunt 661-662
Nefroblastom 682, 925-927
Nefrocalcinoză 428, 686, 689, 731
Nefrogeneză 648-649
Nefrolitiază 428, 688, 689
Nefronoftizie juvenilă 649
Nefropatie de reflux 423
Nefropatie diabetică 424, 1317-1318
Nefropatie HIV asociată 760
Neoplasm de colon 1504
Neoplazii endocrine multiple (MEN) 553, 1271, 1292-1293
Neurinom de nerv acustic 1080, 1407
Neuroblastom 205, 397, 424, 428, 446, 499, 553, 555, 631, 770, 789, 793, 881, 897, 922-925, 928, 936, 953, 1081, 1082, 1086, 1108, 1109, 1291, 1292, 1397
Neurofibrom 1049, 1051, 1082
Neurofibromatoză acustică bilaterală, tip 2 (NF2) 1049, 1051
Neurofibromatoză von Recklinghausen, tip 1 (NF1) 929, 1049-1051, 1104, 1291, 1407, 1417, 1419
Neurofibrosarcom 927, 929
Neuropatie congenitală hipomielinizantă 983-984
Neuropatie cu axoni giganţi 984
Neuropatie diabetică 1318
Neuropatie difterică 987
Neuropatie ereditară a nervului optic Leber 1114, 1118, 1343
Neuropatie periferică HIV 759
Neuropatie senzitivo-motorie ereditară tip I 981-983
Neuropatie senzitivo-motorie ereditară tip II (tip axonal) 983
Neuropatie senzitivo-motorie ereditară tip III (Déjerine-Sottas) 983
Neuropatii toxice 987-988
Neurotoxicitatea bilirubinei 186
Neuroviroze paralitice 1542
Neutrofilie 822
Neutropenie 169, 822-824, 897
Neutropenie autoimună 823-824
Neutropenie benignă 822
Neutropenie ciclică 823
Neutropenie congenitală severă 822-823
Neutropenie intrainfecţioasă 823
Neutropenie medicamentoasă 824
Nevi displazici 1448
Nevi melanocitari congenitali 1447
Nevi nevocelulari 1447
Nevrită optică 1420-1421, 1523, 1527
Nevrită interstiţială hipertrofică 983
Nevrite infecţioase 1542
Nevrite toxice 1542
Nistagmus congenital 1409
Nocardioză 392, 755, 1477
Nou-născut 67, 143-147
Nou-născut cu greutate mică 148
Nou-născut cu risc 147-148
Nou-născut din mamă diabetică 152
Nutriţia sugarului şi copilului 87-93
Nutriţia şcolarului şi adolescentului 112-113
Nutriţie parenterală 111, 151, 571, 575, 581, 596, 617, 631, 696

O

Obezitate 126-130, 429, 596, 629, 702, 880, 955, 1238, 1281, 1284, 1317
Obezitate, modificări endocrinologice 1250-1254
Obezitate primară 1252
Obezitate secundară 1252
Obstrucţie intrahepatică 617-619
Obstrucţie neoplazică sau prin bride 589
Obstrucţie prehepatică 617
Obstrucţie suprahepatică 619
Occipitalizarea atlasului 1039, 1040
Oftalmie neonatală 171, 173
Oftalmie simpatică 1415
Oligoastrocitom 1080, 1082, 1083
Oligodendrogliom 1079, 1080, 1081, 1082, 1083, 1084, 1093
Oligohidramnios 148, 718
Oligomeganefronie 649, 651
Omfalită 171, 616
Omfalocel 148, 345, 925, 1346
Onicomicoză 1432
Ooforită urliană 1523
Oreion 1521-1524
Orhită urliană 1523, 1524
Originea anormală a arterelor coronare 321-322
Osteodistrofie ereditară Albright 1236, 1274-1275, 1297, 1343
Osteogenesis imperfecta 134, 402, 838, 1039, 1338, 1339, 1343, 1345
Osteodisgenesis multisinostotica 1409
Osteomalacia hipofosfatemică a adolescentului 686
Osteomielită 212, 231, 743, 744, 783, 831, 833, 931, 932, 1373, 1484, 1507, 1542

Osteomielită neonatală 171, 173
Osteopetroză 134, 579, 770, 789, 793, 823, 841
Osteosarcom 930-931, 1417
Otită medie acută 219, 220
Otită medie catarală 214, 215
Otită medie cronică 215, 216, 278
Otită medie subacută 215, 216
Otită medie supurată 212, 214-215, 1495
Otită medie supurată neonatală 171
Otită medie supurată tuberculoasă 1468
Otomastoidită latentă 215, 216
Otomastoidită manifestă 215, 216
Ovalocitoză ereditară 772
Oxaloză 1351
Oxicefalie 1042, 1043, 1044
Oxiuroză 1559-1560

P

Pahicefalie 1042
PAN (*vezi* poliarterită nodoasă)
Pancitopenie constituțională Fanconi 843
Pancitopenie Estren-Dameshek 843
Pancitopenie Fanconi 841, 843
Pancreatită 392, 529, 554, 627, 694, 859, 968, 1256, 1272
Pancreatită urliană 1523, 1524
Panencefalită sclerozantă subacută *(PESS)* 1114, 1124, 1127, 1516-1517
Paniculita din boli sistemice 1448
Paniculita din deficiența de α_1-antitripsină 1448
Paniculită cauzată de agenți fizici 1448
Paniculită citofagică histiocitară 1448
Paniculită lobulară idiopatică 1448
Paniculită lobulară postcortizonică 1448, 1449
Paniculită sclerodermică 1448
Paniculită Weber-Christian 1448
Paniculite neonatale 1448-1449
Papiloame laringiene 1488
Papilom de plex coroid 1081, 1085
Paragangliom 1282, 1291-1292
Parahemofilie Owren 850, 856
Paralizie infantilă 1540, 1542
Paralizie isterică 1542
Paralizie periodică familială 988, 1001
Paralizie poliomielitică asociată vaccinării 51
Paralizie Todd 1113
Paralizii cerebrale 149, 151, 155, 160, 1118-1125, 1128, 1165, 1542
Paralizii traumatice 1542
Paramiotonie congenitală Eulenburg 1001, 1002-1003
Paraplegie spasmodică familială Strumpel 1124
Parasomnie 1188
Parotidită cu alte virusuri 1524
Parotidită epidemică 815, 845, 1521-1524
Parotidită recurentă 1524
Parotidită septică 1524
PCA (*vezi* persistența canalului arterial)
Pediatrie preventivă 45-47
Pediatrie socială 39-43
Pediculoză 1433-1434, 1436
Pelagră 1452
Pemfigoid juvenil 468
Pemfigus 468, 1425, 1527
Pemfigus neonatal 171
Pemfigus palmoplantar 176
Perforație spontană a căilor biliare 594
Pericardită constrictivă 355, 372, 397-398, 411, 617, 619, 627
Pericardită cu lichid 393, 394
Pericardită fibrinoasă 392-393
Pericardită reumatismală 396
Pericardită tuberculoasă 396, 1465-1466, 1478
Pericardită uremică 397
Pericardită uscată 392-393
Pericardite acute 388, 391-397
Pericardite acute benigne 396
Pericardite acute idiopatice 396
Pericardite din bolile țesutului conjunctiv 396-397
Pericardite neoplazice 397
Pericardite septice 395
Perimetru cranian 83
Perioadele copilăriei 67
Persistența canalului arterial *(PCA)* 174, 292, 300-302, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 315, 316, 317, 318, 323, 331, 340, 341, 348, 377, 456, 650, 1519
Persistența canalului arterial la nou-născutul la termen 301
Persistența canalului arterial la prematur 149, 301
Persistența ereditară a hemoglobinei F 810
Personalitate antisocială 1194
Personalitate *borderline* 1194
Personalitate histrionică 1194
Personalitate narcisică 1194
Pertussis 45, 1489, 1490
PESS (*vezi* panencefalită sclerozantă subacută)
Pete mongoliene 1446
PGA (*vezi* endocrinopatii poliglandulare autoimune)
Pica 780, 1128, 1185
Pielonefrită acută 712, 714, 716, 717
Pielonefrită cronică 423, 689, 695, 703, 784
Pineoblastom 1082, 1085, 1086, 1096, 1247
Pineocitom 1082, 1086, 1096, 1247
Piopneumotorax 231, 251, 252, 253
Pityriasis alba 1432, 1433, 1438, 1446
Pityriasis rosea 1432, 1450-1451, 1454
Pityriasis versicolor 1432, 1446
Placenta praevia 181, 190, 1120
Plagiocefalie 1042
Platibazie 1039, 1040, 1058
Pleurezie purulentă 250-253
Pleurezie serofibrinoasă 249-250
Pleurezie tuberculoasă 1465, 1478
Pleurezie uscată 249
Pleurită 249
Plicatură gastrică 459, 461
PM (*vezi* polimiozită)
Pneumonie complicată cu abces pulmonar 227-228
Pneumonie complicată cu pleurezie 222, 225, 227
Pneumonie cu adenovirusuri 233, 235
Pneumonie cu Chlamydia pneumoniae 222, 230
Pneumonie cu Chlamydia trachomatis 222, 229-230
Pneumonie cu virus citomegalic 222, 233

Pneumonie cu Haemophilus influenzae 222, 230
Pneumonie cu Mycoplasma pneumoniae 231-233
Pneumonie cu Pneumocystis carinii 222, 235-242, 755
Pneumonie cu streptococ grup B 222, 229
Pneumonie cu virus sincițial respirator (VSR) 164, 233, 234
Pneumonie francă lobară 227
Pneumonie interstițială limfoidă 753, 755, 760
Pneumonie pneumococică 230
Pneumonie stafilococică 230-231
Pneumonii bacteriene 226-233, 249
Pneumonii virale 233-235
Pneumotorax 164, 218, 239, 241, 249, 251, 253-254, 1055, 1056, 1463, 1491
PNI (*vezi* Program Național de Imunizări)
Poliarterită cutanată 1448
Poliarterită nodoasă *(PAN)* 282, 389, 428, 704, 785, 967-969, 1448
Poliatrezie intestinală familială 743
Polichistoză hepatorenală 608
Policitemie neonatală 153, 191, 456
Polihidramnios 148
Polimiozită *(PM)* 962-965, 988
Polinevrită 1542
Poliomielită 45, 56, 57, 343, 423, 428, 1510
Poliomielită anterioară acută 987
Poliomielită vaccinală 51, 987
Polipoză multiplă familială 938
Polipoză intestinală 780, 1504
Poliradiculonevrită acută 985-987
Poliradiculonevrită ascendentă 1542
Porencefalie 1035
Porfirie 423, 1383-1385, 1452
Porfirie acută intermitentă 1335, 1339, 1385
Porfirie eritropoietică 770, 1385, 1452, 1453
Post-pompe syndrome 334, 335
Postmaturi 147
Potomanie 1185
Prediabet 1303
Preeclampsie 148, 153, 423, 698
Prematuri 89, 90, 99, 102, 103, 131, 147, 154, 156, 161, 162, 168, 183, 194, 208, 214, 281, 301, 302, 441, 768, 1011
Prematuri adevărați 148
Prematuri cu greutate foarte mică la naștere 88, 108, 131, 148, 150-152, 181, 189, 194, 281, 293, 768
Prematuritate 117, 135, 148-149, 152, 161, 183, 186, 256, 596, 681, 750, 773, 780, 857, 1119, 1127
Profilaxie primară 45-56
Profilaxie secundară 45, 57-58
Profilaxie terțiară 45, 57-58
Progerie 742, 1343
Progerie (sindromul Hutchinson-Gilford) 742
Program Extins de Imunizare *(EPI)* 47
Program Național de Imunizări *(PNI)* 47, 51, 1514
Prolaps de valvă mitrală 348, 352, 357, 358, 377, 381, 401-405, 1108, 1109, 1110, 1256
Prolaps rectal 1505
Pronefros 647
Prurigo 264, 1528
Prurigo strofulus 1434, 1436
Pseudocrup 218-219
Pseudohermafroditism feminin 1210-1211, 1288
Pseudohermafroditism masculin 1211-1212
Pseudohipoaldosteronism 685, 1277, 1397
Pseudohipoparatiroidism 555, 685, 687, 1252, 1272, 1274-1275, 1295, 1297
Pseudoparalizie sifilitică 1542
Pseudopubertate precoce 1218, 1237, 1282
Pseudotumori cerebrale 1078
Pseudoxantoma elasticum 402, 838
Psihopatie Asperger 1170
Psihoterapie 1195-1198
Psoriazis 703, 1425, 1426, 1427, 1440, 1445, 1454
Psoriazis artropatic 1445
Psoriazis gutat 1445
Psoriazis vulgar 1445
Psoriazis pustulos 1445
PTI (*vezi* purpură trombocitopenică imunologică)
Pubertate întârziată 1222-1226
Pubertate la băieți 83
Pubertate la fete 83
Pubertate precoce 1218-1222, 1237
Pubertate precoce, adevărată 1218-1221, 1238
Pubertate precoce, incompletă 1222
Purpură Chevallier 840
Purpură fulminans 836, 1501
Purpură reumatoidă 282, 955, 967
Purpură Schönlein-Henoch 423, 578, 664-665, 669, 671, 704, 838-841, 970, 1112
Purpură Seidelmeyer 840
Purpură Sheldon 840
Purpură trombocitopenică 282, 760, 842, 1520, 1527
Purpură trombocitopenică alloimună 847
Purpură trombocitopenică autoimună 847
Purpură trombocitopenică idiopatică 760, 847
Purpură trombocitopenică imunologică *(PTI)* 185, 816, 842, 844-850
Purpură trombocitopenică trombotică Moschowitz 842, 844
Purpură Waterhouse-Friderichsen 1495

R

RAA (*vezi* reumatism articular acut)
Rabdomioame miocardice 443-444, 1055, 1056
Rabdomiosarcom 209, 352, 446, 789, 897, 923, 927-929, 1082
Rabdomiosarcom botrioid 935
Rabdomiosarcom de căi biliare 936
Rahischizis complet 1025, 1026
Rahitism carențial 134-140, 689
Rahitism hipofosfatemic 555, 686-687, 1341, 1363
Rahitism hipofosfatemic autozomal dominant 686
Rahitism vitamino-D-rezistent 686, 1295, 1343
Raport cost/beneficiu 60
Reacție leucemoidă 821, 826, 881, 950, 1505
Reacție transfuzională 703
Reacție postvaccinală 50, 52
Reacție urticariană la medicamente 1437
Reacții de sensibilizare la medicamente 392
Reanimare la naștere 144-147, 167
Rectocolită hemoragică 1504
Rectocolită ulcerohemoragică 780, 784, 1415

Reflux gastroesofagian *(RGE)* 164, 244, 260, 263, 267, 269, 278, 450, 451, 458, 469-474, 780, 1391, 1395, 1491
Reflux gastroesofagian fiziologic 470
Reflux gastroesofagian funcţional 470
Reflux gastroesofagian patologic 470
Reflux vezicoureteral *(RVU)* 649, 651, 713, 718, 720, 721, 722-724, 727, 730, 731, 733
Rejet de grefă în transplantul de cord 338-339
Relaţie părinţi-copii 1159-1160
Retard mental 149, 151, 155, 159, 160, 174, 318, 981, 1002, 1011, 1052, 1054, 1121, 1126, 1128, 1224, 1332, 1336, 1337, 1346, 1353, 1357, 1358, 1410, 1500
Retardare mintală 1164-1167
Retardare mintală moderată 1165
Retardare mintală profundă 1165
Retardare mintală severă 1165
Retardare mintală uşoară 1165
Retinită cu virus citomegalic 1414
Retinită pigmentară 369, 1340, 1342, 1407, 1410
Retinită cu herpes zoster 1414
Retinoblastom 923, 933-934, 1417-1418
Retinopatie diabetică 1317, 1415-1416
Retinopatie prin prematuritate *(ROP)* 149, 151, 163, 189-190, 1411
Reumatism articular acut *(RAA)* 57, 212, 382, 392, 396, 784, 842, 879, 941-947, 953, 958, 1109, 1539, 1542
Reumatism articular poststreptococic 381
Rezistenţă la hormoni 1294-1300
RGE (*vezi* reflux gastroesofagian)
Rinichi displazic congenital 423
Rinichi ectopic 726
Rinichi în potcoavă 726
Rinichi multichistic displazic 649
Rinichi polichistic 423, 429, 698, 1250
Rinichi spongios medular 649
Rinită alergică 208-209, 211, 1438, 1439
Rinită nealergică 209-210
Rinofaringită acută 206-208, 215
Rinoree a frigore 207
Ritmul creşterii 103, 131, 133, 1230, 1238
ROP (*vezi* retinopatie prin prematuritate)
Roseola infantum (cu virus herpetic tip 6) 1517
Rubeolă 56, 149, 183, 389, 618, 661, 842, 843, 845, 892, 897, 1483, 1517-1521, 1532
Rubeolă congenitală 174-175, 1128, 1412-1413, 1519-1521
Rujeolă 45, 56, 57, 122, 218, 244, 250, 389, 661, 842, 845, 897, 1483, 1514-1517, 1521
Rumiaţie 1184, 1200-1202, 1396
Ruptura prematură a membranelor amniotice 148, 149, 166, 1346
RVU (*vezi* reflux vezicoureteral)

S

Salmoneloze 1505-1508
Sarcină la adolescente 46
Sarcoame cu celule gigante 446
Sarcoame de ţesuturi moi 927-930
Sarcoame nediferenţiate 446
Sarcoame nediferenţiate de ţesuturi moi 922
Sarcoame neurogenice 1082
Sarcoidoză 244, 250, 343, 382, 392, 485, 569, 784, 827, 842, 897, 953, 1245, 1250, 1270, 1277, 1415, 1448, 1450, 1470
Sarcom alveolar de părţi moi 927, 930
Sarcom embrionar 936
Sarcom Ewing 789, 922, 923, 928, 930, 931, 932-933
Sarcom Kaposi 399, 754, 755, 760, 842
Sarcom neurogen 929, 1082
Sarcom sinovial 927, 930
Saturnism 770
Scabie 1425, 1434, 1436, 1440, 1528
Scarlatină 1481-1484
Scarlatină extrafaringiană 1483
Scarlatină malignă 1483
Schizofrenie 703, 1162, 1171-1173, 1344, 1547
Schwannom malign 929, 1082
SCID *(severe combined immunodeficiency)* (*vezi* imunodeficienţă combinată severă)
Sclerem neonatal 1448, 1449
Sclerodermie 382, 392, 428, 464, 965-967
Scleroză tuberoasă 407, 437, 1049, 1051, 1054-1057, 1080, 1127, 1130, 1137, 1339, 1340, 1418, 1419, 1425, 1446
Scleroză tuberoasă Bourneville 443
Scor Apgar 143-144, 148, 154, 159, 165, 1119
Screening neonatal 1236, 1260, 1335, 1360, 1398
Screening neonatal pentru fibroză chistică 1399
Scrofuloderma 1470-1471
Scrofuloză cutanată 1470-1471
Sechestraţie pulmonară 202-203, 244, 255
Secvenţă malformativă Rieger 1406
Segmentită 222, 226
Seminom 934, 935, 1397
Sepsis neonatal 166, 167-170, 173, 194
Sepsis neonatal cu debut precoce 166, 168
Sepsis neonatal cu debut tardiv 166, 168
Septuri laringiene 201
Sexualizare precoce completă 1218
Sexualizare precoce heterosexuală 1218, 1222, 1237
Sexualizare precoce izosexuală incompletă 1218, 1221-1222, 1237
Sfat genetic 57, 59, 566, 827, 830, 1051, 1342, 1348-1349, 1418
Sferocitoză ereditară (boala Minkowski-Chauffard) 183, 770, 797, 798-799, 1338, 1339, 1343
Sfingolipidoze 1370-1375
SGA *(small for gestational age)* 149
SHU (*vezi* sindrom hemolitic uremic)
Sialidoză 1377
Sicklemie 53, 392, 525, 1108, 1109, 1112, 1250, 1329, 1335, 1338, 1340
SIDA (sindromul imunodeficienţei dobândite) 42, 115, 133, 235, 237, 239, 241, 242, 280, 398-400, 437, 499, 500, 525, 526, 527, 528, 554, 556, 574, 815, 824, 907, 1277, 1414, 1440, 1459, 1506, 1530, 1545
SIDA, afectare cardiacă 398-400
Sifilis congenital 176, 183, 618, 627, 682, 1413
Sifilis congenital precoce 1413
Sifilis congenital tardiv 1413
Sincinezie palpebralomandibulară 1410
Sincopă 359, 365, 369, 371, 375, 406, 1134, 1573

Sincopă vasodepresorie 372-376
Sincopă vasovagală 372-376
Sindroame hemofagocitice 794
Sindroame hipereozinofilice 411
Sindroame miastenice congenitale 988, 990
Sindroame mielodisplazice 794
Sindroame neurocutanate 769, 770, 1049, 1409
Sindroame psihoorganice 1176
Sindroame talasemice 803-806
Sindroame α-talasemice 149, 797, 806-807
Sindroame β-talasemice 797, 807-809, 1340, 1342
Sindrom adrenogenital 428, 430, 553, 1238, 1286
Sindrom Alagille 310, 589, 605, 630, 631
Sindrom Albright 687
Sindrom alcool-fetal 605, 1346
Sindrom Alport 669, 671, 704, 709, 1407
Sindrom anafilactic indus de efort 1435
Sindrom aniridie - tumoră Wilms 1406
Sindrom Antley-Bixler 1409
Sindrom Apert 1041, 1043, 1343, 1408, 1409
Sindrom aplazie radius - trombocitopenie 789, 841, 842, 843
Sindrom Asperger 1169
Sindrom ataxie-telangiectazie 870, 907
Sindrom Bassen-Kornzweig 1114
Sindrom Bartter 685, 689-690
Sindrom Beckwith-Wiedemann 152, 193, 925, 936, 939, 1238
Sindrom Behçet 392, 578, 836, 1450
Sindrom Bernard-Soulier 841, 842
Sindrom Blackfan-Diamond 770
Sindrom Bloom 742, 870, 1330, 1334, 1452
Sindrom Bonnevie-Ulrich 1215
Sindrom bradicardie - tahicardie 361
Sindrom Budd-Chiari 617, 619, 622, 627, 630, 631, 814, 937, 974
Sindrom cașectizant în HIV *(wasting syndrome)* 755
Sindrom CACH 22, 292
Sindrom cefalalgic 1180-1181
Sindrom cerebrohepatorenal 588
Sindrom Chédiak-Higashi 743, 827, 828-830, 841, 907, 1410
Sindrom Churg-Strauss 269, 967, 968
Sindrom CINCA *(cutaneos, infantile, neurologic and articular)* 953
Sindrom Cockayne 1410
Sindrom Cogan 967
Sindrom colestatic 588-592
Sindrom Conn 1286
Sindrom Cornelia de Lange 1346, 1409
Sindrom CREST 960, 966, 967
Sindrom Crigler-Najjar 183, 188, 632
Sindrom Cushing 423, 428, 429, 430, 939, 1003, 1088, 1230, 1252, 1278, 1281-1285, 1290
Sindrom de activare a macrofagelor (MAS) 789, 950, 953
Sindrom de bilă îngroșată 589
Sindrom de coagulare intravasculară diseminată (*CID, vezi* coagulare intravasculară diseminată) 547, 844, 850, 858-860, 877
Sindrom de cord stâng hipoplastic 181, 257, 308-309
Sindrom de deshidratare acută 485, 491, 505, 537-538, 541, 542, 543-549, 1584
Sindrom de deshidratare acută - hipertonă 544-545
Sindrom de deshidratare acută - hipotonă 545, 1397
Sindrom de detresă respiratorie idiopatică a nou-născutului 161-163, 164, 183, 1076
Sindrom de disfuncție al actinei leucocitare 827
Sindrom de insuficiență placentară 148, 149
Sindrom de lob mediu 244
Sindrom de malabsorbție 116, 135, 554-556, 609, 627, 1367
Sindrom de postmaturitate 153
Sindrom de QT lung 358, 360, 363-365, 373, 402
Sindrom de ruptură cromozomială Nijmegen 870
Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic 882
Sindrom de strivire 703
Sindrom Denys-Drash 925
Sindrom Di George 744, 824, 1274, 1346
Sindrom Down 294, 299, 300, 340, 460, 569, 742, 870, 874, 875, 1166, 1252, 1262, 1303, 1321, 1334, 1336, 1337, 1346
Sindrom Dubin-Johnson 183, 1539
Sindrom Dubowitz 742, 789
Sindrom Eckstein 841
Sindrom Ehlers-Danlos 310, 402, 1343
Sindrom Eisenmenger 340, 342, 343
Sindrom Evans 842, 847, 881
Sindrom Fabry 605, 1371
Sindrom Fanconi 685, 689, 691, 692, 1303, 1363
Sindrom Fanconi-Bickel 693
Sindrom Fechtner 841
Sindrom Franceschetti 1041
Sindrom Fröhlich 1252
Sindrom Gardner 939
Sindrom Gasser 842, 844
Sindrom genetic 729, 1120, 1291, 1407, 1410, 1422-1424
Sindrom Gitelman 685, 689-690
Sindrom Goodpasture 282, 285, 654, 663, 667-668, 704
Sindrom Gregg 174, 294, 1412, 1519, 1520
Sindrom Guillain-Barré 423, 428, 529, 531, 981, 985-987, 1510
Sindrom gură-mână-picior 466, 467
Sindrom Hallermann-Streiff 1407
Sindrom Hamman-Rich 280, 343
Sindrom Heiner 282, 284, 564
Sindrom hemolitic-uremic *(SHU)* 423, 529, 531, 654, 657, 665-667, 681, 695, 698-701, 704, 771, 772, 797, 842, 859, 1108, 1505
Sindrom hemolitic-uremic atipic 699, 700
Sindrom hemolitic-uremic tipic 698, 700
Sindrom hepatorenal 606, 607, 609, 637, 638, 703
Sindrom Hermansky-Pudlak 841
Sindrom hiper-IgD (sindrom CINCA) 953
Sindrom hiper-IgE 743, 827, 829, 832
Sindrom hiper-IgM 742
Sindrom hiperchinetic 1193
Sindrom hipoxic-ischemic 159
Sindrom Holt Oram 294
Sindrom Hutchinson-Gilfort 742
Sindrom Ikari 1504
Sindrom Immerslund-Grasbeck 773, 778
Sindrom Ivemark 325
Sindrom Jackson Wiess 1343
Sindrom Jervell și Lange-Nielsen 364, 365
Sindrom Job 826, 827, 829, 832-833, 897

Sindrom Kabuki 1249
Sindrom Kallmann 1224, 1225
Sindrom Kartagener 211, 243, 277, 827
Sindrom Kasabach-Merritt 192, 838, 842, 859
Sindrom Kawasaki 859, 953, 969-970
Sindrom Kearn-Sayre 369, 1114, 1118
Sindrom Kimmelstiel-Wilson 1317
Sindrom Kleine-Levine 1188
Sindrom Klinefelter 934, 1166, 1224, 1262, 1303, 1338
Sindrom Klippel-Feil 1039, 1040
Sindrom Klippel Trénaunay 1049, 1052
Sindrom Lambert-Eaton 991
Sindrom Landau-Klefner 1136, 1168
Sindrom Landolt 841
Sindrom Laurence-Moon-Biedl 127, 1224, 1230, 1252, 1303, 1410
Sindrom Lennox-Gastaut 1136, 1139, 1140, 1145
Sindrom Leopard 1051
Sindrom Lesch-Nyhan 775, 778-779, 789, 1123, 1380-1381
Sindrom Letterer-Siwe 863
Sindrom Li-Fraumeni 870, 872, 927, 939
Sindrom Liddle 424
Sindrom Lowe 671, 685, 691-693, 1406, 1419
Sindrom Lucey Driscoll 183
Sindrom Lyell 467, 468, 1443, 1527
Sindrom maniacal 1173-1174
Sindrom Marcus Gunn 1410-1411
Sindrom Marden-Walker 981
Sindrom Marfan 294, 377, 402, 838, 981, 1238, 1329, 1338, 1339, 1340, 1343, 1346, 1406, 1409
Sindrom Marshall 1406
Sindrom Mauriac 1237, 1317, 1319, 1397
Sindrom Mayer-Rokitanski 1225
Sindrom McCune-Albright 1051, 1218, 1219, 1221, 1222, 1238, 1282
Sindrom Meckel-Gruber 651, 1011, 1407
Sindrom medulopancreatic Pearson asociat cu sindrom Fanconi 693
Sindrom MELAS *(mithocondrial encephalopathy, lacic acidosis, strike)* 1114, 1118
Sindrom MEN-1 1293
Sindrom MEN-2A 1293, 1342
Sindrom MEN-2B 1293, 1342
Sindrom MERRF *(mioclonic epilepsy with red ragged fibers)* 1114, 1118, 1136
Sindrom Mikity-Wilson 343
Sindrom Mikulicz 1524
Sindrom MNGIE *(mithocondrial neuropathy, gastro-intestinal disorder, encephalopathy)* 1118
Sindrom Montreal 841
Sindrom Morelli 243
Sindrom Mounier-Kuhn 243
Sindrom Münchausen 1188-1189
Sindrom Münchausen by proxy 1189
Sindrom NARES 209
Sindrom NARP (neuropatie, ataxie, retinită pigmentară) 1118
Sindrom nefrotic *(SN)* 484, 627, 629, 671-683, 694, 703, 785, 973
Sindrom nefrotic alergic 671
Sindrom nefrotic congenital 117, 649, 671, 676, 680-683, 698
Sindrom nefrotic din boli generale 671, 676
Sindrom nefrotic din boli infecţioase 671
Sindrom nefrotic din intoxicaţii 671
Sindrom nefrotic din pericardita constrictivă 671
Sindrom nefrotic din tromboza venelor renale 671
Sindrom nefrotic familial 671, 676
Sindrom nefrotic idiopatic 671
Sindrom nefrotic infantil 671, 676
Sindrom nefrotic primitiv 671
Sindrom nefrotic secundar 671
Sindrom Netherton 742
Sindrom Nijmegen 742
Sindrom Nobécourt 1317, 1319
Sindrom Noonan 294, 309, 402, 407, 411, 1217, 1230, 1262
Sindrom oculocerebrorenal 691
Sindrom olfactogenital 1224
Sindrom otopalatodigital 1407
Sindrom 5 p- 1408
Sindrom Papillon - Lefèvre 743
Sindrom Pearson 693, 779, 786, 789
Sindrom Pena - Shokeir 981
Sindrom pertussis 260, 261
Sindrom Pfeiffer 1343
Sindrom Pickwick 129
Sindrom Pierre-Robin 343, 1346
Sindrom Poland 294
Sindrom poliangeitic suprapus
Sindrom postpericardotomie 335-336, 392, 397
Sindrom Potter 718, 719
Sindrom Prader-Willi 127, 1224, 1230, 1252, 1303, 1334, 1337, 1339
Sindrom *prune-belly* 651, 718, 719
Sindrom pseudoapendicular 1506
Sindrom pseudo-Cushing 1284
Sindrom Refetoff 1262, 1295-1296
Sindrom Reifenstein 1212
Sindrom Reiter 392, 521, 953, 1415, 1505
Sindrom Rett 1169, 1170-1171, 1342
Sindrom Reye 55, 631, 632, 644-646, 850, 857, 1068, 1074, 1368, 1527, 1528, 1547
Sindrom Richner-Hanhart 1356
Sindrom Ritter 1443
Sindrom Romano-Ward 634, 635
Sindrom Rosenthal 850
Sindrom Rothmund-Thomson 1452
Sindrom Rotor 183, 1539
Sindrom Rubinstein-Taiby 1165
Sindrom Russell-Silver 1230
Sindrom Schmidt 1262
Sindrom Schulmann 789, 966, 967
Sindrom scimitar 323
Sindrom Seckel 742, 789, 791
Sindrom Shahidi-Diamond 785
Sindrom Sharp 967
Sindrom Sheehan 1249
Sindrom Shone 304, 307, 315
Sindrom Shwachman 553, 554, 742, 746, 789, 791, 823, 827, 1399

Sindrom Silver 1227
Sindrom Sipple (MEN-2) 1293
Sindrom Sjögren 1250, 1294
Sindrom Smith Lemli Opitz 1408
Sindrom Sotos 152, 1238
Sindrom Stevens-Johnson 390, 392, 423, 428, 467, 1441-1443
Sindrom Stickler 402
Sindrom Sturge-Weber 1049, 1051-1054, 1130, 1406
Sindrom Treacher Collins 1406
Sindrom trombocitar Sebastian 841
Sindrom Turner 133, 294, 306, 402, 407, 589, 718, 726, 742, 1213-1218, 1224, 1225, 1229, 1230, 1232, 1262, 1303, 1338, 1408
Sindrom Turpin 243
Sindrom Usher 243
Sindrom VACTERL 456
Sindrom Vater 456
Sindrom VURD (valvă, reflux unilateral, displazie) 727
Sindrom Waardenburg 1408, 1409, 1446
Sindrom WAGR (tumoră Wilms, aniridie, anomalii genitourinare) 925, 1337
Sindrom Walker-Warburg 993, 1001
Sindrom Waterhouse-Friderichsen 419, 1278, 1279, 1495, 1501-1502
Sindrom Werner (MEN-1) 1293, 1334
Sindrom West 1135, 1136, 1137-1139, 1148
Sindrom Williams 294, 304-306, 310, 1270
Sindrom Williams-Beuren 423
Sindrom Wiskott-Aldrich 742, 744, 746, 815, 821, 841, 842, 843, 907
Sindrom Wolfram 1249, 1303
Sindrom WPW 291, 351, 352, 355, 357, 358, 360, 361-363, 373, 402, 450
Sindrom Young 243, 1399
Sindrom Zellweger 588, 630, 631, 1117, 1343, 1378
Sindrom Zollinger-Ellison 483, 485-486, 499, 553
Sindrom X-fragil 1337, 1338, 1342
Sindromul aspirației de meconiu *(MAS)* 153, 164-165
Sindromul bărbatului infertil 1211
Sindromul copilului maltratat 1182-1183
Sindromul cornului occipital 1387
Sindromul cromozomului X-fragil 402
Sindromul hemiconvulsii-hemiplegie-epilepsie 1113
Sindromul hemoglobinelor M 813-814
Sindromul hipoplaziei cartilajului și părului 823
Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) la copil 750-762
Sindromul imunodeficienței dobândite la copil, clasificare 755
Sindromul intestinului iritabil 582-587
Sindromul intestinului iradiat 773
Sindromul mialgiei eozinofilice 1448
Sindromul morții subite a sugarului *(SMSS)* 42, 447-451, 563
Sindromul nevului epidermic 686
Sindromul nodului sinusal bolnav 355, 356, 361
Sindromul ovarului polichistic 1258
Sindromul persistenței circulației fetale 345
Sindromul pielii opărite stafilococice 1443
Sindromul pierderii de sare 544, 1288
Sindromul sugarului bronzat 1446, 1454
Sindromul șocului toxic stafilococic *(TSS)* 1443, 1483, 1484-1485
Sindromul testicului feminizant 1211
Sinus dermal 1019, 1031
Sinuzite 209, 210-212, 219, 220, 260, 261, 279, 755, 831, 968, 1484
Siringomielie 1020, 1032
Sistem cardiovascular, morfogeneză 287-291
Sistem duplex caliceal 725
Situs ambiguus 325
Situs inversus 325
SMSS (*vezi* sindromul morții subite a sugarului)
SN (*vezi* sindrom nefrotic)
Soluții concentrate pentru nutriție enterală 104-106
Somnambulism 1135, 1188, 1207
Spasme infantile 160, 1137-1140
Spasmofilie 1272-1273
Spasmul hohotului de plâns 1134
Speranță de viață 42
Spina bifida 1019, 1025, 1037, 1058, 1252
Spina bifida chistică 1025, 1026-1031
Spina bifida oculta 1025, 1026, 1031
Spondilită anchilopoietică 953, 957, 1415
Spondilită tuberculoasă 1471-1472
Spondilartropatie 948, 957-958
Sporul natural al populației 41-42
Stadiile ciclului vieții 1158-1159
Statură înaltă constituțională 1238
Status epilepticus 1141-1144
Stări confuzive acute 1176
Stări preleucemice 870
Stenoza aortică critică a sugarului 304
Stenoza ductului biliar 589
Stenoza ramurilor arterei pulmonare 310
Stenoză aortică supravalvulară 304-306
Stenoză aortică valvulară 293, 302-304, 329, 330, 331, 436
Stenoză congenitală de coledoc 462, 618
Stenoză congenitală de esofag 457
Stenoză de apeduct Sylvius 1037-1038
Stenoză duodenală 183, 460-461
Stenoză duodenală extrinsecă 460
Stenoză duodenală intrinsecă 460
Stenoză hipertrofică de pilor 458-460, 461, 473
Stenoză mitrală congenitală 314-315, 330, 331
Stenoză pulmonară valvulară izolată 309-310, 311, 312, 313, 327, 328, 331, 395
Stomatita din agranulocitoză 468
Stomatita din leucemii 468, 886
Stomatita din trombocitopenii 468
Stomatită aftoasă 465, 466, 467
Stomatită albicans 465-466
Stomatită buloasă 465, 467
Stomatită gangrenoasă 466
Stomatită herpetică 466, 755
Stomatită impetiginoasă 466
Stomatită odontiazică 465, 468-469
Stridor laringian congenital 201
Subnutriție 115, 116, 119
Sudamină 1528
Suicid 1174-1175

Surditate 149, 151, 174, 999, 1004, 1091, 1128, 1182, 1407, 1409, 1491, 1499, 1520, 1523, 1526
Surditate congenitală 1340, 1446

Ş

Şoc 194, 415-421, 485, 631, 635, 836, 1500
Şoc anafilactic 420-421, 562, 564, 859
Şoc cardiogen 181, 395, 416, 1076
Şoc disociativ 416, 421
Şoc endotoxinic 417-420, 1503
Şoc hemoragic 417
Şoc hipovolemic 181, 416-417, 694
Şoc neonatal 149, 181-182
Şoc septic 417, 420, 1483, 1501
Şunt arteriovenos 423

T

TAC (*vezi* trunchi arterial comun)
Tahicardie atrială ectopică 348, 349-350
Tahicardie atrială haotică 350
Tahicardie atrială multifocală 348, 350
Tahicardie atrială postoperatorie tardivă 370
Tahicardie de reintrare via WPW 348, 350
Tahicardie joncţională ectopică 350
Tahicardie joncţională ectopică postoperator precoce 370
Tahicardie paroxistică supraventriculară 347-348, 350-352, 450
Tahicardie postoperatorie tardivă prin reintrare atrioventriculară 371
Tahicardie prin reintrare nodală atrioventriculară 348-349, 371, 373
Tahicardie supraventriculară fetală 346-347
Tahicardie ventriculară 347, 357-360
Tahicardie ventriculară bidirecţională 358
Tahicardie ventriculară cu conducere ventriculoatrială retrogradă 358
Tahicardie ventriculară, formă alternantă 358
Tahicardie ventriculară, formă prefibrilatorie 358
Tahicardie ventriculară, formă repetitivă 358
α-talasemie minoră 807
α-talasemie silenţioasă 807
β-talasemie intermediară 808
β-talasemie majoră 808
β-talasemie minoră 808
β-talasemie silenţioasă 809
Tamponadă cardiacă 393
Tehnica alimentaţiei 107-112
Tehnologia ADN recombinant 1328
Telangiectazie hemoragică ereditară 838
Temperament 1156
Teniaze 1550
Tentativă de suicid 1174-1175
Teoria dezvoltării cognitive Piaget 66, 1156
Teoria dezvoltării psihosexuale Freud 66, 1157-1158
Teoria dezvoltării psihosociale Erikson 67
Teratocarcinom 935, 1247
Teratom 392, 934, 935, 936, 1029, 1080, 1082, 1096, 1247
Teratom chistic 1410
Teratoame pericardice 446
Teratom sacrococcigian 1029, 1030
Testicul feminizant 1212
Testicul necoborât în scrot 728-730, 1346
Testicule oscilante (mobile) 728
Testotoxicoză 1218, 1219, 1221-1222, 1295, 1297
Tetanie acută 1272, 1273
Tetanie latentă 1272-1273
Tetanos 45, 1511-1513
Tetanos cefalic 1512
Tetanos cefalic Rose 1512
Tetanos generalizat 1511-1512
Tetanos localizat 1512
Tetanosul nou-născutului 57, 1512
Tetralogie Fallot 311-314, 321, 328, 333, 335, 337, 369, 370, 377, 381, 456, 1346
TGA (*vezi* transpoziţia vaselor mari)
Ticuri 1183
Tinea capitis 1431-1432
Tinea corporis 1425, 1432
Tinea cruris 1432
Tinea pedis 1432
Tinea versicolor 1425, 1432-1433
Tireotoxicoză 355, 553, 824, 1264-1267, 1270
Tiroidită autoimună cronică limfocitară 1262
Tiroidită cronică cu tireotoxicoză tranzitorie 1265
Tiroidită Hashimoto 1215, 1237, 1243, 1259, 1262, 1267, 1303
Tiroidită Riedl (lemnoasă) 1267
Tiroidită subacută dureroasă (de Quervain) 1265, 1267, 1268
Tiroidită subacută granulomatoasă 1265
Tiroidită subacută nedureroasă (post-partum) 1267, 1268
Tiroidită urliană 1523
Tiroidite acute 1267, 1268
Tiroidite cronice 1267
Tirozinemie hepatorenală 1354-1356
Tirozinemie neonatală 1354
Tirozinemie oculocutanată 1356
TMF *(total body fat mass)* 128
TORCH 148, 178, 1127
Torsada vârfurilor 348, 360
Toxicomanie 1191
Toxiinfecţii alimentare 1504
Toxocaroză 1420
Toxoplasmoza retinei 1414
Toxoplasmoză congenitală 177-178, 1407, 1411-1412, 1420
Traheobronhomalacie 201, 260, 263
Transfuzie fetofetală 183
Transfuzie fetomaternă 183, 780
Transfuzie maternofetală 191
Translocaţii echilibrate 1334
Translocaţii neechilibrate 1334
Translocaţii robertsoniene 1334
Transmiterea informaţiei ereditare 1330-1331
Transplant de cord la copil 311, 337, 338-339, 370, 411, 442
Transpoziţie de vase mari *(TGA)* 293, 315, 316, 324, 325, 381, 402, 436
Transpoziţie completă a vaselor mari 317-319, 321
Transpoziţie completă a vaselor mari, septostomie cu balon 318
Transpoziţie corectată a vaselor mari 319-320, 321
Traumatism obstetrical 153, 156, 190, 1045
Traumatism renal 423